

ENJEUX ÉTHIQUES DE L'INGÉNIERIE TISSULAIRE

Karine Demuth-Labouze

Biochimie, génétique, biologie moléculaire, UFR Pharmacie

Recherches en éthique et en épistémologie, CESP-U1018, Hôpital Saint-Louis

karine.demuth-labouze@universite-paris-saclay.fr

- Part de la **philosophie** qui s'interroge sur **le bien** (bon), **le mal** (mauvais)
- **Questionnement**
 - **Normatif** (ce qui doit être ≠ ce qui est)
 - **Pratique** (décision, action)
- **Éthique ≠ morale et droit**
- **Discipline dont l'objet est de guider l'action humaine**
 - Réfléchir à ce qui est **acceptable, légitime**
 - Convoquée en cas de **dilemmes** (conflits de valeurs, de principes, de devoirs)

- **Éthique normative** : théories de l'agir moral (valeur morale d'une conduite)
 - **Éthique de la vertu** : caractéristiques de l'agent
 - **Éthique conséquentialiste** : conséquences de l'acte (le bien, les conséquences, le contexte)
 - **Éthique déontologique** : intentions de l'agent (le juste, les principes, l'universel)
- **Méta-éthique** : nature des jugements moraux
- **Éthique appliquée** : situations concrètes
 - = Bioéthique, éthique animale, environnementale...
 - **Résolution de dilemmes** :
 - Conflits de « biens » contradictoires : individu vs collectivité, individu A vs individu B, individu A vs individu A
 - Raisonnement pratique :
 - 1- Contexte : analyse de la situation
 - 2- Problématisation : questions, tensions, conflits
 - 3- Visée : motivation de la décision
 - 4- Délibération : hiérarchisation des valeurs, conciliation
 - 5- Décision : action décidée

- **Valeurs** : donnent une signification à nos actions
Multiples, en tension
Ex : progrès scientifique, respect du bien-être animal
- **Principes** : agissent comme repère au sein d'une communauté
Plus abstraits que les valeurs
Ex : **bienfaisance, non-malfaisance, autonomie, justice**
- **Visée** : motive le choix de nos actions
Objectif, plan, projet
Ex : ingénierie tissulaire → répondre à des demandes de soins
- **Finalité** : donne une direction à nos actions
Souvent non explicitée
Ex : ingénierie tissulaire → dépasser la condition humaine

- **Bioethik (1927) et bioethics (1970)**

= Mise en relation du système des êtres vivants et de celui des valeurs humaines

→ Respect de tout être vivant (humain et non humain) en tant que fin en soi

- **Bioéthique (années 80)**

- Réduction du « bio » à l'être humain et à la biomédecine

→ Domaine consacré à l'examen des questions d'ordre éthique que posent les pratiques biomédicales afin de prévenir les risques qu'elles peuvent présenter pour le devenir de la société, voire de l'humanité

→ Pratiques médicales : clinique et recherche

- **Champs classiques de réflexion bioéthique**

Procréatique, expérimentations sur l'homme, interventions sur le vieillir et le mourir, greffes d'organes et utilisation des parties du corps humain, cerveau et manipulations de la personnalité, interventions sur le patrimoine génétique, interventions sur les êtres et milieux vivants non humains

→ Identité de l'homme

- **Autonomie : respect de la dignité et de la liberté de la personne**
 - Devoir de se conformer au libre choix de la personne (consentement libre et éclairé)
 - Éthique déontologique
- **Non-malfaisance : *primum non nocere* (ne pas porter préjudice)**
 - Évaluer au cas par cas les conséquences d'une décision en termes de bénéfices/risques
 - Éthique conséquentialiste
- **Bienfaisance : sollicitude fondée en raison (promouvoir les intérêts)**
 - Évaluer au cas par cas les conséquences d'une décision en termes de bénéfices/risques
 - Éthique conséquentialiste
- **Justice : non-discrimination**
 - Devoir de répondre aux besoins fondamentaux de la personne
 - Assurer une équitable répartition des soins : justice distributive
 - Éthique déontologique

Principes souvent en conflit

Intégrité scientifique	Éthique de la recherche	Responsabilité sociale
Démarche normative	Démarche réflexive	Démarche politique
Principes Normes	Valeurs Finalités	Contexte Conséquences
Communauté	Interface	Société
Pratique	Interface	Implication
Robustesse	Fiabilité	Pertinence

Fiabilité = **robustesse** (solidité) + **pertinence** (adéquation au contexte)

Valeurs parfois en tension

- **Objectif** : développement de substituts biologiques (restauration, maintien, amélioration de tissus lésés)
- **Matériaux** : biomatériaux, cellules souches humaines, molécules bioactives
 - **Cellules souches naturellement présentes chez l'homme**
 - **CS embryonnaires** : pluripotentes
 - ← Embryons surnuméraires (AMP)
 - **CS du sang de cordon ombilical** : partiellement engagées dans une voie de différenciation
 - ← Sang de cordon ombilical (après la naissance)
 - **CS de tissus adultes** : partiellement engagées dans une voie de différenciation
 - ← Tissus de donneurs sains ou de patients
 - **Cellules souches pluripotentes induites**
 - = **Cellules IPS** : pluripotentes (reprogrammation génétique de cellules adultes différenciées)
 - ← Tissus de donneurs sains ou de patients
- **Utilisation** : outils de recherche, supports de tests thérapeutiques, **médecine régénérative (MTI)**
- **Enjeux éthiques** :
 - **Manipulation de tissus humains**
 - **Développement clinique**
 - **Impact sociétal**

- **Collecte, stockage et utilisation de cellules et tissus provenant de donneurs humains**
 - **Consentement du donneur** : applications à venir non totalement connues (**Autonomie, dignité**)
 - **Collecte de CS embryonnaires** : statut juridique de l'embryon ? Instrumentalisation (**Autonomie, dignité**)
 - **Bio-banques** : publiques, privées, hybrides ? (**Justice distributive**)
 - **Objections morales et religieuses** : utilisation en thérapeutique (ordre public vs liberté individuelle) (**Autonomie**)
- **Propriété et marchandisation de tissus donnés et modifiés**
 - **Droits de propriété**
 - Donneur, patient, parties impliquées dans la production du tissu modifié ?
 - Brevetabilité : technologie, produit ? (**Justice distributive**)
 - **Marchandisation : particularité de l'IT**
 - Tissus donnés : non patrimonialité du corps humain (Atc 16-1 Code civil)
 - Matériaux marchands : exploitation, coercition (**Dignité, liberté**)

→ **Statut moral des produits de l'ingénierie tissulaire**

- **Consentement des volontaires et patients : incertitude / complications éventuelles**
 - **Cellules vivantes** : immunogénicité, mutagenèse, différenciation non dirigée
 - **Échafaudages et facteurs bioactifs** : contamination, immunogénicité, cytotoxicité
 - **Complexité des constructions** : variabilité, interactions dynamique imprévisibles
 - **Irréversibilité du processus de régénération** : accentuation des risques
- Bienfaisance/non-malfaisance
- **Accès aux innovations thérapeutiques**
 - Tensions entre intérêt individuel et intérêt collectif :
 - Respect de la personne (éthique du soin)
 - Intérêt général (santé publique)

Essais cliniques : évaluation de la **sécurité** et de l'**efficacité** d'un produit de santé

Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Volontaires sains ou malades	Volontaires malades	Volontaires malades	Patients Conditions réelles
Quelques dizaines	Quelques centaines	Plusieurs dizaines de milliers	Millions
Toxicité Dose max tolérée P. pharmacocinétiques	Tolérance Efficacité Dose thérapeutique P. Pharmacocinétiques P. pharmacodynamiques Bénéfice thérapeutique	Intérêt thérapeutique Efficacité Effets indésirables freq. Bénéfice/risque (court-moyen terme)	Pharmacovigilance Effets indésirables rares Complications tardives Biais de prescription
	Essai non comparatif (le plus souvent)	Essai comparatif (contrôlé randomisé en double aveugle)	
Plusieurs semaines	Plusieurs mois à 2 ans	Plusieurs années	Plusieurs années

↑
AMM

Produits d'ingénierie tissulaire	Essais cliniques
<p>Composants</p> <p>Immunogénicité, contamination, mutagenèse, cytotoxicité</p>	<p>Limite au recrutement de volontaires sains et de patients stables</p> <p>Bienfaisance/non-malfaisance</p>
<p>Nature, taille</p> <p>Évaluation difficile du profil pharmacocinétique</p> <p>Faible pertinence des modèles animaux</p>	<p>Limite à la détermination de la première dose à administrer à l'homme</p> <p>Bienfaisance/non-malfaisance</p>
<p>Interaction avec l'organisme receveur</p> <p>Irréversibilité</p> <p>Implantation, régénération</p>	<p>Impossibilité pour les volontaires de se retirer des essais</p> <p>Autonomie</p>
<p>Acte chirurgical</p>	<p>Difficulté de réalisation d'essais contrôlés randomisés en aveugle</p> <p>Robustesse</p>
<p>Produits personnalisés</p>	<p>Difficulté d'extrapolation des résultats</p> <p>Robustesse</p>
<p>Variabilité de l'environnement</p> <p>Variabilité de la réponse biologique</p>	<p>Difficulté d'extrapolation des résultats</p> <p>Robustesse</p>
<p>Nombre limité de volontaires potentiels</p>	<p>Limitation à la puissance</p> <p>Robustesse</p>

→ **Conflits entre rigueur scientifique et principes éthiques**

Cadre juridique spécifique
(droit de l'Union Européenne)

Marché de l'ensemble des États membres	Usage compassionnel	Exemption hospitalière
Essais cliniques requis Exigences moindres Phase IV renforcée	Essais cliniques non systématiques France : AAC et AAP	Essais cliniques non requis
Marché européen Préparation industrielle	Préparation pour malades particuliers	Conception pour 1 malade Préparation ponctuelle Hôpital Responsabilité exclusive d'1 M

→ **Nouveaux enjeux éthiques**

- **Rapport bienfaisance / non-malfaisance incertain** : preuves d'efficacité et de sécurité moins robustes
- **Justice distributive non assurée : conflits entre santé publique et compétitivité**
 - AMM centralisée (tous les patients européens), exemption hospitalière (accessibilité limitée)
 - Coûts des essais cliniques

- **Justice distributive**

- Accessibilité : disparités socio-économiques en matière de santé (remboursement : SMR – ASMR)
- Allocation des ressources (recherche) : fruits futurs de l'innovation vs soins présents
- **Soutenabilité du système de santé solidaire ?**

- **Longévité et amélioration**

- Prolongation de la durée moyenne de la vie humaine
 - Vieillesse : maladie ou période naturelle de la vie ?
 - Longévité : socialement souhaitable ?
- Disponibilité en tissus : influence sur les normes sociales (alternative à la GPA, ectogénèse...)
- Amélioration (fins esthétiques, capacités physiques ou cognitives) : inégalités
- **Finalité de la médecine ?**
- **Pertinence des développements technoscientifiques ?**

- **Identité humaine**

- Brouillage des frontières entre naturel et artificiel, sujet et objet, humain et non-hu
- Conception de l'humanité, perception de soi et d'autrui

→ **Concept de dignité ?**

- **Économie de la promesse (technoscientifique)**

- Registre performatif, anticipation prédictive
- Vision réductrice des sciences

→ **Nature et finalité de la science ?**

- **Construction des savoirs**

- **Intégrité scientifique** : principes, normes → **robustesse des connaissances**
- **Éthique de la recherche** : valeurs épistémiques → **fabrication des vérités scientifiques**
- Ingénierie tissulaire :
 - Transdisciplinarité , secteur public et secteur privé → **conflits d'intérêts**
 - MTI, flexibilité réglementaire → **niveau de preuves**

- **Utilité des travaux et impact des connaissances produites**

- **Éthique de la recherche** : valeurs non épistémiques, finalité → **acceptabilité de la recherche**
- **Responsabilité sociale** : contexte, conséquences → **acceptabilité de la recherche**
- Ingénierie tissulaire :
 - Enjeux éthiques, juridiques, sociétaux (diapos précédentes)
 - Autres : biosécurité (bio-impression 3D), bien-être animal...

- **Partage des savoirs**

- **Responsabilité sociale** : contexte, conséquences → **pertinence et modalités du partage**
- Ingénierie tissulaire :
 - Promesse technoscientifique : idéologie → **éthique**