

Recherche sur les cellules souches humaines : Etat des lieux depuis la révision des lois de bioéthique de 2004

Sandra Franrenet
Doctorante en éthique de la recherche

INTRODUCTION

« La réparation, pièce par pièce, des éléments défectueux ou usés de la machine humaine est un rêve multicentenaire de la médecine. » Cette phrase écrite par Axel Kahn en 2006 [1] illustre en peu de mots les origines de l'engouement sociétal pour la médecine régénérative qui repose sur l'utilisation des cellules souches humaines. La recherche dans ce domaine a d'ailleurs pris une importance telle que la Commission nationale d'éthique pour la médecine humaine suisse¹ soulignait déjà en 2002 « qu'il n'y a pratiquement aucun thème en recherche biomédicale qui, ces dernières années, a soulevé autant l'enthousiasme des chercheurs, attiré l'attention du monde politique et nourri la réflexion morale du public (...) » [2].

Nonobstant le caractère « quasi-miraculeux » qui leur est aujourd'hui conféré et qu'il convient de relativiser, toutes ces cellules n'ont pas les mêmes capacités ni caractéristiques : alors que les cellules adultes ont la faculté de régénérer leurs tissus d'origine², les cellules embryonnaires (ES) possèderaient un potentiel de différenciation beaucoup plus développé permettant d'envisager la reconstruction de n'importe quel tissu, d'où l'attrait actuellement plus prononcé de la communauté scientifique pour ces dernières. Cet attrait est néanmoins fortement tempéré par l'importance des enjeux moraux, éthiques et sociétaux qui les encadrent, et qui ont poussé l'Association Médicale Mondiale à opter pour une position consensuelle selon laquelle « les médecins doivent agir conformément à la législation nationale et aux recommandations éthiques locales » [3]. Suivant cette décision, la France, à l'instar de tout autre Etat, doit donc gérer seule les nombreux conflits d'intérêts que soulève ce type de recherche : « intérêt des malades, désireux de nouvelles avancées thérapeutiques et qui souhaitent légitimement que la recherche privée ou publique, progresse vite et soit alimentée par d'importants investissements ; intérêt des investisseurs prêts à faciliter la recherche par un apport d'argent, à condition de pouvoir s'en assurer le bénéfice ; protection des personnes sources du matériel biologique qui doivent pouvoir consentir à l'usage des éléments de leurs corps qu'elles ont donnés ; intérêt de la recherche pour laquelle une interdiction de la commercialisation des produits du corps humain n'est pas sans conséquences en matière de développement scientifique ; intérêt enfin de la société soucieuse de préserver les normes communes et les principes sur lesquels celles-ci sont construites, fondés sur le respect de la personne humaine » [4]. Pour faire face à cette situation inconfortable générée par les enjeux éthiques à l'origine de l'interdiction de la recherche sur les cellules ES, le législateur a finalement choisi une voie intermédiaire censée concilier les antagonismes en présence. Il convient néanmoins de se demander si l'autorisation –partielle et temporaire- édictée par la loi de 2004 n'intervient pas trop tard ?

¹ Egalement connue sous l'acronyme CNE-NEK.

² D'après le Réseau de cellules souches canadien, « certaines cellules souches adultes auraient la capacité de former des cellules autres que celles du tissu d'origine (ainsi on a pu différencier des cellules souches sanguines en des cellules du foie). Quoique les scientifiques soient maintenant convaincus de cette possibilité, on n'a pu établir à ce jour qu'une cellule souche adulte soit pleinement pluripotentielle. »

I. CELLULES SOUCHES HUMAINES : ENTRE ESPOIR ET POLÉMIQUE

Exhortée à répondre à la souffrance de malades dont les traitements sont potentiellement inconciliables avec certains courants idéologiques, l'éthique se retrouve parfois écartelée entre deux systèmes antagonistes. Le domaine des cellules souches embryonnaires humaines illustre parfaitement ce cas de figure puisqu'il suscite d'un côté l'espoir de certains patients et provoque de l'autre une vaste polémique en raison de la provenance desdites cellules.

I.1. Les espoirs suscités par la recherche sur les cellules souches humaines

Les cellules souches humaines forment une catégorie très hétérogène en raison de leur mode de production, leur potentialité de développement et surtout leur origine. De ce dernier point de vue, on distingue traditionnellement les cellules souches adultes d'une part, et les cellules embryonnaires de l'autre.

I.1.1. Les différentes catégories de cellules souches humaines

Les cellules souches humaines sont des cellules « *qui conservent l'aptitude à reproduire des cellules identiques à elles-mêmes (autorenouvellement) ou bien qui peuvent se différencier en un ou plusieurs tissus (neural, hématopoïétique, musculaire, hépatique, osseux, cartilagineux, etc.) selon les facteurs de croissance et les milieux dans lesquels elles sont cultivées.* »³

Si l'on se place du point de vue de leur mode de production, on distingue quatre catégories : les cellules souches prélevées sur des organes ou des tissus adultes, les cellules souches provenant du sang de cordon ombilical, les cellules souches provenant de fœtus issus d'interruption de grossesse et enfin les cellules souches embryonnaires issues d'embryons. Ces dernières peuvent provenir tantôt d'embryons surnuméraires constitués lors de la fécondation in vitro dans le cadre du traitement de la stérilité, tantôt d'embryons produits à des fins scientifiques, tantôt d'embryons issus d'une fécondation in vitro et enfin tantôt d'embryons produits par transfert cellulaire (clonage).

Si l'on se place cette fois du point de vue de leur potentialité de développement, ces mêmes cellules peuvent être classées en quatre nouvelles catégories : les cellules totipotentes, les cellules pluripotentes, les cellules multipotentes et enfin les cellules unipotentes. Les premières « *sont capables de permettre le développement d'un individu complet et des annexes (placenta et membranes) indispensables à sa survie intra-utérine. C'est le cas de l'œuf fécondé ou zygote et des cellules de l'embryon jusqu'au stade de 8 cellules (blastomère). Au-delà de ce stade, la totipotence cellulaire est perdue. Les **cellules souches pluripotentes** sont capables de former tous les tissus de l'organisme et sont essentiellement représentées par les cellules souches embryonnaires (cellules ES) présentes dans la masse cellulaire interne (MCI) de l'embryon au stade blastocyste (5^{ème} au 7^{ème} jour après la fécondation). Elles ne sont cependant pas capables de former le placenta et les membranes, nécessaires pour établir une gestation viable. Les **cellules souches multipotentes**, présentes dans les tissus fœtaux ou adultes peuvent donner naissance à plusieurs types de cellules, mais sont déjà engagées dans un programme tissulaire spécifique. C'est le cas des cellules souches hématopoïétiques (CSH) de la moelle osseuse adulte et du sang de cordon fœtal à l'origine de toutes les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes). Les **cellules***

³ www.universalis.fr/encyclopedie/SC02016/CELLULES_SOUCHEES_HUMAINES.htm

unipotentes ne forment qu'un seul type de cellules différenciées comme, par exemple, les kératinocytes de la peau ou les hépatocytes du foie » [4].

Chacune d'entre elles est porteuse de grandes espérances au regard du rôle qu'elles devraient être amenées à jouer dans le cadre de la médecine dite « régénérative » ou « régénératrice » qui consiste à remplacer les cellules malades ou celles qui sont en nombre insuffisant. Les attentes qu'elles génèrent à ce jour sont multiples. Ainsi, comme le rappelait la CNE-NEK en 2002 « *Ces cellules (ES ndla) sont porteuses d'espoir dans le traitement de maladies graves réputées incurables, comme les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer, le diabète sucré, ainsi que pour le traitement des séquelles d'infarctus du myocarde ou de la paralysie résultant de lésions de la moelle épinière. Une nouvelle ère de la médecine se profile à l'horizon, avec un nouveau concept de traitement, la répllication de cellules et de tissus de remplacement in vitro.* » [2]. En outre, d'un point de vue strictement expérimental, l'étude des cellules souches pluripotentiellles humaines (c'est-à-dire issues de l'embryon ou du fœtus) devrait permettre d'apporter des connaissances dans le domaine de la recherche, et notamment la « *compréhension des mécanismes de prolifération et de différenciation de ces cellules et leurs contrôles, de manière à pouvoir les utiliser dans la médecine régénérative* » [5].

I.1.2. Cellules souches embryonnaires versus cellules souches adultes

Comme le rappelait le CCNE dans l'avis précité [4], « *La recherche sur les cellules souches, embryonnaires et non embryonnaires, s'est considérablement développée depuis une dizaine d'années. Pour de nombreuses maladies, une thérapeutique de régénération, fondée sur l'utilisation de cellules souches, est une perspective thérapeutique vraisemblable. Malades, médecins et chercheurs considèrent avec la plus grande attention toute avancée en ce domaine.* »

L'ensemble de ces protagonistes semble néanmoins accorder une attention plus grande aux cellules ES en raison de leurs capacités jugées, à ce jour, supérieures. Les recherches ont en effet montré qu'elles se multiplient plus rapidement et surtout se différencient en tous types de cellules et tissus du corps humain, ce qui ne serait pas le cas des cellules adultes. Malgré leurs caractéristiques également très intéressantes, ces dernières n'auraient en effet pas les mêmes facultés : elles possèderaient une capacité proliférative limitée comparativement aux cellules embryonnaires, de plus leur nombre diminuerait avec l'âge, enfin leur plasticité serait inférieure. Les cellules somatiques adultes issues du cordon ombilical présentent également certains inconvénients puisque le sang n'existe, dans cette zone, qu'en faibles quantités, d'où un nombre de cellules *de facto* limité. Pour autant, comme l'expliquait le Professeur Hervé Chneiweiss dans le quotidien le Monde du 28 août 2008 « *aujourd'hui, les essais cliniques menés avec des cellules souches adultes progénitrices musculaires commencent à donner des résultats prometteurs⁴ dans le traitement de l'incontinence urinaire et de l'insuffisance cardiaque. Mais nous sommes confrontés aux problèmes de l'accessibilité aux autres cellules souches adultes et à la difficulté de les amplifier, ce qui limite les perspectives de leur utilisation.* » Ces traits de caractère encourageants incitent donc la communauté scientifique à poursuivre ses investigations en raison, notamment, de la polémique sur la recherche sur les cellules souches ES

⁴ Via les cellules IPS notamment.

I.2. La polémique au cœur de la recherche sur les cellules souches embryonnaires

Alors que la recherche sur les cellules souches adultes ne soulève pas de problèmes éthiques majeurs, celle sur les cellules souches embryonnaires oppose deux clans dont les contours sont parfois flous : ceux qui y sont favorables avec plus ou moins de réserves et ceux qui sont farouchement contre en raison essentiellement d'un statut « moral » de l'embryon et du spectre du clonage reproductif.

I.2.1. Un statut moral pour l'embryon ?

Le prélèvement des cellules souches embryonnaires humaines pour la recherche suppose, à ce jour, la destruction de l'embryon. Cette conséquence explique en grande partie le refus des partisans du droit au respect de la vie dès son commencement de pratiquer des investigations, et *a fortiori* de créer spécifiquement ce qu'ils perçoivent comme « un être en devenir ». La vision partagée par les tenants de cette doctrine a été synthétisée par l'Université catholique de Louvain qui a tenté de démontrer pourquoi il n'est moralement pas possible d'autoriser la recherche dans ce domaine.

Selon sa vision : « (...) **quatre éléments constitutifs du statut éthique de l'embryon humain doivent être tenus simultanément, sans qu'aucun de ces quatre éléments soit suffisant à lui seul.**

L'élément biologique : *Même s'il n'est pas possible de définir de manière objective à quel moment, après la fusion des gamètes, l'embryon humain constitue un individu "personnalisé", il appartient, jusque dans sa nature biologique, à l'ordre de l'humain. Il ne pourra donc jamais être considéré comme du simple matériel biologique, équivalent à du matériel animal. (...).*

L'élément relationnel : *La dignité qui s'attache à la personne humaine n'est pas définie seulement par sa nature biologique. Pour exister elle doit être reconnue à la personne par les autres membres de la communauté humaine. La dignité humaine est ainsi une création éthique de civilisation, indispensable à la constitution du psychisme humain et des sociétés humaines. (...).*

L'embryon humain, dans cette perspective, peut être considéré comme une potentialité, voire comme un appel à être accueilli et reconnu comme une "personne humaine". Ceci ne signifie pas qu'il soit possible de réaliser cet accueil pour chaque embryon existant. Ainsi, dans la fécondation in vitro, il est nécessaire de constituer des embryons surnuméraires pour aboutir à la naissance d'un enfant (la même déperdition d'embryons existe d'ailleurs dans la procréation naturelle).

L'élément symbolique : *Comme création culturelle humaine, en soi immatérielle, la dignité des personnes ne prend consistance que par les actions concrètes qui la symbolisent. Cet ensemble symbolique forme un tout qui dépasse les seules personnes existantes (...). Toute restriction à ces supports symboliques de la dignité humaine, par exemple la manipulation instrumentale de ce qui est, a été ou sera humain (depuis les cellules jusqu'aux organes du corps) risque d'entraîner la diminution du respect effectif pour les êtres humains existants. Ceci est particulièrement vrai pour les embryons humains » [6].*

Une autre frange de la population composée cette fois de malades, associations de malades et de toutes personnes soutenant leur cause plaide au contraire en faveur de la recherche sur les cellules souches embryonnaires. C'est notamment le cas de la *Fédération Nationale des*

*Associations Huntington Espoir*⁵. Président de cette structure créée en 1997, Roger Picard revient sur cette maladie et justifie sa position⁶ : « *La chorée de Huntington est une maladie génétique neurodégénérative rare, chronique et létale qui touche près de 6000 individus en France. A ce jour, il n'existe aucun traitement permettant de la soigner, d'où les immenses espoirs que malades et chercheurs associés à notre combat fondent sur les cellules souches embryonnaires.* » Et M. Picard de poursuivre : « *Alors que les personnes atteintes n'ont pour l'heure aucune perspective curative, nous voyons arriver chaque année de nouvelles générations de malades dont le salut dépendra des avancées de la recherche. Il est donc impératif de leur montrer que les chercheurs s'intéressent de près à leur pathologie au risque qu'ils perdent définitivement tout espoir de guérison. Il me semblait que l'un des principaux devoirs éthiques de la recherche était de répondre à la souffrance des malades, mais compte tenu de la situation, je me pose la question...* ».

Que l'on soit pour ou que l'on soit contre, la recherche sur les cellules souches embryonnaires ne laisse personne indifférent. Le Professeur Axel Kahn s'est donc astreint à mettre de côté la passion qui anime chacun de ces « camps » pour tenter de faire la lumière sur la situation. Il a en finalement déduit que « *ces deux dimensions de la discussion sont souvent mal séparées. Les partisans des cellules souches embryonnaires s'évertuent parfois à diminuer les mérites possibles des cellules souches somatiques alors que ceux qui, pour des raisons religieuses ou éthiques, sont choqués par la destruction d'embryons humains pour isoler des cellules ES ont tendance à parer la solution alternative de toutes les vertus. Bien évidemment, une telle idéologisation d'un débat scientifique l'obscurcit* » [1], d'où la nécessité, selon l'AMM, de contrôler rigoureusement la recherche et de la limiter « *aux domaines dans lesquels aucun autre matériau ne peut constituer une solution de remplacement.* » [3].

I.2.2. Le spectre du clonage reproductif

Outre la question du statut de l'embryon, la recherche sur les cellules souches embryonnaires fait également polémique en raison du spectre du clonage reproductif qui plane au-dessus d'elle. Grâce à la technique de transposition nucléaire, il est désormais possible d'obtenir, par dérivation, des lignées de cellules souches embryonnaires. Pour cela, trois étapes sont nécessaires : enlever l'ADN nucléaire de l'ovocyte, faire fusionner l'ovocyte énucléé avec une cellule somatique et enfin isoler le groupe de cellules de la masse interne du blastocyste et les faire croître sur des substrats de culture. Selon le rapport réalisé par le Député Alain Claeys⁷ sur *les recherches sur le fonctionnement des cellules humaines* de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques [7], la création de lignées de cellules souches embryonnaires par transposition nucléaire pourrait avoir quatre domaines d'application : la possibilité de mieux connaître les maladies humaines, la meilleure compréhension des mécanismes de l'embryogenèse, l'élaboration de nouveaux instruments de recherche et enfin la thérapie cellulaire. Fort des nombreuses possibilités offertes par cette technique, le *panel de citoyens malades ou parents de malades* s'est prononcé sur cette question⁸ il y a presque six ans. Les recommandations qu'il a publié dans le rapport du 27

⁵ <http://www.huntington.asso.fr/>

⁶ M. Roger Picard a été interviewé le 19 septembre 2008 par l'auteur pour la constitution de ce dossier.

⁷ Député PS

⁸ <http://debat-cellulesouches.ifrance.com>

janvier 2003 énoncent que « *compte tenu des avancées thérapeutiques potentielles, il n'apparaît pas légitime d'interdire ou de proposer un moratoire sur le clonage thérapeutique. En revanche, le clonage thérapeutique doit être restreint à la seule obtention de cellules souches ES, qu'on ne pourrait pas obtenir autrement, pour le traitement de certaines maladies, incurables par d'autres voies. Toutes les techniques de clonage humain, connues ou à venir, à visées autres que celles définies ci-dessus (§ 4.1 & 4.2), doivent demeurer formellement prohibées.* »

Nonobstant les espoirs que certains fondent sur la technique de transposition cellulaire, la manipulation des cellules ES est pour d'autres synonyme de dérives qu'il faut strictement encadrer puisque clonage thérapeutique et clonage reproductif reposent sur la même technique. La différence porte ensuite uniquement sur l'usage qui est fait de l'embryon créé. Le site *Internet Science & Décision* rappelait à ce titre que « *la dissociation des recherches sur le clonage thérapeutique et le clonage reproductif n'est pas du domaine de la science (absence de distinction au plan technique). L'interdiction du clonage reproductif est du registre de la morale ou de la loi. En mai 2006, le clonage reproductif était interdit dans tous les pays dotés d'une législation sur la recherche sur l'embryon humain* » [8].

II. LES REPERCUSSIONS DE LA POLEMIQUE

Compte tenu de l'importance de la polémique existant autour de la recherche sur l'embryon, le législateur français a cru bon d'interdire fermement toute possibilité de recherche dans ce domaine ; mais six ans après l'interdiction formalisée par la première loi de bioéthique, un rapport établi par un groupe de travail⁹ de l'Académie des Sciences à la demande du ministre de la Recherche¹⁰ pointait du doigt le retard que la France commençait à accuser et en tirait de graves conséquences [9]. Il a néanmoins encore fallu attendre six longues années pour que le législateur revienne sur sa position... temporairement et sous condition.

II.1. L'exception française

Soucieux de concilier les antagonismes en présence, le législateur français a opté pour une solution médiane dans laquelle il s'est toujours refusé à attribuer à l'embryon un quelconque statut juridique [10]. N'étant ni une chose, ni une personne, il était donc difficile de lui donner ne serait-ce qu'une définition. La seule instance à s'y être risquée est le Comité Consultatif National d'Éthique qui, en 1984, a parlé de « *personne humaine potentielle* » [11]. Depuis aucune autre expression n'a été retenue, d'où le flou encadrant le régime actuel [12] organisé par la loi du 6 août 2004¹¹ [13].

⁹ Groupe de travail présidé par François Gros, secrétaire perpétuel à l'Académie des Sciences.

¹⁰ M. Roger-Gérard Schwartzenberg.

¹¹ La loi du 6 août 2004 révisé les lois dites de bioéthique votées en 1994.

II.1.1. La lettre de la loi

Conformément à la loi de 1994 [14], la nouvelle loi de bioéthique [13] a réaffirmé le principe d'interdiction édicté 10 ans plus tôt, tout en le tempérant par un régime d'exception limité dans le temps [15]. Les alinéas 1 et 3 de l'article L.2151-5¹² du code de la santé publique illustrent ce consensus : « *La recherche sur l'embryon humain est interdite. (...) Par dérogation au premier alinéa, et pour une période limitée à 5 ans à compter de la publication du décret en conseil d'Etat prévu à l'article L.2151-8, les recherches peuvent être autorisées sur l'embryon et les cellules embryonnaires lorsqu'elles sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs et à la condition de ne pouvoir être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques (...).* » Le nouveau texte abandonne donc sa vision ontologique de l'embryon puisqu'elle admet, temporairement et à titre dérogatoire, un changement de finalité de son utilisation [16]. Voté deux ans plus tard, le décret d'application [17] a quant à lui organisé les conditions de la recherche en réglementant pour les cinq années suivantes sa *mise en œuvre (...), l'importation et l'exportation de tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux à des fins de recherche et la conservation de cellules souches embryonnaires à des fins scientifiques*¹³.

- Embryons et cellules embryonnaires concernés par la réglementation

Le décret de 2006 a autorisé la recherche sur quatre types d'embryons : les embryons surnuméraires ne faisant plus l'objet de projet parental, les embryons porteurs de l'anomalie recherchée dans le cadre d'un diagnostic préimplantatoire, les embryons dont l'état ne permet pas la réimplantation ou la conservation à des fins de grossesse et enfin les tissus ou cellules prélevés après interruption volontaire de grossesse. La création d'embryon spécialement conçus pour la recherche via la technique de transfert nucléaire est en revanche restée soumise à une formelle interdiction pour les raisons éthiques évoquées *supra*. Les équipes de recherche souhaitant travailler dans ce domaine ont donc vues s'ouvrir devant elle un large éventail de possibilités que d'aucunes ont immédiatement saisi.

- La création d'une agence de la biomédecine

Pour encadrer ce pan de la recherche sujet à caution par une frange importante de la société, le décret a créé une nouvelle agence, l'Agence de la biomédecine¹⁴, notamment chargée d'autoriser les équipes à travailler sur les cellules visées. La réglementation prévoit ainsi que les établissements autorisés¹⁵ adressent leur protocole au directeur général durant les périodes de dépôt. S'ensuit une période d'instruction de 4 mois durant laquelle l'agence vérifie la faisabilité du protocole, la pérennité de l'organisme, la qualification de l'équipe, l'évaluation des moyens et dispositifs permettant de garantir la sécurité, la qualité et la traçabilité des embryons, le matériel et l'équipement des locaux et enfin les procédés techniques qui seront utilisés. Une fois l'instruction achevée, le directeur rend une décision après avis du conseil d'orientation. Cette décision est transmise aux ministres de la santé et de la recherche qui disposent d'un délai d'un mois pour réagir. En cas de refus ou silence du directeur de

¹² L'article L.2151-5 du code de la santé publique est issu de la loi du 6 août 2004.

¹³ Ces dispositions ont été transposées dans le chapitre unique du nouveau titre V du Code de la santé publique intitulé « *Recherche sur l'embryon et cellules embryonnaires* ».

¹⁴ Créée par la loi du 6 août 2004. Conformément à l'article L.2151-5 al. 5 du Code de la santé publique, elle a compétence pour autoriser les demandes de recherche sur l'embryon.

¹⁵ Cf. art. R 2151-3 et R. 2151-14 du Code de la santé publique.

l'agence, la recherche ne peut aboutir mais les ministres concernés peuvent donner une seconde chance au demandeur en réclamant un nouvel examen du dossier. En cas d'autorisation du directeur de l'agence, le protocole de recherche peut démarrer *pour une durée qui ne peut excéder 5 ans* sous réserve de l'acceptation définitive des ministres concernés. Le demandeur adresse à l'agence un rapport annuel puis un rapport final une fois la recherche achevée. Toute modification substantielle du protocole doit faire l'objet d'une nouvelle demande [12-15].

II.1.2. L'esprit de la loi

Si la lettre de la loi est clairement établie, son esprit fait, depuis sa publication, l'objet de nombreux débats reflétant les positions antagonistes évoquées *supra*. Ainsi, selon Mme Camby, ancienne directrice de l'agence de la biomédecine, et M. Van Den Heuvel, juriste, considèreraient cette réglementation « *trop frileuse et regrettent l'absence de position claire sur le sujet, préférant l'affirmation d'un principe de liberté de la recherche sur l'embryon (alors que d') autres au contraire estiment que le législateur déroge à un interdit fondamental* » [15].

En attendant la future loi qui devrait être révisée courant 2009, certains attribuent tout de même à la version en cours un crédit suffisant au motif qu'elle a ouvert des portes qui étaient jusqu'alors complètement closes. C'est notamment le cas du président de l'association Vaincre la mucoviscidose, M. Jean Laffond. Satisfait des perspectives encourageantes que le législateur a offert aux chercheurs qui collaborent avec sa structure, il souhaite néanmoins que la prochaine mouture ne revienne pas au *statut quo ante* mais au contraire qu'elle poursuive sur sa lancée en élargissant les brèches entrouvertes en 2004¹⁶. C'est également le point de vue du député Alain Claeys qui travaille depuis plusieurs mois sur le projet de révision. Selon lui, il faudra non seulement aller plus loin en autorisant notamment la transposition nucléaire [7] mais aussi et surtout « *ne plus faire reposer la recherche sur l'obtention de « progrès thérapeutiques majeurs » dans la mesure où les équipes qui travaillent dans ce domaine n'en sont qu'à un stade de recherche fondamentale.* »¹⁷

II.2. La recherche pénalisée

Cette situation a fait prendre à la France un retard conséquent dans le domaine de la recherche sur les cellules souches embryonnaires. Si tout n'est peut-être pas –encore- trop tard pour rattraper le temps perdu, il n'empêche que d'autres obstacles sont, entre-temps, venus complexifier un bilan déjà peu brillant.

II.2.1. Le retard accusé par la France

Estimé à plus de 10 ans, le retard accusé par la France dans ce pan de la recherche est aggravé par la trop forte lourdeur administrative qui pèse sur les chercheurs ainsi que par l'insuffisance de moyens humains et financiers.

¹⁶ M. Laffond a été interviewé le 17 septembre 2008 par l'auteur pour la constitution de ce dossier.

¹⁷ M. le Député Alain Claeys a été interviewé le 24 septembre 2008 par l'auteur pour la constitution de ce dossier.

L'étendue du retard

Dans le rapport qu'elle a réalisé en novembre 2000, l'Académie des Sciences annonçait déjà les risques que prendrait la France si elle n'autorisait pas rapidement la recherche sur l'embryon : « *L'urgence, si l'on ne veut pas prendre un retard considérable dans l'exploitation d'un domaine de recherche qui peut révolutionner l'abord thérapeutique de certaines pathologies, est de disposer d'un modèle expérimental techniquement exploitable permettant un travail de recherche efficace. Or un tel modèle (animal) n'est actuellement pas disponible. Dans cette optique, il est essentiel de pouvoir utiliser les cellules embryonnaires humaines* » [9]. Cet appel a finalement été entendu par le législateur six ans plus tard [17]... mais six ans trop tard. Interrogée sur cette question¹⁸, le Professeur Annelise Bennaceur-Griscelli¹⁹ -dont l'équipe est à l'origine de la première lignée française de cellules souches embryonnaires humaines²⁰- confirme la situation : « *La France accuse dans ce domaine un retard majeur que j'évalue à une dizaine d'années par rapport à nos voisins d'Outre-Atlantique, pour ne citer qu'eux.* ». Et de préciser : « *Ce retard se retrouve certes au niveau de la constitution desdites cellules mais également à celui de leur importation. Si nous avions pu disposer plus rapidement de lignées importées, nous aurions pu compenser le temps perdu en mettant rapidement en place des protocoles de différenciation ; mais la loi de bioéthique a préféré tout traiter en même temps...choix qui s'est révélé préjudiciable pour la recherche française.* » Confirmant ces propos, le Professeur Hervé Chneiweiss²¹ poursuit l'analyse de sa consœur: « *L'erreur consiste à penser que maintenant que nous sommes « autorisés » à travailler sur l'embryon, il n'y a qu'à reprendre la « recette » que d'autres ont déjà mis au point et la reproduire ! Mais ce que les profanes ignorent, c'est qu'il faut déjà plusieurs mois avant de « simplement » mettre en place une culture de cellules souches. Aussi, avant de pouvoir commencer à travailler concrètement dans ce domaine, il faut d'abord acquérir une compétence technique particulièrement complexe. Le retard que nous accusons déjà se creuse ainsi chaque jour davantage : pendant que nous essayons de posséder le savoir-faire déjà acquis par nos voisins, ces derniers, qui ont enclenché la vitesse supérieure, avancent et réalisent des performances dont nous sommes encore loin.* »

Une trop forte lourdeur administrative

Depuis la parution du décret d'application en 2006 autorisant -temporairement et sous conditions- la recherche sur l'embryon, l'agence de la biomédecine n'a délivré que 44 autorisations²² de recherche et d'importation de lignées cellulaires. Parmi les principales raisons de ce faible nombre, la lourdeur administrative qui décourage de nombreux chercheurs. Une équipe souhaitant déposer une demande d'autorisation doit en effet préalablement remplir un dossier composé de 17 pages²³. Ce dossier est divisé en cinq grandes parties. Seule la première -*Formulaire à remplir pour toute demande d'autorisation-*

¹⁸ Le Professeur Annelise Bennaceur-Griscelli a été interviewé le 16 septembre 2008 par l'auteur pour la constitution de ce dossier.

¹⁹ Responsable scientifique de la plate-forme « ES-Team » et de l'unité d'hématologie biologique de l'hôpital Paul Brousse- Inserm U602.

²⁰ Cette première lignée a été obtenue en 2007 par Annelise Bennaceur-Griscelli et Olivier Féraud avec le Pr Gérard Tachdjian et le Dr Nelly Achour-Frydman et la collaboration du Pr René Frydman, au sein de la plate-forme faculté de médecine Paris-sud, à l'Institut André Lwoff.

²¹ Le Professeur Hervé Chneiweiss a été interviewé le 18 septembre 2008 par l'auteur pour la constitution de ce dossier.

²² <http://www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/pegh-recherche-projets.aspx#liste>

²³ <http://www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/doc/dossier-autorisation-emb.doc>

doit, comme son nom l'indique, être renseignée qu'elle que soit l'objet de la demande d'autorisation (*Importation, Exportation, Conservation, Recherche*) : La personne en charge du dossier doit ainsi d'abord délivrer des renseignements relatifs à l'établissement ou l'organisme demandeur puis au demandeur lui-même, renseigner la nature ainsi que l'origine des embryons, tissus, cellules embryonnaires ou fœtaux, parler ensuite des modalités de traçabilité et enfin résumer le projet de recherche envisagé. Les formulaires suivants ne sont quant à eux pas tous destinés à être remplis, tout dépendant de l'objet de la demande initiale. Mais pour chacune des parties qu'il a à remplir, le demandeur doit non seulement fournir de nombreuses informations dans le détail, mais aussi donner copie de pièces à annexer. Une fois terminé, le formulaire doit être adressé en 30 exemplaires à la direction juridique de l'agence de la biomédecine, durant les quelques périodes de dépôt.

Post-doctorant attaché à l'équipe du Pr. Bennaceur-Griscelli, le Dr. Frank Yates²⁴ illustre le surcroît de travail engendré : « *Malgré la qualité des relations entre l'agence d'une part et notre équipe de l'autre, force est de constater que la rédaction d'une telle demande est chronophage. Considérant que ces cellules proviennent d'embryons humains, il faut évidemment contrôler leur source, leur potentiel et enfin l'utilisation qui en sera faite par les chercheurs. On peut néanmoins s'interroger sur la nécessité de rédiger une demande d'autorisation séparée pour l'importation, la culture et la conservation de ces cellules alors que ces trois éléments ne sont pas facilement séparables dans un laboratoire. Aux Etats Unis, ces points de contrôle sont effectués au niveau local : chaque hôpital dispose d'un comité indépendant, situation qui rend la recherche plus réactive et de facto plus simple pour les équipes.* » Et force est de constater que, sur ce point, la situation est identique pour les cellules souches adultes, bien que la démarche soit différente puisqu'elle passe par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire pour les Produits de Santé. Professeur de biologie cellulaire, le Pr. Patricia Lemarchand²⁵ confirme : « *Il existe dans ce domaine un niveau de régulation, certes indispensable, mais extrêmement lourd. Et comme si cela ne suffisait pas, le dialogue entre les investigateurs et l'AFSSAPS est réduit à sa portion congrue, ce qui ne simplifie pas les choses !* ». A défaut d'assouplissement administratif, les quelques rares équipes qui travaillent dans ce domaine risquent bien de se démotiver et, *in fine*, se tourner vers d'autres types de recherche...

L'insuffisance des moyens matériels et humains

Dans son rapport d'information sur l'état d'application de la loi relative à la bioéthique rendu en 2005 [18], le Sénat affirmait déjà que la première difficulté venant s'ajouter au retard de la France concernait le « *manque de moyens humains* ». Et de partir des données de l'Observatoire des sciences et des techniques (OST) pour en déduire que, malgré les départs à la retraite entre 2001 et 2010, les postes titulaires offerts par les laboratoires de recherche publics restent encore « *très insuffisants* ». A cette situation s'ajoute le fait que trop peu de chercheurs travaillent sur les cellules souches embryonnaires, d'où le constat dressé par le député Alain Claeys selon lequel « *la constitution d'un nombre important d'équipes compétentes en la matière sera sans doute assez longue* » [7]. La formation de ces équipes nécessite par ailleurs la mise à disposition de moyens budgétaires suffisants, ce qui n'est pas encore le cas malgré les efforts réalisés notamment par l'Inserm. Même si les sommes

²⁴ Le Dr. Frank Yates a été consulté en septembre 2008 par l'auteur pour la constitution de ce dossier.

²⁵ Le Professeur Patricia Lemarchand Inserm UMR 915, également médecin PUPH à l'Unité de thérapie génique et directrice de la recherche à l'institut du thorax, a été interviewée le 14 octobre 2008 par l'auteur pour la constitution de ce dossier.

allouées ne sont pas négligeables « *elles ne sont pas (encore ndla) à la mesure de l'enjeu, ni à celle de l'effort entrepris dans ce domaine par d'autres pays comme la Grande-Bretagne* » [7] déplore M. Claeys.

II.2.2. Les principaux obstacles à prendre en compte

Nonobstant l'importance que revêt l'autorisation de travailler sur les cellules souches ES pour les chercheurs, la France doit aujourd'hui faire face à deux situations qui trouvent leur cause directement dans le retard évoqué : la démotivation des chercheurs et le jeu des brevets qui a commencé il y a déjà plusieurs années Outre-Atlantique.

La démotivation des chercheurs

La France serait-elle définitivement devenue un pays en panne que les chercheurs quittent pour pouvoir exercer leur métier dans des conditions appropriées ? Si l'on s'en tient à la recherche sur les cellules souches embryonnaires, il est bien tentant de répondre par l'affirmative. Interrogé à ce sujet en septembre 2008²⁶, le Pr. Hervé Chneiweiss confirmait ce sentiment en affirmant que « *quelques très grands sont déjà partis rejoindre les universités suisses ou américaine.* » Les causes de la démotivation des chercheurs français est en réalité double : il y a d'une part ceux qui ont refusé d'attendre de voir si la réglementation changerait un jour et qui ont préféré aller exercer à l'étranger, et ceux qui sont restés mais qui, malgré la récente autorisation, se sont orientés vers d'autres pan de la recherche moins réglementés. Et le Pr. Chneiweiss d'illustrer cette situation : « *le métier de chercheur est déjà relativement complexe dans la mesure où il faut constamment se remettre en cause, chercher et pérenniser ses financements ou encore passer un temps précieux à remplir des dossiers administratifs. Et lorsque l'on travaille sur un sujet sensible comme celui des cellules embryonnaires, il faut en outre faire avec la suspicion d'une certaine frange de la société, comme si nous n'étions des apprentis sorciers qui jouent avec le feu sans se préoccuper des conséquences. A force, cela devient insupportable...* ». Pour remédier partiellement à cette situation et remotiver ces professionnels, le député Alain Claeys propose de commencer par revaloriser leur travail en vue de « *faire revenir en France un certain nombre de « post-docs », actuellement en poste à l'étranger et, notamment, aux Etats-Unis* » [7] et d'attirer plus d'équipes travaillant actuellement sur d'autres types de recherche en France.

Le jeu des brevets

Comme tout secteur porteur d'innovation, la recherche sur les cellules souches -adultes et embryonnaires- représente un enjeu de compétitivité économique entre les États (attractivité des entreprises, circulation des scientifiques d'un pays à l'autre, etc.). L'ensemble de ce marché est d'ailleurs tel qu'il était déjà estimé à 15 Milliards de Dollars²⁷ en 2006 [19]. Une étude réalisée en janvier de la même année par l'Intellectual Property & Technology Law Journal [20] sur les brevets américains a de son côté identifié plus de 1 400 brevets, tandis qu'une enquête britannique en recensait près de 18 000 dans le monde en 2005²⁸. Commentant ces chiffres, le député Alain Claeys a fait remarquer que si le « *domaine est dominé par les brevets détenus par l'Université du Wisconsin, (...) la pratique européenne se cherche encore* » [7]. L'office européen des brevets (OEB) affiche en effet un rapport d'un

²⁶ Dans le cadre de l'interview du 18 septembre évoquée en note de bas de page n°21.

²⁷ Katz-Bénichou G (2006) Les Echos 08/06/2006

²⁸ Cf. rapport de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques de décembre 2006. Référence [7] de la présente bibliographie.

brevet pour treize déposés Outre-Atlantique, écart qui s'explique notamment par la volonté de l'Europe de ne pas breveter les cellules embryonnaires. La règle 23 quinquies (c) de la Convention sur le brevet européen [21] incorporant l'article 6-2c de la directive du 6 juillet 1998 [22], énonce en effet que les cellules souches embryonnaires ne sont pas susceptibles d'être brevetées pour des raisons éthiques, contrairement aux cellules souches adultes qui peuvent l'être si elles répondent aux conditions classiques de brevetabilité, c'est-à-dire nouveauté, inventivité et application industrielle. Sur ce point, la Convention n'a pas tout à fait suivi l'avis du groupe européen d'éthique rendu en 2002 selon lequel il n'existe aucune raison éthique à interdire totalement la délivrance de brevets pour des inventions relatives à des cellules souches ou des lignées de cellules souches, même si les conditions normales de brevetabilité doivent être remplies [23,19].

L'absence d'harmonisation entre les différentes législations est donc très préoccupante puisque certains brevets sont, à ce jour, valables dans un certain nombre d'Etats comme le Canada ou les Etats-Unis, et pas dans d'autres. La conséquence de cette situation a été illustrée par le Pr. Hervé Chneiweiss : « *Si une société européenne, après avoir dérivé une lignée de cellules souches embryonnaires humaines européennes, essayait d'en commercialiser un produit aux Etats-Unis, elle tomberait alors sous le coup des deux brevets de W.A.R.F.²⁹. et aurait à trouver un accord de licence ou de brevet secondaire pour commercialiser son produit. Sur le territoire américain et [dans] les pays comme le Canada qui reconnaissent les brevets américains, l'entreprise aurait à trouver un accord d'agrément avec Geron et W.A.R.F. pour pouvoir commercialiser ses produits. [...] Comme je l'ai indiqué, le brevet 806 couvrant les trois feuillets embryonnaires, il paraît difficile dans l'état actuel des choses d'imaginer un produit issu d'une cellule souche embryonnaire humaine ne tombant pas d'une façon ou d'une autre sous le coup de ce brevet* ». Et de conclure « *en prenant ce brevet, W.A.R.F. s'octroie un droit sur toute cellule souche embryonnaire, quelle qu'elle soit, d'où qu'elle provienne, et pour les 15 ans à venir !* » [7].

La France étant soumise au droit européen, elle pâtit évidemment directement de cette situation : alors qu'elle n'est pas encore en mesure de soumettre ses innovations à un quelconque brevet puisqu'elle débute seulement la recherche dans le domaine des cellules souches embryonnaires, elle voit déjà sa marge de manœuvre potentiellement limitée sur certains marchés voisins.

CONCLUSION

La recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines est devenue en 2006 une réalité pour de nombreux chercheurs et associations de patients qui réclamaient son autorisation depuis plus de dix ans. Cette réalité a cependant été fortement tempérée par les conditions drastiques de fond et de forme ainsi que par le moratoire qui délimite strictement le travail des équipes. En intervenant ainsi, le législateur a cru qu'il parviendrait à concilier deux clans antagonistes : ceux qui considère l'embryon comme un « être en devenir » qu'il faut à ce titre protéger et ceux qui ne voient en lui qu'un simple amas de cellules qui peut être utilisé pour sauver des vies. A l'aube de la révision de la loi de bioéthique qui devrait intervenir en 2009, force est de constater que la réglementation actuelle n'est pas parvenue à atteindre son

²⁹ « Wisconsin Alumni Research Foundation », Fondation pour la recherche des anciens élèves du Wisconsin).

objectif, certains allant même jusqu'à la juger hypocrite puisqu'elle fait reposer la recherche sur l'obtention de progrès thérapeutiques, alors que les chercheurs en sont à peine au stade fondamental. Si elle veut aujourd'hui donner aux professionnels des moyens concrets pour rattraper le retard accusé par la France, la prochaine mouture devra accepter de promouvoir sans ambiguïté la recherche sur l'embryon, au risque de déplaire à certains. Cette promotion devra essentiellement passer par la formation d'équipes compétentes, mais aussi par « *une action vigoureuse des pouvoirs publics* » qui devront faire « *de ce domaine une importante priorité* » et enfin par une augmentation des financements publics, nationaux et européens, afin « *de se préserver du développement des brevets sur la connaissance* » [7]. A défaut, le temps perdu ne pourra vraisemblablement plus être rattrapé...avec toutes les conséquences que cela suppose.

Bibliographie

- [1] Kahn A., Cellules souches et médecine régénératrice. Réalités, promesses et lobbies, Études 2006/4, Tome 404, p. 474-486.
- [2] Commission Nationale d'éthique pour la médecine humaine (CNE-NEK), La recherche sur les cellules souches embryonnaires, Prise de position n°3/2002, Berne, Juin 2002.
- [3] Association Médicale Mondiale, Prise de position sur les Technologies de Procréation Assistée, adoptée par l'Assemblée générale de l'AMM, Pilanesberg, Afrique du Sud, octobre 2006, <http://www.wma.net/f/policy/r3.htm>
- [4] CCNE, Avis n°93 sur la commercialisation des cellules souches humaines et autres lignées cellulaires, 22 juin 2006.
- [5] Conseil de l'Europe, Assemblée parlementaire, Commission de la culture, de la science et de l'éducation, Rapport sur la recherche sur les cellules souches humaines, 11 septembre 2003, <http://assembly.coe.int/Documents/WorkingDocs/doc03/FDOC9902.htm>
- [6] Université catholique de Louvain, L'utilisation des cellules souches humaines dans la recherche et leur application à la thérapeutique, Le point de vue de l'UCL, 7 octobre 2002
- [7] Office Parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, Rapport sur le fonctionnement des cellules vivantes par Alain Claeys, Député, décembre 2006. <http://www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rap-off/i3498.pdf>
- [8] <http://www.science-decision.net/cgi-bin/topic.php?topic=CLO&chapter=6>
- [9] Rapport sur les cellules souches adultes et leurs potentialités d'utilisation en recherche et en thérapeutique, comparaison avec les cellules souches embryonnaires. Novembre 2000, Documentation française.
- [10] Maigret J., Evolution de la responsabilité médicale en France et en Belgique : le rapprochement et l'éloignement de deux systèmes voisins, thèse de septembre 2003.
- [11] CCNE, Avis du 22 mai 1984 relatif aux prélèvements de tissus d'embryons et de foetus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques.
- [12] Franrenet S., 2006, l'odyssée de la recherche sur l'embryon, Biofutur n° 265, avril 2006
- [13] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.
- [14] Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.
- [15] Camby C, Ven Den Heuvel T, Recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines. Aspects législatifs, Gynécologie Obstétrique & Fertilité 35 (2007) 799–805
- [16] Thouvenin D., La loi relative à la bioéthique ou comment accroître l'accès aux éléments biologiques d'origine humaine, Dalloz 2005. 116 chron.
- [17] Décret n° 2006-121 du 6 février 2006.
- [18] Sénat, Session ordinaire de 2005-2006, Rapport d'information fait au nom de la commission des Affaires sociales sur l'état d'application de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, www.senat.fr/rap/r05-309/r05-3090.html.
- [19] Ott MO, Recherche sur les cellules souches entre enjeux scientifiques et économiques, Biofutur n° 273, Janvier 2007.
- [20] Intellectual Property & Technology Law Journal: "Stem cells :The Patent Landscape", janvier 2006.
- [21] Convention sur la délivrance de brevets européens du 5 octobre 1973 (CBE 1973).
- [22] Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection des inventions biotechnologiques.

[23] Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la commission européenne, avis n°16 du 7 mai 2002 sur les aspects éthiques de la brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches humaines.