

# BIOMATERIAUX ORTHOPEDIQUES : RECHERCHE et REGLEMENTATIONS

## Réflexions bioéthiques

**G. GUILLEMIN**  
**DEA 1995**

- Laboratoire de Recherches Orthopédiques, UA CNRS 1432, Université Denis Diderot, 10 avenue de Verdun 75010 Paris.
- Laboratoire d'Ethique Médicale, Université René Descartes 156 rue de Vaugirard 75730 Paris cedex 15

### I. INTRODUCTION

Après une petite vingtaine d'années de recherches passées sur un sujet très spécialisé, il nous a semblé nécessaire et peut-être utile, grâce au recul, de faire le point sur différentes questions qui ont jalonné ce parcours. Certains des problèmes qui vont être soulevés, semblent relever du questionnement éthique et nous les étudierons au cours de ce travail.

Il nous semble de notre devoir de transmettre à nos cadets, d'une part le fruit de notre expérience et d'autre part la teneur de nos questionnements; en somme, nous souhaitons mettre à la disposition de ceux qui nous succéderont ce que le Professeur Pélicier appelle notre "richesse biographique". Il nous est fréquemment arrivé d'avoir à prendre des décisions "en notre âme et conscience"; cela nous a semblé tout à fait logique. La question est de savoir si "en notre âme et conscience" est un argument suffisant pour justifier de la direction donnée à une recherche et surtout si ce "bien-faire" de P. Ladrière représente une justification suffisante pour assumer, le moment venu, l'application à l'homme des résultats de ces recherches. L'exemple qui va servir de trame à l'exposé traite de l'utilisation du corail naturel en chirurgie osseuse, le corail étant utilisé comme biomatériau de substitution à l'os.

En 1977, lorsque nous avons débuté les travaux dont il va être question, aucune législation, règle ou pré-requis n'était nécessaire à un biomatériau pour permettre son application à l'homme. L'utilisation de ce type de matériel, que ce soit en prothèse articulaire, ostéosynthèse ou matériau de substitution osseuse, dépendait de la seule responsabilité du clinicien, tant de sa responsabilité morale que de sa responsabilité pénale, cette dernière étant couverte par de solides assurances.

Depuis ces temps maintenant éloignés, des normes éditées par l'Association Française de Normalisation (AFNOR), puis plus récemment des directives européennes, sont venues baliser les conditions requises pour l'utilisation de biomatériaux chez l'homme. Grâce à ces normes ou directives, un cadre, une harmonisation ont été mis en place. En quoi ces normes et directives guident, donc aident, le travail du chercheur? Sont-elles trop contraignantes et freinent-elles l'avancée des innovations bio-technologiques? Sont-elles suffisantes à assurer la protection du patient qui doit bénéficier de ces nouvelles technologies? Droit, Ethique et Biologie seront les thèmes clés autour desquels s'articule le travail.

Le souci de savoir si ce qui a été fait l'a été au mieux ou aurait dû l'être différemment a initié une réflexion et a nourri le travail présenté.

La réflexion s'ordonne comme suit:

- Relation historique des recherches menées sur un matériau à usage orthopédique, le corail naturel, depuis le début des travaux expérimentaux en 1977 et sa première utilisation en clinique humaine en 1979 avec exposé de la législation en vigueur jusqu'en 1986.

- A partir de 1986, exposé des normes "préconisées" par l'AFNOR concernant les essais pré-cliniques permettant d'évaluer la cytotoxicité in vitro et la biocompatibilité in vivo de matériaux et dispositifs médicaux.
- Exposé ensuite de la réglementation européenne sous forme de directives ayant force de loi à partir de 1993, directives qui n'entreront réellement en application qu'en 1998, concernant ces mêmes matériaux et dispositifs médicaux.
- Nous discuterons enfin des faits, bienfaits ou méfaits des apports législatifs; nous verrons si la problématique initiale du chercheur doit tenir compte des textes de loi et où se situe le travail du chercheur par rapport à la loi.

### **I.1. Problématique du sujet**

Le corail utilisé comme substitut de greffon osseux appartient au vaste domaine concernant la suppléance fonctionnelle, à l'interface entre médecine et technologie. La suppléance fonctionnelle apparaît comme le prolongement de l'intervention chirurgicale; l'implantation à court ou long terme de dispositifs ou matériaux étrangers à l'organisme humain soulève des problèmes suffisamment spécifiques pour faire de la suppléance fonctionnelle un domaine de recherche autonome avec des spécificités qui lui sont propres. La suppléance fonctionnelle peut se définir comme l'ensemble des procédés et des appareils qui permettent de suppléer une déficience physiologique. Les déficiences physiologiques les plus importantes aujourd'hui sont, par ordre d'importance, d'abord bien sûr celles des organes vitaux, puis celles des organes sensoriels, enfin celles des organes moteurs. Les déficiences des organes vitaux sont cardiaques, pulmonaires, sanguines, rénales, hépatiques, pancréatiques etc... Les déficiences sensorielles sont essentiellement celles de la vue et de l'ouïe. Les déficiences des organes moteurs touchent les muscles et leur stimulation nerveuse, les articulations et enfin l'os. C'est à la suppléance de cette dernière déficience que nous allons nous intéresser puisque notre travail traite des recherches effectuées sur des biomatériaux utilisés en chirurgie orthopédique et plus particulièrement ceux qui sont utilisés comme substituts de greffons osseux.

### **I. 2. Choix de la méthodologie de travail**

Pour analyser la situation, la méthode historique avec description d'une situation et analyse du contenu des textes juridiques ou légaux s'y rattachant nous a semblé la plus appropriée. Ces textes ayant régulièrement évolué au fil des ans, une comparaison sera effectuée de façon à souligner les améliorations apportées et éventuellement les domaines dans lesquels persistent encore des vides ou des flous, qu'ils soient juridiques ou bioéthiques. Dans la mesure où le propos de ce texte est de passer au crible du questionnement bioéthique le travail relaté, le récit insiste sur certains aspects qualitatifs de l'expérimentation.

## **II. HISTORIQUE DE LA RECHERCHE MENEÉ SUR LE CORAIL**

### **II.1.Émergence du concept**

En chirurgie orthopédique, l'ancrage des prothèses totales articulaires se fait classiquement par l'intermédiaire de ciment polymérique. Certains descellements des pièces cimentées faisaient chercher un système évitant ces défaillances. Pour ce faire, un orthopédiste français, le professeur R. Judet, avait imaginé et fait réaliser, des prothèses dont la surface, au lieu d'être lisse et cimentée, était rugueuse et possédait des anfractuosités que l'os receveur pénétrait ultérieurement, obtenant ainsi un véritable ancrage biologique direct. Des travaux précédents nous avaient appris que l'architecture la plus propice à cet ancrage osseux doit être entièrement poreuse, que tous les pores doivent communiquer entre eux et que la taille des pores doit être comprise entre 150 et 300 µm. Une équipe américaine a alors publié la description d'une architecture naturelle correspondant exactement à nos critères. C'était celle du squelette d'une espèce corallienne: le madréporaire *Porites L.* Au lieu de répliquer en métal cette géométrie élaborée par un organisme animal, nous avons étudié la réhabitation osseuse du corail lui-même, sous sa forme minérale naturelle. Pour ce faire, nous avons implanté, dans un cubitus de chien,

un petit fragment de cette espèce corallienne. Cet implant avait une forme grossièrement cylindrique et mesurait environ 10mm de long et 5mm de diamètre.

Le suivi radiologique a montré que 4 semaines après sa mise en place, l'implant était envahi par de l'os de néoformation et qu'après 8 semaines, l'implant corallien avait pratiquement disparu, remplacé par de l'os nouveau. Donc, non seulement la porosité avait servi d'espace de pénétration, mais la composition minérale (98% de carbonate de calcium) du corail avait permis sa résorption (ou sa dissolution), laissant place à une réparation complète de l'effraction corticale initiale réalisée chirurgicalement. Devant cette évolution inattendue et quelque peu surprenante, il a été décidé d'étudier le corail naturel non plus uniquement pour son architecture propice à une réhabilitation satisfaisante mais aussi pour sa composition minérale qui, en se dégradant, rend le corail naturel utilisable comme biomatériau de substitution à la greffe osseuse.

## **II.2. Qu'est-ce qu'un biomatériau ?**

Un biomatériau est une substance, ou une association de substances, autre qu'un médicament, d'origine naturelle ou synthétique, pouvant être utilisée pendant n'importe quel laps de temps comme tout ou partie d'un système qui traite, augmente ou remplace tissu, organe ou fonction du corps. Cette définition entraîne d'emblée une exigence sine qua non de biocompatibilité du biomatériau avec les différents tissus composant le corps humain. Un biomatériau utilisé en comblement ou remplacement de tissu osseux est mis chirurgicalement en contact avec l'os, la moëlle osseuse, le sang, le tissu musculaire, voire la partie profonde du derme. Il doit donc être parfaitement toléré, ne pas provoquer d'effets secondaires excessifs et de plus doit démontrer une biofonctionnalité satisfaisante, c'est à dire, en ce qui concerne les matériaux supplétifs du tissu osseux, représenter une surface d'adhésion propice pour les ostéoblastes qui sont les cellules formatrices de ce tissu afin qu'ils puissent élaborer un tissu de néoformation qui comble ou remplace l'os manquant. Si de plus ce matériau est résorbé et remplacé par du tissu osseux néoformé, après un certain délai, une situation identique à la situation pré-existante au problème clinique peut être retrouvée.

## **II.3. Qu'est-ce que le corail ?**

Le corail dont il est question est le corail sous marin Madréporaire composé d'un polype et de son squelette minéralisé. Des analogies très nettes apparaissent dans l'élaboration de l'exosquelette corallien par des cellules de l'ectoderme du polype, et celle de l'endosquelette des mammifères par les ostéoblastes. La nature du minéral composant les squelettes diffère: carbonate de calcium pour les coraux, phosphate de calcium pour les mammifères. Dans les études présentées, c'est exclusivement l'exosquelette minéral qui a été utilisé et testé.

## **II.4. Utilité d'un substitut**

L'utilisation d'un substitut aux autogreffons comporte de nombreux avantages:

- elle permet l'assurance d'une quantité suffisante pour combler ou remplacer le défaut, ce qui n'est pas toujours le cas, notamment pour les arthrodèses vertébrales postérieures chez l'enfant ou les remplacements de pertes massives d'os longs qui nécessitent des quantités importantes de greffons.
- elle évite les pertes sanguines importantes inhérentes à la prise de greffon, que celle-ci se fasse aux dépens des crêtes iliaques ou d'un autre site donneur et de ce fait diminue le volume des transfusions.
- elle évite un deuxième abord chirurgical pour lequel il existe une certaine morbidité: douleurs, risques d'infection, fragilisation du site prélevé etc...

Sur le plan économique enfin, l'utilisation de substituts d'autogreffons permet fréquemment un raccourcissement des séjours d'hospitalisation souvent rallongés du fait même de la prise de greffon.

Les recherches qui aboutirent ultérieurement à l'utilisation du corail naturel en chirurgie osseuse clinique humaine débutèrent en 1977. Afin de ne pas agir inconsidérément au niveau écologique, un accord de collaboration pour la récolte du corail fut passé entre le laboratoire et l'Office de Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer (ORSTOM), organisme public installé dans le Pacifique. Les blocs de corail parvenaient bruts de forme et de composition. A leur arrivée au laboratoire parisien ils séjournèrent dans

de l'eau de Javel, étaient lavés puis radiographiés, façonnés par sciage, meulage, ponçage, sonication puis stérilisés à la chaleur sèche.

### **II.5. Expérimentations animales:**

Afin d'évaluer la biocompatibilité intra osseuse et la biofonctionnalité de ce biomatériau, des implantations ont été réalisées en tissu osseux chez le chien. De façon à étudier la biocompatibilité tissulaire du corail, des implantations sous-cutanées et intra-musculaires ont été faites sur lapins, suivant un protocole rigoureux. Les études histologiques n'ont montré aucune réaction à corps étranger, ni aigüe ni chronique. Le temps nécessaire à la résorption et au remplacement de l'implant dépend du volume de corail implanté.

Au total, entre 1977 et 1979, 80 animaux ont été implantés avec des fragments plus ou moins volumineux de corail: 22 chiens ont subi un comblement de petit défaut cortical au niveau du cubitus, 30 chiens ont subi un remplacement de résection diaphysaire transcorticale mesurant 28 mm au niveau du fémur. 28 lapins ont servi dans le protocole de biocompatibilité intra musculaire et sous cutané. Cette dernière étude a été confiée à un laboratoire spécialisé en anatomo pathologie indépendant, non impliqué dans les résultats et servant d'experts. Le nombre total d'animaux ayant reçu du corail ayant été jugé suffisant, aucun des animaux n'ayant montré de signe d'intolérance, de rejet ou de réaction anormale, il a été décidé que le passage à l'homme pouvait être envisagé au sein du service d'orthopédie dont dépendait le laboratoire.

En 1979, le CNRS et l'ANVAR, propriétaires conjoints, ont pris un brevet (1) sur l'utilisation du corail naturel en chirurgie osseuse. Jusqu'au dépôt officiel de ce brevet, aucune communication ni publication ne devait être faite sous peine de voir le sujet tomber dans le domaine public et donc non-brevetable. Une fois le brevet enregistré, les résultats des premiers travaux ont pu être publiés (2-4). La même année la première application à l'homme fut programmée.

### **II.6. Applications cliniques humaines:**

En 1979, les renseignements pris auprès d'organismes officiels ont révélé qu'il n'existait aucune indication, recommandation, clause, directive ou texte juridique indiquant quelque pré-requis que ce soit pour l'utilisation d'un biomatériau en application clinique humaine. C'est le chirurgien qui dirigeait le laboratoire et qui avait observé avec nous les résultats obtenus chez l'animal qui a décidé qu'il pouvait "raisonnablement" envisager l'application à l'homme du biomatériau corail. Pendant l'année 1979, 12 patients au total, tous hospitalisés dans le service dont dépendait le laboratoire où se faisaient les recherches, ont reçu un greffon corallien. Comme l'avaient laissé présager les travaux expérimentaux, les résultats cliniques humains n'ont montré aucun effet délétère chez les patients(5-8).

De 1979 à 1985, le laboratoire de recherches dans lequel avaient été réalisés les travaux, a continué à fournir gracieusement des implants de corail façonnés sur commande à des chirurgiens d'horizons géographiques très divers, débordant même l'hexagone, et désireux d'utiliser ce biomatériau.

En 1985 une société industrielle française (9) a acheté la licence d'exploitation du brevet et assure, depuis, la réalisation et la commercialisation des implants. Par la suite et jusqu'à ce jour, ce biomatériau a été de plus en plus souvent utilisé dans des indications cliniques bien précises et pour lesquelles des expérimentations animales de biofonctionnalité ont été réalisées.

Le sujet qui nous intéresse ici n'est pas le devenir commercial du corail en tant que biomatériau mais l'évolution, au cours du temps, du cadre juridique ayant entouré l'utilisation de biomatériaux avant leur application clinique humaine.

### III. HISTORIQUE DES PRE-REQUIS NECESSAIRES À L'UTILISATION DE BIOMATÉRIAUX

Le corail naturel utilisé comme substitut osseux entre dans la catégorie du "matériau médico-chirurgical". Jusqu'en 1986, il n'a existé dans la réglementation aucun pré-requis pour leur utilisation en clinique humaine. C'était le chirurgien qui prenait le risque d'être confronté à un problème médico-légal, son assurance pouvant se retourner, le cas échéant, contre le fabricant ou le partenaire industriel dudit matériau.

Une réglementation normative concernant tous les matériels médico-chirurgicaux a été progressivement mise en place. Nous n'étudierons que la réglementation concernant le corail qui entre dans la catégorie des matériaux minéraux de substitution osseuse.

#### III.1. 1986-1991: Normes et Stratégies normatives françaises.

L'Association Française de Normalisation (AFNOR) est une association dont la mission est d'animer et de coordonner le processus d'élaboration des normes et de promouvoir leur application. C'est le seul organisme habilité à homologuer une norme française. Lorsqu'elles sont approuvées par l'AFNOR, organisme qualifié et reconnu par les pouvoirs publics, les normes obtiennent le statut de "norme française".

La norme constitue un référentiel accepté par tous. Elle est établie par consensus entre toutes les parties concernées qui sont, pour le matériel médical: les Ministères de la Santé et de l'Industrie, les industriels et distributeurs, les utilisateurs et les laboratoires d'essais. En règle générale une norme définit les principales exigences de sécurité et d'aptitude à la fonction ainsi que les méthodes d'essais associées. Cela englobe non seulement les caractéristiques dimensionnelles, physico-chimiques ou biologiques, mais également la terminologie à employer, les questions d'emballage, de marquage ou de contrôle statistique. Les normes sont des documents volontaires, qui ne sont pas des règlements, mais comme elles servent de référence, c'est une façon de les rendre obligatoires.

Dans le cas des biomatériaux à usage orthopédique, des experts: chercheurs, industriels ou cliniciens, se sont réunis dans le cadre de l'AFNOR à de très nombreuses reprises pour élaborer les 4 normes par lesquelles le corail est concerné:

- En décembre 1986, est publiée une norme S90-700 intitulée "Choix des essais permettant d'évaluer la biocompatibilité des matériaux et dispositifs médicaux". Ce document constitue le premier document de référence relatif à la biocompatibilité des matériaux et des dispositifs médicaux. Il propose une classification des matériaux en fonction de leurs conditions d'application: nature du tissu, durée de contact, site d'utilisation et/ou d'implantation. Il recommande des essais biologiques minimaux à effectuer pour évaluer leur biocompatibilité.

- En décembre 1988 sont publiées les deux normes suivantes:

1) S90-701 (10) traitant de la "biocompatibilité des matériaux et dispositifs médicaux par méthodes d'extraction". Cette norme définit une méthode permettant de disposer de liquides d'extraction afin de déterminer leurs éventuels effets sur des systèmes réactifs biologiques. Cette méthode constitue la phase initiale d'un certain nombre d'essais destinés à évaluer la biocompatibilité des implants ou des matériaux servant à les préparer.

2) S90-702 (11) traitant de l' "évaluation in vitro de la cytotoxicité des matériaux et dispositifs médicaux". Cette norme est relative à l'évaluation du pouvoir cytotoxique in vitro des matériaux destinés à une utilisation humaine.

- En décembre 1989 est éditée la quatrième norme S90-703 (12) intitulée: "Implants chirurgicaux. Essais de tolérance d'un biomatériau destiné à entrer en contact avec les tissus musculaires et osseux. Implantations à court et long terme". Cette norme définit clairement les tests de biocompatibilité in vivo à réaliser sur rats et lapins en tissus sous-cutané, musculaire et osseux de façon à évaluer de manière qualitative et quantitative le degré de tolérance in vivo des matériaux après différentes durées d'implantation.

-En mars 1990, la norme S90-700 (13) est révisée et complétée de façon à être harmonisée avec les normes européennes. Elle s'intitule dorénavant "Choix des essais non cliniques permettant d'évaluer la

biocompatibilité des matériaux et dispositifs médicaux". Quelques modifications de protocole sont apportées dans trois des "essais minimaux" non cliniques recommandés.

Pour mettre en conformité ces matériels médicaux, une procédure a été mise en place par le Ministère chargé de la Santé: l'homologation. Elle s'applique à tout matériel pouvant mettre en jeu la vie du patient soit directement, soit indirectement. Elle est délivrée à la suite de contrôles techniques et cliniques. Les contrôles techniques sont réalisés par des laboratoires agréés qui délivrent un procès verbal technique. Les contrôles cliniques sont réalisés sous la direction d'experts agréés qui délivrent un procès verbal clinique. L'ensemble des procès verbaux est examiné par un rapporteur qui soumet le dossier à la Commission Nationale d'Homologation. Cette dernière, après avis favorable, délivre l'homologation. Pour l'industriel, les conséquences de l'homologation sont: une autorisation de mise sur le marché, une validité de 5 ans du produit homologué, une obligation de déclaration des modifications et une traçabilité des produits par l'intermédiaire de fiches d'alerte.

Pour l'acheteur les conséquences de l'homologation sont une référence à l'arrêté d'homologation et une obligation de déclaration des défaillances par l'intermédiaire de fiches d'alerte.

Aujourd'hui, en 1995, pour les matériels à usage orthopédique, seules les prothèses totales de hanche et de genou doivent obligatoirement avoir satisfait à cette procédure et donc posséder une autorisation de mise sur le marché. Toutefois dans quelques mois, l'étiquette de tout dispositif médical vendu devra indiquer: le nom de marque, le nom du groupe (implant osseux réhabitable), l'origine (animale, humaine, non-animale/non-humaine), le Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires (TIPS) et le prix public de vente.

Pour l'industriel, les conséquences de ces réglementations sont de facto une autorisation de mise sur le marché.

Lorsqu'un industriel souhaite obtenir un maximum de garanties administratives, il dépose un dossier auprès du Ministère chargé de la Santé pour obtenir une autorisation de vente. Il ne s'agit pas d'une homologation mais y ressemble en ce que le dossier est à peu près identique à celui exigé pour l'homologation. Aujourd'hui cette autorisation bien que recommandée n'est toujours pas obligatoire mais le sera d'ici quelques mois.

Pour qu'un biomatériau soit remboursé par la sécurité sociale, un dossier de demande doit être déposé auprès de la Commission Consultative des Prestations Sanitaires. Cette commission est composée d'experts de 4 Ministères: Santé, Affaires Sociales, Industrie et Anciens Combattants. Elle décide de l'inscription ou non du dispositif médical au Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires (TIPS); elle décide également du prix public plafond et du taux de remboursement.

### **III.2. 1995: l'harmonisation européenne**

On retrouve au niveau européen une normalisation similaire à celle qui a été effectuée au niveau français. L'organisation mondiale est similaire à l'organisation européenne dans la mesure où ces normes internationales donnent des recommandations qui sont elles-même reprises dans la normalisation nationale de chaque pays ayant adhéré à l'organisation mondiale. Pour décrire la situation, le terme d'harmonisation nous semble spécialement adapté car tout est fait petit à petit pour que les réglementations nationales, européennes et mondiales soient cohérentes.

La norme européenne devient la référence technique qui permet la libre circulation des produits. Elle a été choisie par l'Union Européenne pour l'application des directives européennes concernant la santé, la sécurité et la protection de l'environnement. Une norme européenne a un caractère plus contraignant qu'une norme mondiale puisque les pays doivent reprendre dans leur collection nationale la norme européenne, même s'ils en ont désapprouvé le texte.

La procédure obligatoire de l'homologation (procédure nationale française) est remplacée depuis le 1er janvier 1995 par la procédure européenne, également obligatoire, du marquage "CE" (Communauté Européenne) mais pendant une période transitoire courant jusqu'en juin 1998, il est possible de vendre sur le sol national, avec la seule homologation française. Le marquage "CE" obligatoire doit assurer un niveau de sécurité élevé. Ce niveau de qualité est attesté par l' "assurance qualité totale" (EN ISO 9001) ou l' "assurance qualité fabrication (EN ISO 90002); ces assurances de qualité sont délivrées par le Comité Français d'Accréditation (COFRAC), chargé d'accréditer l'ensemble des organismes qui

procèdent à des contrôles liés à la qualité. Ce marquage est délivré, en France, par un laboratoire d'essais, seul accrédité pour l'évaluation des dispositifs médicaux: le G-MED.

Les normes européennes sont regroupées sous le terme de Directives Européennes. Les Directives répondent à des "exigences essentielles" de 3 ordres:

1) des exigences principales:

- ne pas compromettre la sécurité du patient et de l'utilisateur
- atteindre et maintenir les performances assignées par le fabricant
- ne pas présenter de risques excessifs en regard des améliorations cliniques du patient apportées par l'emploi du dispositif

2) des exigences particulières comme celles liées aux dispositifs stériles ou implantables

3) des exigences liées à l'information de l'utilisateur.

Les dispositifs médicaux sont rangés en 3 classes (selon le danger potentiel):

- Classe I: Dispositifs pour lesquels la présomption de conformité est fournie par le fabricant, les instruments de chirurgie courants par exemple
- Classe II a): les dispositifs actifs potentiellement non dangereux, par exemple les tubulures pour le sang
- Classe II b): les dispositifs actifs potentiellement dangereux comme par exemple: les ventilateurs, les oxygénateurs pour circulation extra-corporelle ou les implants définitifs comme les prothèses totales articulaires. Le corail entre dans cette catégorie.
- Classe III: les dispositifs médicaux en contact avec le système cardio-vasculaire ou nerveux central.

La réglementation européenne est en cours de mise en place et devra obligatoirement être transposée dans la réglementation nationale.

Trois directives européennes portent sur le secteur médical:

- la directive du 20 juin 1990 (90/385/CEE) sur les implants actifs (exemple: les stimulateurs cardiaques)
- la directive du 14 juin 1993 (93/42/CEE) sur les implants médicaux actifs (c'est-à-dire avec énergie motrice) et non actifs
- une directive pour les diagnostics in vitro est en cours d'élaboration.

C'est la seconde, la directive 93/42/CEE qui nous intéresse puisque le corail, comme biomatériau substitutif de l'os est un dispositif implantable définitif appartenant à la classe II b).

Depuis le 1er janvier 1995, l'ensemble des dispositifs implantables actifs, pour être commercialisés en France, doivent:

- être conçus et fabriqués de telle sorte que leur utilisation, dans les conditions et aux fins prévues, ne compromette pas l'état clinique et la sécurité du patient
- être conçus et fabriqués de manière à ne pas présenter de risques pour ceux qui les manipulent
- porter le marquage "CE" qui symbolise la conformité à ces dispositions et le respect des procédures attestant cette conformité.

Le non-respect de ces exigences entraîne des poursuites administratives.

Les mêmes règles s'appliquent dans les 18 pays de l'Espace Economique Européen (E.E.E.): ainsi les dispositifs conformes à ces exigences peuvent être vendus partout au sein de l'E.E.E.

## **V. ETAT de la SITUATION à partir de l'EXEMPLE CITE:**

### **V.1.1. Origine et contrôles de qualité du produit:**

Origine et contrôles du produit sont traités dans le même temps dans la mesure où la réglementation exige que le produit à tester soit identique au produit à utiliser. Si les tous premiers fragments de corail testés chirurgicalement ont été "empruntés" à la collection du Muséum d'Histoire Naturelle, il semble raisonnable de s'être, par la suite, adressé à un organisme officiel (ORSTOM) spécialisé dans l'étude et la récolte des coraux de façon à effectuer des prélèvements n'entraînant ni dégradation ni dévastation écologique. Par contre on peut et doit s'étonner du manque de contrôles effectués quant à la composition chimique et à l'intégrité de l'architecture interne des implants. En effet, jusqu'à sa commercialisation, le

nettoyage du corail consistait seulement en bains successifs dans de l'eau de Javel, rinçages abondants et en une stérilisation par chaleur sèche. Dans notre société corsetée par les législations, écartelée entre rentabilité et profit, oserait-on imaginer aujourd'hui un chercheur distribuant gracieusement pendant 4 ans des implants chirurgicaux sans aucune garantie de quelque nature que ce soit ?

#### **V.1.2. Etudes in vitro:**

Avant les applications cliniques humaines, contrairement à ce qui est exigé aujourd'hui, aucune étude en culture cellulaire n'a été réalisée.

#### **V.1.3. Expérimentations animales**

- origine des animaux: Les chiens qui ont été opérés provenaient non pas d'un centre d'élevage d'animaux de laboratoire comme il est stipulé aujourd'hui, mais d'un centre d'animaux de "récupération", ce terme recouvrant des chiens ayant été éventuellement volés. Il existait bien des élevages de chiens d'expérimentation mais qui fournissaient uniquement des animaux de race beagle dont le prix était à peu près cinq à six fois celui de nos animaux de récupération. Lorsque nous ont été livrés des animaux tatoués, nous avons prévenu et restitué les animaux à leurs propriétaires .... en demandant cependant à ces derniers s'ils voulaient bien rembourser le prix d'achat. Ils ont tous accepté. Notre fournisseur a, par la suite été incarcéré pour vols et trafic d'animaux de laboratoire. Il est vraisemblable que certains des animaux inclus dans l'expérimentation avaient été volés.

- protocoles expérimentaux: Le nombre d'animaux opérés, bien qu'élevé, ne semble pas excessif même à ce jour. Par contre de nombreux tests de biofonctionnalité ont été effectués alors que la réglementation actuellement en vigueur reste encore muette sur ce point.

- conditions d'interventions et suivis: les animaux ont été traités chirurgicalement et suivis dans des conditions et avec des moyens que beaucoup de services de soins pour humains dans le monde pourraient envier.

#### **V.1.4. Applications cliniques:**

L'application à l'homme avant qu'aucune publication écrite n'ait été faite pose un réel problème qui sera évoqué plus loin.

## **VI. CONSIDERATIONS ETHIQUES**

Mais d'emblée pourquoi "éthique" et non "morale" ? L'éthique serait le questionnement par lequel on aboutit aux fondements de la morale. En ce sens, l'éthique serait une démarche précédant l'établissement d'une morale, la morale regroupant les règles propres à une culture. Par sa dimension plus fondamentale l'éthique se distingue de la morale en ce qu'elle considère la théorie, la fondation, les bases mêmes des jugements moraux. Ainsi la morale aboutit également à des prescriptions que l'éthique interroge. L'éthique commence avec le rapport à autrui, c'est l'altérité. Pour Paul Ricoeur, autrui s'inscrit dans le cadre d'une relation triangulaire: "je-tu-il" correspondant aux notions de "visée éthique", "norme morale" et "sagesse pratique".

Hans Jonas fonde l'éthique sur l'être pris comme valeur et voit dans les impératifs qui découlent de ces valeurs ce qui doit réguler les pratiques technologiques. Sa formule (14): "Agis de façon que les effets de ton action soient compatibles avec la permanence d'une vie authentiquement humaine sur terre" résume bien son propos du "principe responsabilité", principe étant pris dans son acception de princeps, premier. Pour René Simon (15), la démarche éthique est responsabilité:

"l'éthique est une démarche, un trajet que l'agent est appelé à parcourir, quand il se propose délibérément d'effectuer un choix, de prendre une décision.(.....) L'important pour nous est de montrer que la démarche éthique consiste pour le sujet à assumer, lucidement et de façon responsable, les éléments de la situation, du projet et de la décision qu'il va prendre; cela en tenant compte du fait qu'il n'échappera jamais à l'inconfort d'une situation imparfaitement analysée, d'un projet seulement partiellement élaboré, d'une décision toujours plus ou moins risquée en elle-même et dans ses conséquences pratiques".



En 1991, Jean Bernard (16), dans un entretien avec Frédéric Lenoir, lançait cet avertissement: "Actuellement, le plus grand danger est du côté de l'argent".

C'est certainement le besoin de protéger les personnes contre des dérives inhérentes à l'enjeu financier que représente le marché des biomatériaux qui a présidé à la mise en place de ces réglementations. C'est un domaine "porteur" disent les industriels. On peut les croire. D'après un rapport (17) réalisé pour le Ministère de l'Industrie en 1991, ces biomatériaux à usage uniquement orthopédique représentaient, en 1989 et pour le monde entier, un marché de 2700 millions de dollars (13 milliards de Francs). Ce marché devrait progresser en 20 ans pour atteindre 7 à 8 milliards de dollars (35 à 40 milliards de Francs) en l'an 2010. Même si le marché français n'en représente qu'une partie réduite, il demeure profitable. Dès lors on comprend mieux que ce marché suscite une dynamique industrielle et commerciale pour le moins tonique.

Les avancées technologiques dans le domaine des biomatériaux nécessitent des balisages d'autant plus urgents que l'enjeu financier est important. C'est là que le questionnement éthique intervient car c'est par le biais du questionnement que peut se faire la prévention.

Avec Hans Jonas et Paul Ricoeur, la responsabilité dans l'éthique contemporaine étend ses prolongements dans le temps et dans l'espace. L'idée d'une humanité fragile et périssable, perpétuellement menacée par les pouvoirs de l'homme émerge (Paul Ricoeur, (18):

"La responsabilité, à l'âge technologique, s'étend aussi loin que s'étendent nos pouvoirs dans l'espace et dans le temps, et dans les profondeurs de la vie (.....) .(L') Humanité future, remise à notre garde, est essentiellement fragile; elle est le périssable par excellence (.....). L'idée de responsabilité se porte au-devant des mutations sans précédent qui affectent l'agir humain à l'âge des techniques".

Une idée nouvelle de la responsabilité est née: d'individuelle elle est devenue collective; de l'échelle temporelle d'une vie humaine, elle est devenue perpétuelle. Le chercheur peut être considéré comme un artisan du futur; son éthique est fondamentalement de responsabilité. Comme l'a dit Etienne Baulieu (19):

"La recherche est et doit rester libre et imprévisible, à l'instar de l'esprit humain. Ses résultats sont à inscrire au patrimoine de l'humanité. Je pense que les applications de la recherche et de ses découvertes appartiennent à tous mais que les chercheurs ont un devoir de responsabilité vis à vis du devenir de leur invention".

Il est difficile de souscrire complètement à cette dernière affirmation, belle en soi certes, mais à partir du moment où l'invention est commercialisée, le chercheur perd une grande partie des informations la concernant et ne peut plus guère agir sur son devenir car l'éthique de l'industriel est souvent tempérée par d'autres réalités. De ce fait, la responsabilité morale et le devoir de responsabilité du chercheur ne peuvent plus s'exercer. Cela reviendrait à affirmer qu'Einstein est responsable des morts d'Hiroshima.

Voyons, à travers le filtre de l'éthique, les interrogations persistantes. Mais puisqu'il s'agit d'éthique, donc d'engagement personnel, l'utilisation de la première personne s'impose:

### **VI.1. Etudes in vitro:**

A l'époque les techniques de culture cellulaire n'avaient pas encore connu l'essor qu'elles connaissent aujourd'hui et restait réservée à des laboratoires spécialisés. Lorsqu'elle a été disponible, j'ai ressenti la nécessité d'utiliser cet outil complémentaire pour vérifier les résultats obtenus in vivo et répondre à la législation. En 1992, j'ai réalisé les essais de cytocompatibilité in vitro selon la réglementation. Les résultats ont été conformes à ceux que nous avons obtenu précédemment mais imaginons qu'ils aient été défavorables ? Je dois à l'honnêteté de dire que, tout en cherchant à comprendre le pourquoi de résultats inattendus et confortée par les résultats de l'expérimentation animale qui avaient alimenté mon intime conviction, j'aurais persévéré dans l'utilisation du produit et aurais à ce moment-là assumé ma responsabilité face à mon éthique personnelle.

## **VI.2. Expérimentations animales:**

### **- Origine et conditions d'hébergement des animaux:**

Je savais ou du moins me doutais de l'origine douteuse de certains des animaux et pourtant j'ai continué: mon sens des réalités me faisait calculer que un chien acheté dans des conditions régulières me donnait les moyens financiers d'en utiliser cinq ou six d'origine douteuse. C'est ainsi que nous nous sommes certainement faits complices et comme l'écrivait Péguy: "Complice, complice c'est pire qu'auteur". C'était mon éthique personnelle contre la morale sociale: j'ai pris la responsabilité de choisir. Aujourd'hui, on trouve sur le "marché" des animaux moins chers qui ont été conçus et élevés à des fins expérimentales. Les installations (chenil, salle d'opérations etc...) étaient particulièrement modernes et bien équipées mais ne seraient pas aux normes exigées de nos jours. Tout en sachant que les résultats peuvent pour certaines études de pharmacocinétique par exemple, interférer sur leur qualité, on peut tout de même se demander si la norme préconisée n'est pas trop exigeante par rapport à la nature de l'expérimentation menée ? Le contenu des Bonnes Pratiques de Laboratoires ne devrait-il pas tenir compte de la nature et du de l'expérimentation ?

### **- Déroulement des expérimentations animales:**

Des questions persistent et concernent (1) les délais d'études des essais, (2) les tests de biofonctionnalité et (3) l'accréditation des laboratoires d'essais.

#### **1) Délais d'étude des essais:**

La réglementation concernant les délais d'observation de la toxicité des biomatériaux en expérimentations animales ne nous semble pas parfaitement adaptée. En effet, même pour les études de carcinogénicité, les délais ne portent pas au-delà de 2 ans, ce qui occulte les effets délétères possibles observables à plus long terme. Nous n'en prendrons pour preuve que les problèmes actuellement relatés par la presse des effets à long terme des silicones utilisés dans les prothèses mammaires. Ces silicones implantés depuis quelques décennies semblent pouvoir provoquer un processus inflammatoire important, voire même, mais cette affirmation n'est pas confirmée, l'initiation de maladies auto immunes, après une dizaine d'années d'implantation et propagation du silicone dans l'organisme par usure de l'enveloppe les contenant. Or les biomatériaux mis sur le marché avant la mise en place des réglementations ne sont pas assujettis aux différents tests au prétexte que leur application à l'homme a déjà été réalisée. Il faut savoir que les laboratoires d'évaluation de biomatériaux ont pratiquement tous dans leurs archives des résultats négatifs d'expertises concernant des produits actuellement sur le marché mais que les industriels refusent de voir publiés, le contrat passé avec le laboratoire réalisant les essais leur en donnant la possibilité. Il y a là sujet d'un débat qu'il faudra mettre à plat.

#### **2) Tests de biofonctionnalité:**

Si la réglementation est claire et précise quant aux tests de biocompatibilité des matériaux à effectuer, quid de la biofonctionnalité c'est à dire de l'aptitude de ces matériaux à remplir la fonction pour laquelle ils sont utilisés ? Imaginons par exemple que pour traiter des patients ostéoporotiques, on souhaite utiliser du corail sous forme de particules en l'injectant dans les corps vertébraux ostéoporotiques: la non-toxicité de ce matériau a été prouvée mais il n'existe pas de modèle sur gros animal (brebis ou porc par exemple) de l'ostéoporose. Le corail peut être autorisé car par sa biocompatibilité a été prouvée, mais l'application biofonctionnelle innovante ne peut être étudiée complètement. Ce sera le rôle d'un CCPPRB de donner ou non le feu vert pour une telle application avec expérimentations animales préalables montrant la faisabilité de la technique d'implantation mais pas celle de la biofonctionnalité. Il faut enfin noter le souci d'objectivité dans la demande d'expertise histologique faite à un laboratoire indépendant à tous points de vue.

#### **3) Accréditation des laboratoires d'évaluation:**

L'agrément de tels laboratoires est conditionnée par des normes extrêmement rigoureuses nécessitant un investissement financier important en locaux, personnels et installations. Dans notre domaine, les grands organismes de l'état (CNRS, INSERM, INRA etc..) possédant sous leur tutelle des laboratoires capables techniquement de réaliser ces études dans des conditions scientifiques satisfaisantes, refusent les investissements nécessaires à la mise en conformité de ces laboratoires et ce sont tout naturellement des laboratoires privés ou semi privés qui ont investi dans des installations

conformes et tiennent le "marché", ce sans contrôle d'aucune tierce partie neutre. Il y a encore là matière à réflexion.

### **VI.3. Applications à l'homme:**

Le dépôt d'un brevet impliquait, et implique toujours, qu'aucune divulgation ne soit faite préalablement au dépôt sous peine de voir l'objet du brevet tomber dans le domaine public. Les procédures du moment n'impliquaient pas d'expertise scientifique préalable à l'application à l'homme. Aujourd'hui, une expertise serait demandée par l'ANVAR mais resterait confidentielle. C'est par l'intermédiaire des publications, internationales de préférence, que les auteurs d'une innovation affrontent le jugement scientifique de leurs pairs. Or, après acceptation d'un article, sa publication dans certaines revues internationales de renom peut prendre jusqu'à dix huit mois. Sommes nous bien sûrs que tous les cliniciens attendent la validation de l'innovation par la communauté scientifique pour l'application à l'homme? ce délai peut être long en effet à un scientifique pour voir ses résultats exploités et encore plus à un industriel qui a investi des sommes quelquefois très importantes pour les voir rentabilisées. La mise en place de Comités Consultatifs de Protection des Personnes qui se prêtent à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) et le passage obligé des projets devant ces instances doit dorénavant protéger de la précipitation.

Le but de la recherche appliquée est l'application à l'homme. Cette recherche tend naturellement vers un risque zéro tout en sachant qu'il ne peut être atteint. Il faut donc non plus tendre mais atteindre le "risque minimum calculé", inéluctable, au-delà duquel on peut considérer qu'il y a faute. La communauté a fait de ses chercheurs des surhommes infaillibles qui ne peuvent, qui ne doivent se tromper puisque eux, savent la science. Le malentendu est là. Il devient urgent de désacraliser chercheurs et médecins. J-C. Gluckman (20) ne cesse d'interpeller les instances nationales:

"La question que je soumets (....) est donc la suivante: Le médecin ne doit-il délivrer ou prescrire que des produits, et ne doit-il réaliser que des actes, dont l'inocuité est absolue; et dans ce cas doit-on arrêter la distribution des produits sanguins tant que le "risque zéro" n'est pas assuré ? Sinon, quel degré de risque la société peut-elle accepter et dans quelles circonstances le médecin est-il en droit de recourir à des actes ou thérapeutiques conformes aux données acquises ou actuelles de la science mais dont il connaît la dangerosité potentielle ?"

La question se pose aussi bien pour les médecins que pour les chercheurs qui mettent à disposition des médecins les produits ou thérapeutiques dont il est question. Ne se poserait-t-elle pas de la même façon dans beaucoup d'autres domaines éloignés du nôtre ?

## **CONCLUSION**

Entre les lois dites de bioéthique, les réglementations nationales et les réglementations européennes, il ne semble plus exister de "vide juridique" important, à fortiori si on compare la situation actuelle à celle d'il y a seulement 6 ou 7 ans.

Qu'il s'agisse de recherche fondamentale (recherche de la compréhension) ou de recherche médicale appliquée (compréhension pour amélioration de l'état de santé), dans les deux cas, le questionnement éthique doit précéder la recherche et le chercheur doit assumer de naviguer sans garde-fou juridique puisque c'est une fois ses résultats exploitables que le politique devra légiférer. Le chercheur doit savoir que sa responsabilité morale se trouvera systématiquement en amont de la loi et qu'il ne pourra jamais se retrancher derrière le "je suis couvert".

Jean Bernard (21) énonçant les trois principes qui animent le Comité Consultatif National d'Ethique parle du premier qui est le respect de la personne, du second qui est le respect de la connaissance, dit du troisième:

"Le troisième principe est la responsabilité des chercheurs. Pendant longtemps il y avait deux sortes de chercheurs. Le Ponce Pilate qui fait une découverte et qui s'en lave les mains: "Que la société se débrouille!" Et celui qui est très préoccupé, comme mon éminent collègue Jacques Testart venu dire à la

télévision: "je ne peux pas continuer mes travaux, etc..." Actuellement, on voit apparaître une troisième catégorie de chercheurs, très intéressante, qui a conscience de sa responsabilité et qui essaie, par le développement de la recherche, de régler le problème moral que la recherche précédente a causé".  
Seraient-ils là ?

## **BIBLIOGRAPHIE:**

1. GUILLEMIN G., PATAT J-L., PATEL A. "Implant biodégradable utilisable comme pièce de prothèse osseuse", (CNRS/ANVAR) n°79-18120, 1979.
2. GUILLEMIN G., "Contribution à l'étude du devenir d'un fragment de squelette de corail Madréporaire implanté dans la diaphyse des os longs chez le chien" C.R. Acad. Sci., Paris, 293, pp.371-376, 1981.
3. GUILLEMIN G., PATAT J-L., FOURNIE J., CHETAİL M. "The use of coral as bone graft substitute" J. Biomed. Mater. Res., 21, pp.557-567, 1987.
4. GUILLEMIN G., MEUNIER A., DALLANT P., CHRISTEL P., POULIQUEN J-C. SEDEL L. "Comparison of coral resorption and bone apposition with two natural corals of different porosities" J. Biomed. Mater. Res., 23, pp.765-779, 1989.
5. GUILLEMIN G., FOURNIE J., PATAT J-L., CHETAİL M. "The coral skeleton: a choice implant for bone repair" Calcif. Tis. Int., 31, suppl. 63, 1980.
6. PATEL A., HONNART F., GUILLEMIN G., PATAT J-L. "Colonisation osseuse de matériaux minéraux", Rev. Chir. Orthop., suppl.II, 66, pp.63-64, 1980.
7. PATEL A., HONNART F., GUILLEMIN G., PATAT J-L., CHETAİL M., FOURNIE J. "Colonisation osseuse de matériaux minéraux" Chirurgie, 106, pp. 199-205, 1980.
8. PATEL A., HONNART F., GUILLEMIN G., PATAT J-L. "Use of madrepore skeletal fragments in orthopaedic and reconstructive surgery" Calcif. Tis. Int. 31, suppl. 108, 1980.
9. Société INOTEB, 3 villa de l'industrie 93400 Saint Ouen, France.
10. NF S90-701 (HOM) "Matériel Médico-chirurgical. Biocompatibilité des matériaux et dispositifs médicaux. Méthodes d'extraction". 17 pages. AFNOR, décembre 1988.
11. S90-702 (EXP) "Matériel Médico-chirurgical. Evaluation in vitro de la cytotoxicité des matériaux et dispositifs médicaux". 14 pages. AFNOR décembre 1988.
12. NF S90-703 (HOM) "Matériel Médico-chirurgical. Implants chirurgicaux. Essais de tolérance d'un biomatériau destiné à entrer en contact avec les tissus musculaires et osseux. Implantations à court et long terme". 10 pages. AFNOR décembre 1988.
13. S90-700 (FD) "Matériel Médico-chirurgical. Choix des essais non-cliniques permettant d'évaluer la biocompatibilité des matériaux et dispositifs médicaux". ISSN 0335-3931.15 pages. AFNOR mars 1990.
14. JONAS H. "Le principe responsabilité" éditions du Cerf, 1979.
15. SIMON R. "Ethique de la Responsabilité", Editions du Cerf, pp.13, 1993.
16. BERNARD J., Entretien in "Le temps de la Responsabilité" F. Lenoir (ed.), Fayard, pp. 67, 1991.

17. Rapport au Ministère de l'Industrie "La suppléance fonctionnelle dans le Génie Biologique et Médical", Expertech Paris, juin 1991.

18. RICOEUR P. "Lectures I, Edition du Seuil, pp.283, 1990.

19. BAULIEU E., "Pour un humanisme de la Science", Leçon inaugurale au Collège de France, Paris 23 mars 1994.

20. GLUCKMAN J-C. "Le risque zéro est-il concevable en pratique médicale?", Médecine/Sciences, 11 pp.1160-1161, 1995.

21. BERNARD J., Entretien in "Le temps de la Responsabilité" F. Lenoir (ed.), Fayard, pp. 64, 1991.