

Avis n° 93

**Commercialisation des cellules souches humaines
et autres lignées cellulaires**

Membres du groupe de travail :

Mmes : Anne CAMBON-THOMSEN (jusqu'en 2005)
Monique CANTO-SPERBER (rapporteur)
Hélène GAUMONT-PRAT
Chantal LEBATARD
Martine LOIZEAU
Jacqueline MANDELBAUM
Carole MOQUIN-PATTEY
Dominique STOPPA-LYONNET

MM. : Jean-Claude AMEISEN
Sadek BELOUCIF
Pierre Le COZ
Olivier de DINECHIN
Alain FISCHER
Jean-Louis LORRAIN (jusqu'en 2005)
Jacques MONTAGUT (jusqu'en 2005)
Philippe ROUVILLOIS
Maxime SELIGMANN
Alain-Gérard SLAMA

Ont été consultés : Jacky BERNARD
Marina CAVAZZANA-CALVO
Hervé CHNEIWEISS
Nicole LE DOUARIN
Michel PUCEAT

Le Comité Consultatif National d'Éthique a été saisi par le Professeur Degos des problèmes relatifs à la commercialisation des cellules thérapeutiques et, plus généralement, des produits de la thérapie cellulaire ou de la bio-ingénierie cellulaire et tissulaire. Le Comité a considéré que cet appel devait susciter en son sein une réflexion de grande ampleur sur les questions posées par les perspectives de commercialisation des cellules souches humaines, obtenues, conditionnées, voire transformées par les techniques récentes de la biologie. Le présent avis traite des difficultés éthiques que soulève ou soulèverait une éventuelle commercialisation, des cellules souches humaines, non embryonnaires et embryonnaires, et autres lignées cellulaires¹ et aborde de nombreuses questions directement liées à ces difficultés : la commercialisation des produits du corps humain, le rapport entre l'éthique et le marché et les diverses formes sous lesquelles une valeur financière intervient, du prélèvement d'une cellule souche jusqu'à son utilisation thérapeutique, au bénéfice d'un patient identifié ou indifférencié.

Les réflexions et recommandations qui suivent portent sur un sujet dont les évolutions peuvent être rapides et imprévues et où les règles sont de ce fait difficiles à établir de façon définitive.

La recherche sur les cellules souches, embryonnaires et non embryonnaires, s'est considérablement développée depuis une dizaine d'années. Pour de nombreuses maladies, une thérapie 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. De nombreux centres de recherche ainsi que des laboratoires pharmaceutiques y ont déjà investi des sommes importantes. Or les investisseurs potentiels veulent le plus souvent avoir la certitude que les inventions bénéficieront d'une protection juridique éventuelle par le brevet et qu'elles pourront être commercialisées. Une telle entrée du commerce dans les domaines de la recherche et de la médecine, touchant à une entité, la cellule, qui est, à n'en pas douter, un élément du corps humain, pose des problèmes éthiques relatifs à la nature des éléments ou produits qui feraient l'objet d'une éventuelle utilisation commerciale : jusqu'à quel stade la cellule souche reste-t-elle à strictement parler un élément du corps humain ? Les transformations qu'elle doit subir, pour être conservée et utilisée, changent-elles son statut jusqu'à la transformer en produit thérapeutique ?

Les éléments ou produits du corps humain sont communément considérés dans de nombreux pays comme à l'abri de toute forme de commercialisation. L'éventuelle brevetabilité des gènes a déjà suscité de nombreuses protestations. *A fortiori* la commercialisation de la cellule en pose bien davantage. Mais les cellules souches, embryonnaires ou non embryonnaires, subissent le plus souvent de nombreuses transformations, qui conditionnent leur éventuel usage ultérieur. De telles transformations devraient pouvoir être dédommagées voire rémunérées. D'où l'intervention, inévitable, d'enjeux financiers dans toute manipulation de cellules souches. Un premier ensemble de problèmes éthiques a donc trait à la nature et aux limites de la commercialisation acceptable en matière de cellules humaines. Leur examen fait l'essentiel du présent avis.

Un autre ensemble de problèmes éthiques touche au consentement. La cellule qui serait objet de commerce est la cellule d'une personne. La transformation de la cellule puis son utilisation requièrent donc son consentement. Quand la cellule souche provient d'un embryon, la question du consentement des parents se double de celle de l'utilisation pour la recherche et la thérapeutique d'un produit de l'embryon humain.

¹ On utilise depuis une vingtaine d'années environ des cellules souches (de la moelle et du sang) sous forme d'autogreffe ou d'allogreffe. Un tel usage n'a pas soulevé de problèmes éthiques car ces cellules font l'objet d'un don et ne s'intègrent pas dans un circuit commercial.

Enfin, les problèmes éthiques ont trait aux inévitables conflits d'intérêt que soulève la recherche biomédicale : 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.

Ces questions éthiques se posent dans un contexte très particulier. Un contexte national français, régi par un droit qui établit le principe de la non commercialisation des éléments et produits du corps humain. Un contexte européen où la réticence à l'égard de la commercialisation des éléments et produits du corps humain est loin de trouver son prolongement dans les régulations proposées. Un contexte international, enfin, où il existe une vive compétition entre les principaux acteurs, scientifiques et économiques, de la recherche dans le domaine des cellules souches.

Les produits de la thérapie cellulaire sont une des perspectives majeures de développement de la science et de la médecine contemporaines. C'est l'occasion pour le Comité Consultatif National d'Ethique de mener une réflexion sur les principes généraux qui devront présider à ces régulations. L'espoir est qu'un tel travail donne des orientations de pensée pour aborder les problèmes de plus en plus sérieux qui ne manqueront pas de se poser en matière de commercialisation du vivant.

Un état des lieux relatif aux modes de commercialisation en matière de produits et éléments du corps humain précédera une analyse des différents aspects d'une commercialisation de ce type. Les perspectives de la recherche sur les cellules souches (embryonnaires ou non) seront présentées, avant l'examen de leurs usages possibles et de leur commercialisation éventuelle. L'examen éthique des questions soulevées se conclura par plusieurs recommandations.

1) L'état des lieux

De nombreux éléments et produits sont aujourd'hui prélevés sur le corps humain vivant. Certains de ces prélèvements sont l'objet d'un dédommagement. Il peut être utile de rappeler à quel type de compensation ces éléments et produits donnent lieu et quelles règles éthiques et déontologiques s'y appliquent. Ce rappel pourra servir de référence à la discussion ultérieure sur les cellules souches.

Il existe d'abord des produits et éléments qui peuvent être séparés du corps humain sans intervention médicale ni dommage physique. C'est le cas des cheveux ou du lait qui sont commercialisés sans règles particulières.

Il en est autrement des produits du corps humain dont le prélèvement exige un acte médical.

Le cas le plus répandu est celui du sang. La loi du 4 janvier 1993 rappelle que le don du sang est bénévole, anonyme et gratuit². Toutefois l'Etablissement de Transfusion Sanguine (ETS) vend aux établissements hospitaliers sans bénéfice les produits obtenus à partir du sang sous la forme de produits périssables (globules rouges, plasma, plaquettes). L'Etablissement Français du Fractionnement (EFF) vend sur le marché après poolage les produits sanguins stables (qu'il s'agisse d'albumine, de facteurs VIII, de fibrinogène, d'immunoglobulines, de

² Ces principes concernent aussi bien le don de sang total que le don d'aphérèse (plasma, plaquettes, leucocytes). Tous ces dons sont réalisés après consentement.

produits biologiques, etc.). Ces produits sanguins, après transformation, sont devenus des médicaments et sont l'objet d'une commercialisation. Il y a donc une différence nette entre des cellules sanguines qui ne sont pas commercialisables au sens « profit » du terme et les produits du sang obtenus par l'ingénierie qui sont devenus des produits commercialisables dans tous les sens du terme.

Le don de moelle est bénévole et gratuit, volontaire tout comme le don de sang de cordon. Le don de sperme et d'ovocytes est également gratuit, mais les paillettes de sperme ont un prix de cession³. Les embryons et les fœtus issus d'une interruption de grossesse peuvent être donnés à la recherche scientifique après consentement, de façon anonyme et gratuite.

Pour les organes, comme le rein, le foie, le poumon, le prélèvement peut se faire sur un donneur vivant ou un donneur mort. Chez un donneur vivant, le don est volontaire et gratuit, mais il n'est évidemment pas anonyme puisque le donneur appartient à une personne bien identifiée. Chez un donneur mort, les organes (foie, cœur, pancréas, intestin, cornée, rein, poumon, os, vaisseaux) sont prélevés chez le donneur en état de mort cérébrale selon les principes de la loi Caillavet de 1976. Le don est dans ce cas anonyme et gratuit. En dépit de leur rareté, les organes, qu'ils soient prélevés sur des donneurs vivants ou des défunts, sont donc cédés gratuitement. Ils donnent lieu à une préparation complexe qui justifie pour l'établissement un dédommagement des frais engagés (pour couvrir les coûts liés au prélèvement, au transfert, au transport et à la conservation du greffon, généralement assumés par un forfait).

Ainsi un principe fondamental se dégage. Les éléments ou produits du corps humain, détachés au terme d'une intervention médicale, sont l'objet d'un don gratuit et volontaire. Cela n'interdit pas que certains d'entre eux aient, une fois détachés du corps, un prix de cession, voire un statut de médicament (produits du sang). Les questions, peut-on assimiler un élément du corps humain à un produit ?, peut-on séparer élément et produit ?, ont une incidence directe sur la question de la commercialisation du vivant.

2) Questions de définition : la commercialisation

Comme le terme commercialisation peut servir à désigner aussi bien le dédommagement et la fixation d'un prix de cession que la vente avec profit, il importe, pour la clarté du présent rapport, de préciser ce que nous entendrons désormais par « commercialisation ».

Qu'est-ce que la commercialisation ?

La commercialisation est une démarche consistant à transformer une chose ou un produit en objet mercantile et à le diffuser dans un système d'échange concurrentiel. C'est dire que la commercialisation exige en général deux conditions : 1) une offre et une demande, donc un marché ; 2) la fixation d'un prix qui assure l'équilibre de ce marché⁴.

L'existence d'un profit ou d'une marge commerciale ne semble pas indispensable pour qu'il y ait acte de commerce⁵, mais le profit reste la règle générale, d'autant que la commercialisation peut suivre un processus complexe de fabrication, ce qui est le cas dans le

³ Environ 50 euros par paillette de sperme. Les CECOS en assurent la garde, ainsi que celle des embryons congelés surnuméraires.

⁴ Le troc n'est qu'une forme primitive de commerce ; il ne comporte d'ailleurs pas toujours une véritable intention commerciale : cf. les bourses d'échange convivial entre particuliers, les échanges d'échantillons biologiques entre laboratoires.

⁵ En effet, certaines transactions réalisées par des organismes à objet non lucratif (associations, fondations) peuvent être soumises à la TVA, même en l'absence d'intention lucrative, du seul fait qu'elles entrent en concurrence avec des opérations du même type faites par des professionnels à des conditions comparables⁵. Par ailleurs, les commerçants peuvent dans certains cas vendre à prix voisin du coût de revient (soldes), même si les ventes à perte sont en principe interdites.

domaine de la recherche biomédicale (expérimentations animales, essais randomisés, etc.). La commercialisation des médicaments concrétise ainsi un investissement parfois aléatoire et qui vise au long terme.

Que voudrait dire commercialiser les produits du corps humain ?

Le principe général selon lequel les produits et éléments du corps humain sont hors commerce doit être rappelé d'emblée (selon l'article 16-1 du Code civil "le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial"). Un tel principe interdit la cession à titre onéreux de ces éléments et produits de la part des donneurs, afin d'éviter que ceux-ci ne monnayent leur corps et n'en viennent à vendre un organe, le sang ou des gamètes.

Mais ce principe de non commercialisation n'est pas incompatible avec le fait que certains produits (par exemple, les composants du sang) puissent, après transformation, faire l'objet d'une commercialisation donnant lieu à profit. Le même principe de non commercialité n'est pas non plus incompatible avec le fait qu'un prix de cession soit attaché à certains produits⁶ et que leur obtention soit rémunérée à titre de dédommagement pour couvrir les frais de préparation et de conditionnement.

On voit donc qu'il est nécessaire d'établir une distinction entre les différents sens de la commercialisation, selon que, d'une part, le commerce est orienté ou non vers la recherche du profit, et, d'autre part, selon l'importance des opérations (de conservation ou de transformation) dont le produit biologique est l'objet.

La présence de profits

Quand il n'y a pas recherche de profits, la commercialisation peut désigner la compensation, au prix coûtant, des frais de conditionnement, de préparation et de transformation des éléments du vivant. Une telle compensation, qui se traduit dans ce cas par la fixation d'un prix, semble légitime dès lors que ces frais sont significatifs. A l'opposé, la recherche de profits peut donner lieu à une commercialisation où la fixation du prix dépend simplement du rapport entre l'offre et la demande c'est-à-dire du marché⁷.

L'importance des opérations dont le produit biologique est l'objet avant utilisation.

Dans certains cas, les éléments du vivant peuvent être utilisés quasiment en l'état ou après un conditionnement simple (congélation) : par exemple, le sang entier, les organes prélevés puis greffés, le sperme, les ovocytes⁸. Les transformations subies étant minimales, il y a lieu de penser que l'intervention de l'argent sera réduite, même si les coûts sont importants (transfert de l'organe par avion, astreinte des équipes médicales, etc.). A l'opposé, il existe d'autres cas où les produits seront utilisés après de nombreuses transformations : par exemple, des lignées de cellules souches pour lesquelles il y a prélèvement, conditionnement, mise en culture, multiplication, et éventuellement modifications génétiques. Les transformations subies par les produits étant alors considérables, il est probable que l'argent jouera un rôle important.

Il semble donc que plus la « valeur ajoutée » par ces manipulations est importante, plus les coûts engagés pour les mettre au point au stade expérimental et les risques financiers y

⁶ Prix de cession défini par le code de la santé : prix de cession du sang (*art. 1221-9 Csp*), du sperme (*art. L. 1244-5 Csp*) des tissus et cellules (*art. L. 1243-1 Csp*), ces tarifs ne prévoyant pas actuellement de possibilité de « profit ».

⁷ A titre illustratif, un récent reportage de l'émission Envoyé Spécial indiquait que le prix payé aux Etats-Unis pour les ovocytes d'une donneuse de grande qualité (biologique, esthétique et intellectuelle) pouvait atteindre plusieurs dizaines de milliers de dollars. Il y a des demandes, sous forme de petites annonces, jusqu'à 50 000 dollars dans le journal intérieur de l'Université Harvard.

⁸ Même si, dans un tel cas, une préparation médicale de la femme donneuse est requise et que la congélation des ovocytes est particulièrement délicate et encore bien imparfaite.

afférents sont élevés, et moins les produits biologiques ainsi manipulés restent des « éléments du corps humain ». Par ailleurs, plus les transformations dont les produits biologiques sont l'objet seront importantes, plus la revendication non seulement de pouvoir récupérer financièrement les coûts engagés pour les mettre au point, mais aussi de pouvoir tirer de la cession de ces produits biologiques un profit destiné à amortir les dépenses de recherche éventuelles et les risques pris par les financeurs, sera pressante.

Dans les pages qui suivent, nous donnerons au terme commercialisation un sens qui se rapporte directement à la recherche de profits, et pas seulement à un dédommagement ou à un prix de cession. Dans la mesure où les produits non transformés du corps humain ne peuvent être objet de commerce, la question de la commercialisation se posera surtout pour des produits qui sont déjà dans une large mesure objet de transformations, ce qui est à l'évidence le cas des cellules souches et les produits de la thérapies cellulaires. La prise en compte de la valeur ajoutée par ces transformations et le souci de couvrir les frais engagés et les investissements préalables justifient qu'on parle dans un tel cas de commercialisation.

Lien entre commercialisation et brevetabilité

Dans le domaine des inventions biotechnologiques, la commercialisation est le plus souvent liée à la protection juridique de l'invention par le brevet (on peut commercialiser un produit qui n'est pas breveté, car protégé par le secret ou dont le brevet est tombé dans le domaine public; à l'inverse on peut breveter un produit et ne pas avoir l'autorisation de commercialiser).

La protection intellectuelle que confère le brevet d'invention est destinée le plus souvent à permettre une exploitation lucrative dudit brevet, sous forme de cession ou de concession de licence. A cet égard, il y a un lien évident entre le débat sur la brevetabilité et celui sur la commercialisation des lignées cellulaires, même si l'octroi d'un brevet ne constitue pas une autorisation d'utilisation de l'invention comme le précise en matière de brevetabilité du vivant le considérant 14 de la directive⁹.

Une invention susceptible de trouver des débouchés industriels peut valoir à son auteur un droit exclusif d'exploitation pour un temps déterminé (en général 20 ans). L'attribution d'un brevet consacre la reconnaissance institutionnelle de cette invention tout en offrant la possibilité au bénéficiaire de couvrir les frais qu'il a engagés pour mettre au point cette invention (l'amortissement). Elle couronne la réussite de l'inventeur en cherchant à harmoniser ses intérêts avec ceux de la collectivité.

La justification éthique du dépôt de brevet se situe à trois niveaux :

- Le brevet récompense le *mérite* du professionnel dont l'activité novatrice s'est concrétisée par la mise au point d'un nouvel outil d'investigation ou d'un procédé technique inédit (de fabrication, de conditionnement, de conservation). Le brevet traduit une valorisation de la créativité.

- Le brevet constitue une méthode de *protection* de la propriété intellectuelle en mettant à l'abri les fruits du talent du promoteur d'une appropriation induite par d'éventuels concurrents qui disposeraient de moyens rapides et efficaces d'exploiter économiquement son invention.

- Le brevet offre l'avantage de la *diffusion* publique. La détention d'un droit exclusif d'exploitation d'une invention oblige en retour le bénéficiaire d'un tel droit à faire connaître son invention, et à la décrire de façon détaillée, afin que d'autres puissent l'utiliser pour la perfectionner et contribuer au développement d'autres inventions à partir de celle-là ; la diffusion publique obligatoire fait du brevet le support primordial de l'information technologique.

⁹ Considérant 14 : « Un brevet d'invention n'autorise pas son titulaire à mettre l'invention en œuvre mais se borne à lui conférer le droit d'interdire aux tiers de l'exploiter à des fins industrielles et commerciales ».

Dans certains cas, toutefois, l'usage d'un brevet peut créer le risque d'abus monopolistique. Cette conséquence malheureuse du brevet vient de ce que l'exclusivité du droit d'exploitation auquel le brevet donne accès peut, lorsque le coût de celui-ci est prohibitif, dissuader les tentatives, menées par des firmes concurrentes, d'amélioration de la technique brevetée ou de mise en évidence d'autres fonctions de l'invention. En effet, lorsque la mise en œuvre d'une technique est bloquée par un ou plusieurs brevets, l'investissement financier requis des laboratoires concurrents désireux de poursuivre la recherche sur l'invention déjà brevetée, s'ils décident d'acquérir les droits de licence pour exploiter les résultats de leur recherche, peut être découragé. Par exemple, si un brevet est déposé sur un gène ciblé, les laboratoires préféreront se détourner de la recherche à mener sur ce gène. Ce fait explique que le brevet soit parfois perçu comme un frein à la recherche et décrié comme contraire à l'intérêt public. Les questions éthiques que soulève la brevetabilité du génome ont été abordées dans l'Avis 84 du CCNE¹⁰ et dans un récent Avis du Conseil national Ethique allemand¹¹.

3) Les cellules souches : qu'ont-elles de nouveau ?

a) Qu'est-ce qu'une cellule souche ?

Une cellule souche est une cellule indifférenciée, issue de l'embryon, du fœtus ou de l'adulte. Elle est capable à la fois d'autorenouvellement (multiplication à l'identique) qui permet de maintenir une réserve permanente de cellules du même type, et, dans certaines conditions, de différenciation en cellules plus spécialisées.

On distingue plusieurs types de cellules souches en fonction des différents types cellulaires auxquels elles peuvent donner naissance :

- Les cellules souches totipotentes sont capables de permettre le développement d'un individu complet et des annexes (placenta et membranes) indispensables à sa survie intrautérine. 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

¹⁰ Avis 84 du 8 juin 2000 sur « l'avant-projet de loi portant transposition, dans le code de la propriété intellectuelle de la directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil, en date du 6 juillet 1998, relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques ». L'effet de ralentissement de la recherche par l'attribution d'un brevet à une personne (physique ou morale) est particulièrement sensible en matière de médecine préventive lorsque la mise au point d'une technique de manipulation du vivant (une biotechnologie) établit un monopole sur une méthode d'identification du génome (risque d'une appropriation (au moyen des brevets) des outils de dépistage (qui ne seraient plus accessibles qu'à un coût dissuasif).

¹¹ Avis du Conseil national éthique allemand de 2005 « la délivrance de brevets pour les inventions biotechnologiques utilisant des matières biologique d'origine humaine », Berlin, www.ethikrat.org. La « confiscation » par brevetage de gènes dont on pressent qu'ils jouent un rôle dans la survenue de maladies graves est de nature à décourager les initiatives des autres laboratoires concernés. L'Avis attire l'attention sur le danger de « monopolisation de certaines parties du génome ou de gènes spécifiques pouvant elle aussi entraver le développement de médicaments et entraîner des problème au niveau des soins dispensés au malade » (4.1.1.3. Aspects économiques ; p. 21).

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

b) Les cellules souches embryonnaires

Elles ont été décrites en 1981, chez la souris, par Evans et Kaufman et la première lignée de cellules ES humaines a été isolée en 1998 aux USA (J.Thomson). Depuis cette date, une centaine de lignées ont été isolées et mises en culture aux USA, Suède, Australie, Israël, Singapour, Inde et Grande-Bretagne. Certaines lignées humaines sont ainsi maintenues en culture depuis plusieurs années. Elles peuvent également être congelées puis stockées dans une banque de cellules.

En mettant ces cellules en suspension dans un milieu de culture et en les privant du tapis cellulaire nourricier, on crée les conditions non plus de leur auto renouvellement et de leur prolifération mais de leur différenciation.

Certains facteurs de croissance peuvent diriger la différenciation des cellules ES de façon reproductible. On peut aussi sélectionner certains types cellulaires par un marquage moléculaire spécifique, les isoler et obtenir des cultures pures de cellules neurales, cardiaques, etc...

La source des cellules ES humaines est invariablement la Masse Cellulaire Interne (MCI) du blastocyste dont l'origine peut être variée mais est représentée, actuellement, principalement par les embryons surnuméraires issus de FIV (fécondation in vitro) ou d'ICSI (intracytoplasmic sperm injection), congelés et pour lesquels il n'y a plus de projet parental. Ces embryons pourront désormais en France, avec le consentement du couple géniteur, être utilisés dans un programme de recherche sous le contrôle de l'Agence de la Biomédecine.

c) Les cellules souches embryonnaires issues d'un transfert de noyau de cellules somatiques (« clonage thérapeutique »), actuellement interdit par la loi de bioéthique

Le transfert du noyau d'une cellule somatique dans un ovocyte énucléé permet la reprogrammation de ce noyau et la constitution d'une cellule totipotente qui reprend le processus des divisions cellulaires caractéristiques de l'embryon. Au stade blastocyste, on peut, à partir de la MCI, dériver des lignées de cellules souches ES, génétiquement identiques à la cellule donneuse de noyau.

La faisabilité de cette technique semblait attestée par les travaux de l'équipe coréenne de WS Hwang (2005), mais ces résultats se sont avérés frauduleux. L'efficacité thérapeutique de cette approche a cependant été rapportée chez la souris dans 2 modèles pathologiques (voir annexe, Rideout, 2002 ; Barberi, 2003).

Le principal avantage des cellules NT-ES est leur caractère **autologue** qui en fait des cellules souches particulièrement adaptées à la thérapie cellulaire car **dénuées de risque de rejet**. Parmi les inconvénients, on invoque le plus souvent les risques éthiques soulevés par la proximité technique du clonage « thérapeutique » et du clonage « reproductif » et la nécessité de disposer d'un grand nombre d'ovocytes.

d) Les cellules souches fœtales

Les tissus fœtaux, isolés à partir de produits d'avortement (5-9 semaines), contiennent des cellules souches somatiques multipotentes (des neurones fœtaux ont déjà été utilisés en recherche dans des maladies neurodégénératives invalidantes comme la maladie de Parkinson ou la maladie de Huntington) .

On trouve également dans le sang de cordon des cellules souches hématopoïétiques (CSH) en quantité suffisante pour repeupler la moelle osseuse d'un enfant

e) Les cellules souches adultes

Les cellules de trois organes se renouvellent en permanence pendant la vie : le tissu sanguin, l'épiderme, l'intestin, témoignant de l'existence de cellules souches actives. Celles du sang et de la peau, aisément accessibles, sont déjà utilisées en thérapeutique.

Ces dernières années, la preuve a été apportée que d'autres organes ou tissus adultes (cerveau, vaisseaux sanguins, muscle, peau, épithélium digestif, pulpe dentaire, rétine, foie, pancréas ...) contiennent des cellules souches. Elles sont douées de la capacité d'auto renouvellement, capables de se différencier dans les types cellulaires spécialisés du tissu dont elles proviennent et pourraient contribuer ainsi au remplacement des cellules mortes naturellement ou après une lésion. Elles seraient peut-être également capables de se différencier en diverses lignées cellulaires (cellules souches mésenchymateuses).

Qu'elles soient d'origine embryonnaire, fœtale ou provenant de tissus adultes, les cellules souches sont appelées à un avenir thérapeutique probablement considérable. On trouvera en annexe les caractères de ces cellules souches, leurs spécificités, leur origine, leurs avantages et inconvénients, ainsi que leurs perspectives d'usage. Les modifications que subissent les cellules souches, dans une finalité thérapeutique, sont variables selon les situations. La nature et l'ampleur de ces modifications permettent de définir les critères qui guideront la réflexion éthique pour savoir si les cellules sont encore des produits et éléments du corps humain.

4) Possible commercialisation : à la recherche d'un modèle de transactions

Les perspectives d'usage des cellules souches, pour la recherche fondamentale, thérapeutique ou pharmacologique, et les méthodes opérationnelles qu'elles impliquent, conduisent à examiner maintenant quels modèles de transactions commerciales (*business model*) seraient pertinents à leur propos. Dans ce domaine, il s'agit d'innover. On dispose, pour l'analogie, de deux modèles extrêmement différents en matière de régulation de la distribution d'éléments issus du vivant : le modèle qui règle les prélèvements et greffes d'organes, de tissus et de sang d'une part, et d'autre part le modèle qui règle le développement de protéines dans le génie génétique. Mais aucun de ces modèles ne semble tel quel applicable aux cellules souches et aux lignées cellulaires.

a) Les modèles des greffes d'organes, des produits issus du sang et du génie génétique

- Le modèle de transaction réglant les prélèvements et greffes d'organes comporte trois séquences :

1 – le prélèvement : après don gratuit, avec consentement éclairé ; l'acte médical du prélèvement est rémunéré indépendamment;

2 – la conservation, la sécurisation, le conditionnement ou la transformation: il s'agit là d'une série d'opérations rémunérables, tant en référence aux actes qu'aux produits ou appareils mis en oeuvre ;

3- la distribution et l'utilisation : elle s'accompagne de la mise en évidence d'un coût après la préparation de l'organe ou tissu reçu (greffon, transfusion) et de la rémunération des actes médicaux ;

- Le modèle de transaction appliqué aux produits stables issus du sang ; produits du corps humain, obtenus par don bénévole, ils sont pourtant assimilés à un médicament et se trouvent donc en situation de marché concurrentiel.

- Le modèle de transaction appliqué dans le génie génétique est celui de la production en grande quantité d'une molécule. Les brevets sont au centre du système de commercialisation des produits du génie génétique.

Que peut-on retenir de l'un ou l'autre modèle en matière de cellules souches et de lignées cellulaires ?

Comme pour les greffes, conformément au principe de non-patrimonialité visé à l'article 16-1 du Code civil, le don de cellules souches d'origine humaine ne doit pas donner lieu à une rémunération du donneur¹² pas plus qu'en matière de don du sang par exemple. Ce don se fait avec consentement, l'acte médical peut être rémunéré. En revanche, la séquence de transformations des cellules souches qui est nettement plus sophistiquée (sans parler des tests de qualité et de sécurité) est plus coûteuse en raison des frais liés à la préparation et aux garanties de sécurité.

A la différence du génie génétique, une cellule, même modifiée, ne peut être reproduite artificiellement. On peut penser que des lignées seront disponibles en un nombre de plus en plus important et proposées à l'utilisation expérimentale ou thérapeutique.

De plus, pour les cellules souches, il faut distinguer d'emblée le cas d'une utilisation autologue (le receveur est le donneur) de celui d'une utilisation hétérologue (le receveur est autre que le donneur, et l'on peut envisager plusieurs, sinon un nombre important de receveurs).

Avec les cellules souches *autologues*, on dispose d'un traitement individualisé, « au lit du malade ». Il s'agit donc d'évaluer la valeur de ce qui est alors essentiellement un traitement, et non un produit utilisable par d'autres. Mais le fait que le traitement ne vaut que pour une personne n'exclut pas d'emblée toute commercialisation, car pour réaliser ce traitement les cellules souches ont été modifiées entre le prélèvement et l'utilisation, et cela d'autant plus que l'on cherche à obtenir un effet particulier. (Incidentement, si un jour la transplantation nucléaire devient une pratique effective, on se trouvera dans le même cas de figure, car la cellule produite sera uniquement utilisée chez le patient donneur du noyau cellulaire).

En revanche les cellules souches *hétérologues* devraient être conservées dans des « banques » pour constituer des lignées de référence pour la recherche. Ce statut « bancaire » conduit normalement à soulever des questions quant à leur possession ou à leurs modalités de circulation, établissant un lien avec les molécules dans le génie génétique.

Une telle analyse conduit à formuler deux questions majeures à propos de la commercialisation des cellules souches selon des modèles de transaction éprouvés : 1) le système de valorisation et de protection financière, lié aux brevets, serait-il applicable aux lignées de cellules ? 2) comment des banques de cellules souches se constitueraient-elles ?

b) La brevetabilité des cellules souches : breveter le procédé de développement et de transformation ou le produit et ses applications?

¹² L'avis n°16 du GEE prévoit au point 2.6 la protection du donneur : information et recherche de son consentement, non rémunération à l'exception d'une juste compensation

Il n'est pas envisagé dans cet Avis de mettre hors brevet l'ensemble des résultats auxquels permettrait de parvenir la recherche sur les cellules souches. Cette option, largement irréaliste, aurait pour effet de nuire fortement à la recherche.

En outre, interdire ou restreindre fortement la protection par brevets des inventions relatives aux cellules souches conduirait les entreprises ayant investi dans ce domaine à s'en désintéresser faute de pouvoir les rentabiliser, ce qui entraînerait à terme des conséquences fâcheuses sur le système de santé publique.

Cependant, l'objet d'un brevet sur le vivant est une question déjà largement posée et débattue, notamment à propos du génome humain. Elle se présente d'une façon quelque peu différente lorsqu'il s'agit de lignées de cellules. Le CCNE avait réaffirmé en son temps, comme la directive européenne sur la brevetabilité du vivant la différence entre invention et découverte, l'invention portant sur un procédé d'obtention et la découverte sur l'objet lui-même, dans son existence indépendante et « naturelle »¹³. Une distinction analogue se retrouve à propos des lignées cellulaires puisqu'il est possible de demander un brevet de produit ou un brevet de procédé.

1. Une première option est de considérer la brevetabilité du produit (les cellules modifiées ou produites) comme licite, le produit en tant que tel étant vu comme inséparable du procédé permettant de le produire et de le rendre accessible. Cette option vise à confier à des entreprises privées ou à des organismes publics, comme c'est le cas aujourd'hui avec la plupart des médicaments, le développement des thérapeutiques, ces entreprises ayant mis au point un savoir-faire dont elles cherchent à tirer profit.

Une telle option a toutefois pour inconvénient pratique que le développement de la thérapeutique est laissé au bon vouloir de l'industrie (ce qui est toutefois aujourd'hui le cas des médicaments les plus communs), au risque toutefois de bloquer les recherches qui préféreront se détourner d'un produit breveté, même s'il y a tout lieu de penser que de telles recherches permettraient de nombreuses découvertes bénéfiques aux malades. D'ailleurs un assez grand nombre d'entreprises d'ingénierie cellulaire se développent aujourd'hui.

2. Une deuxième option est d'interdire le brevet de produit (les lignées) et de n'autoriser le brevet que sur le procédé de transformation

Une telle option garantit un retour sur investissement pour la mise au point des techniques de culture et de développement, mais elle laisse les produits que ces techniques permettent d'obtenir, entièrement libres d'accès pour des résultats d'exploitation de recherches ultérieures (que celles-ci visent à améliorer les procédés qui font l'objet du brevet ou à obtenir de nouvelles lignées). En effet, en France et en Europe, existe l'exemption de recherche qui permet, contrairement au droit américain, de poursuivre des recherches même sur un produit breveté. En revanche, dès qu'est survenu un acte d'exploitation concernant un résultat de la recherche, un deuxième brevet peut être obtenu, mais l'exploitation commerciale reste dans ce cas subordonnée à la conclusion d'une licence avec le titulaire du premier brevet. »

Par ailleurs, les deux options ici mentionnées n'excluent pas la mise en place d'institutions à but non lucratif capables : a) d'effectuer un important effort de recherche, sur la base d'autres motivations que financières, et b) de prendre en charge, au fur et à mesure de leur développement, les nouvelles technologies qui auront été mises au point si elles sont susceptibles d'apporter un bénéfice aux malades. Dans ce cas, elles requièrent aussi qu'obligation soit faite à des industriels, qui ont développé (souvent à l'étranger) une méthode efficace, d'en céder la licence.

¹³ Cf. avis n°27 du 2.12.1991 sur la non commercialisation du génome humain.

Cette dernière option peut être assortie de l'interdiction de la commercialisation des produits non brevetés.

c) Les banques de cellules

Un autre problème se pose quand on envisage la commercialisation des cellules souches pour la recherche ou la mise au point de thérapeutiques, qui a trait à la constitution de réserves de cellules souches ou de « banques ». En effet, en supposant que de nombreuses lignées cellulaires puissent être mises en place, il faut encore savoir comment assurer leur accessibilité pour des utilisations différenciées.

1. Une possibilité pour rendre les cellules souches accessibles est de constituer des banques de cellules.

On pense par exemple à une réserve de cellules souches embryonnaires couvrant de nombreuses spécificités HLA, susceptibles d'être utilisées « à façon », puisqu'il serait possible de choisir des cellules « compatibles » avec celles du patient à traiter. Cette manière de faire, qui ressemble par plusieurs traits à la mise en place d'une banque du sang du cordon ombilical, pourrait être également assortie de règles qui, tout en rappelant le principe d'interdiction de profits réalisés sur un élément du corps humain, organise la rémunération des services de la banque.

2. Une condition de la constitution d'une banque de cellules est de procéder à l'établissement de lignées cellulaires indifférenciées, à partir des collections conservées dans des banques et susceptibles d'une utilisation thérapeutique chez des individus distincts, éventuellement nombreux. On peut ainsi évoquer la création de banques de cellules allogéniques, source possible de « cellules médicaments » très précisément caractérisées. Ce cas est à distinguer des cellules modifiées « à façon », à usage unique, et il exige la mise en oeuvre d'un procédé technique différencié, produit d'une véritable invention.

Exemples:

- . Production *in vitro* de globules rouges d'un certain groupe sanguin à partir de cellules souches,
- . Immunothérapie adoptive par lymphocytes T exprimant des molécules HLA fréquemment rencontrées,
- . Utilisation au sein du système nerveux central de cellules du système nerveux dérivées de cellule souches embryonnaires, situation où le rejet immunologique lié à l'incompatibilité pourrait ne pas poser de problème (ce qui reste à prouver...).

Dans des cas de ce type, l'inventeur du procédé serait-il justifié à revendiquer que la cellule traitée et non seulement la méthode utilisée soit l'objet de commercialisation ? D'où la question du *business-model* à appliquer en matière de cellules souches. Peut-il s'agir du même modèle de valorisation que lorsqu'il s'agit d'une molécule ?

Sur la brevetabilité et la distribution des cellules souches, des dispositions diverses ont déjà été adoptées et ont commencé à être mises en œuvre, soit à partir d'institutions particulières – comme le montre l'exemple de WiCell exposé en annexe – soit dans des directives internationales qui touchent les transactions commerciales. Leur examen permettra d'aborder de façon plus précise la dimension éthique des questions liées à la commercialisation.

5) Les dispositions juridiques actuelles

a. Les dispositions relatives à l'obtention des cellules souches embryonnaires

En France, l'accès à ce type de cellules est organisé par la loi n° 2004-800 relative à la bioéthique (6 août 2004 ; décrets promulgués en février 2006), encadrant l'obtention et la mise à disposition des embryons. La loi nouvelle autorise par dérogation transitoire pour une période de 5 ans la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires et fœtales

humaines : « une recherche ne peut être conduite que sur les embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation et qui ne font plus l'objet d'un projet parental » si cette recherche « a fait l'objet d'une autorisation par l'Agence de la biomédecine »¹⁴.

Par ailleurs l'importation à des fins de recherche de lignées de cellules souches embryonnaires est autorisée après avis de l'Agence de la Biomédecine.

La situation diffère selon les pays et doit s'apprécier au cas par cas d'un Etat à l'autre. Certains pays comme l'Irlande consacrent un droit à la vie de l'enfant à naître égal au droit à la vie de la mère. Le plus souvent, il n'y a pas de loi réglementant la recherche sur les cellules souches et il convient de se référer à la loi générale visant la recherche sur l'embryon soit pour l'autoriser sous conditions (France, Grande-Bretagne, Suède) soit pour l'interdire (Allemagne, Autriche). Dans certains pays, il n'existe aucune législation en matière de recherche sur l'embryon (Belgique et Pays-Bas), alors que des recherches sont cependant menées.

Dans la majorité des pays européens, un cadre légal est actuellement en cours d'élaboration.

La Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, signée à Oviedo en 1997 mais non encore ratifiée par la France, prévoit à l'article 18 « qu'il appartient à chaque pays de décider ou non d'autoriser la recherche sur l'embryon, en fixant le cas échéant les conditions et les limites de cette recherche et en interdisant la constitution d'embryons humains aux fins de recherche ».

Aux Etats-Unis, un registre des cellules souches embryonnaires humaines a été mis en place par le NIH. Il est tenu à jour afin de recenser les lignées de cellules souches qui remplissent les critères d'éligibilité (obtention des cellules souches embryonnaires à partir d'embryons surnuméraires dépourvus de projet parental, consentement libre et éclairé du couple donneur, absence de gain financier pour les donneurs).

Ces lignées sont disponibles pour la recherche uniquement et un défraiement pour la préparation et la distribution est demandé, d'un montant de 2000€ à 4700€ selon l'organisme détenteur de ces lignées.

Le 9 août 2001, le Président Bush a limité le financement par des fonds fédéraux aux seules recherches menées sur les lignées de cellules souches embryonnaires déjà existantes. Aucune recherche sur des cellules souches provenant de nouveaux embryons ne peut être financée sur fonds publics. En revanche, les recherches privées ne sont pas concernées par cette décision présidentielle.

b. Les dispositions en matière de commercialisation et de brevetabilité

La liberté concédée à la recherche-développement dans ce domaine doit s'accompagner de la protection juridique des inventions biotechnologiques mettant en œuvre des cellules souches adultes ou embryonnaires. La question de la brevetabilité des cellules souches embryonnaires est donc actuellement objet de débats en Europe et notamment en France, même si des brevets sur de telles cellules ont déjà été accordés aux Etats-Unis.

¹⁴ Articles 25 et 27

La situation et les requêtes actuelles sont résumées par l'avis n° 16 du Groupe Européen d'éthique des sciences et nouvelles technologies (GEE) du 7 mai 2002: plus de 2000 demandes de brevets ont été déposées dans le monde pour des cellules souches humaines et non humaines, dont un quart pour des cellules souches embryonnaires. Ces demandes de brevets portent :

- *soit sur des procédés* : d'isolement, d'enrichissement, de culture, de modification génétique, d'induction de la différenciation, d'induction de cellules souches adultes pour la rétrodifférenciation ou la transdifférenciation ; de transformation de cellules somatiques en cellules souches,
- *soit sur des produits* : portant sur des cellules souches, des lignées de cellules souches, des cellules souches différenciées, et des cellules souches génétiquement modifiées .

Deux orientations différentes semblent s'inscrire dans les textes juridiques aujourd'hui disponibles.

En Europe, l'ouverture à la brevetabilité des cellules souches est proposée par la directive européenne 98/44 du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques. Cette directive est actuellement transposée dans presque tous les pays de l'Union européenne. Elle a donné lieu à l'avis n° 64 du 8 juin 2000 du CCNE, concernant les limites du champ de la brevetabilité du vivant. Il rappelait que la connaissance de la séquence d'un gène ne peut en aucun cas être assimilée à un produit inventé et n'est donc pas brevetable.

Un avis du Groupe Européen d'éthique des sciences et nouvelles technologies (GEE) du 7 mai 2002 est venu donner une interprétation éthique de cette directive sur le problème spécifique des cellules souches. La directive 98/44 et l'avis du GEE ouvrent largement la possibilité de la brevetabilité non seulement des procédés, mais des produits – des cellules elles-mêmes -, avec quelques restrictions.

Voici quelques précisions sur ces deux textes. On trouvera des compléments en annexe.

La directive européenne 98/44 du 6 juillet 1998 vise exclusivement à harmoniser le droit des brevets au niveau européen dans le domaine spécifique des inventions biotechnologiques qu'elle consacre

Cependant, l'article 6 de cette directive prévoit un certain nombre d'exclusions de la brevetabilité pour des raisons tenant « à l'ordre public et aux bonnes mœurs », il précise notamment que les inventions nécessitant l'utilisation d'embryons à des fins industrielles ou commerciales ne sont pas brevetables, mais le Considérant 42 ajoute que l'exclusion visée ne concerne pas les inventions relatives à l'embryon humain ayant un objectif thérapeutique ou de diagnostic.

Si l'utilisation industrielle ou commerciale d'embryons humains¹⁵ est exclue de la brevetabilité en vertu de l'article 6 de la directive, cette interdiction ne s'applique pas aux lignées de cellules souches embryonnaires qui ne peuvent plus être considérées comme des embryons. Celles-ci peuvent donc faire l'objet de brevets soit de procédés ou de produit¹⁶.

L'avis n° 16 du GEE précise quant à lui que ledit article 6 de la directive ne donne aucune définition de l'embryon concerné par l'exclusion. En conséquence, certains embryons devraient y échapper: il s'agirait alors d'embryons non viables¹⁷ (qui ne peuvent conduire à aucune naissance) comme ceux qui sont créés par parthénogenèse. Toutefois, une limitation

¹⁵ L'avis n°15 du 14 novembre 2000 du GEE sur « les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches embryonnaires et leur utilisation » avait recommandé que des mesures soient prises pour empêcher la commercialisation d'embryons humains ou de tissus de fœtus morts.

¹⁶ En ce sens, décision TA Paris, 21 janvier 2003, n° 0207626/6 confirmée en appel par l'arrêt du 9 mai 2005, 3e ch B, n° 03PA00950.

¹⁷ Sur le plan scientifique, leur capacité d'aboutir à une naissance est supposée être très faible pour l'embryon cloné et quasi nulle pour la parthénogenèse.

issue de l'article 6 §2a semble s'imposer : ne sont pas brevetables « les procédés de clonage des êtres humains » disposition selon laquelle, relève l'avis n°16, devraient être exclus de la brevetabilité les procédés de création d'embryons humain par clonage en vue d'obtenir des cellules souches.

En revanche la question du consentement à l'exploitation ultérieure par un brevet ne figure pas dans les textes du droit des brevets et n'apparaît pas dans les articles de la directive : seul le considérant 26 mentionne un tel consentement et le recommande.

L'avis n° 16 du GEE limite donc le champ de la brevetabilité des cellules en apportant deux distinctions entre les éléments du corps humain et en conséquence sur leur possible brevetabilité, selon que ce sont ou non des éléments détachés du corps humain et selon que ce sont des cellules modifiées ou isolées.

Selon les recommandations européennes, la brevetabilité des cellules souches adultes et embryonnaires serait possible selon le statut conféré aux lignées cellulaires : si elles sont des produits du corps humain simplement *détachés* et non transformés, elles ne sont pas brevetables ; - si elles sont des produits *dérivés* du corps humain, c'est à dire des lignées dérivées de cellules souches isolées, obtenues grâce à un procédé technique, *in vitro*, elles ne sont pas assimilables aux lignées de cellules souches naturelles, et donc brevetables.

Des brevets de produit sur des cellules souches devraient donc pouvoir être pris, selon la directive, à condition que les cellules soient considérées comme « travaillées et transformées ». De même les brevets de procédés d'obtention des produits de thérapie cellulaire doivent pouvoir être attribués, dès lors que les conditions techniques sont remplies.

Néanmoins, on peut s'attendre à ce que les lignées elles-mêmes ne remplissent plus les critères de brevetabilité par insuffisance de nouveauté, d'invention, ou d'application industrielle (en effet, à la suite de remaniement chromosomique, elles risquent de devenir dangereuses et d'être inopérantes), mais c'est là un problème technique, résolu par les offices de brevets, au regard des textes.

En France, des réticences avaient retardé la transposition de la directive ; la Cour de justice des communautés européennes avait été saisie de la question, lors de la procédure de recours en manquement, engagée en juillet 2003 par la Commission européenne, laquelle avait abouti à la condamnation de la France par la CJCE le 1^{er} juillet 2004 (Aff. C-448/03).

Les dispositions de la loi de bioéthique adoptées le 6 août 2004 issues de la transposition de la directive 98/44 résultent d'une solution de compromis et ont tenté de réduire la portée du brevet. L'article L. 611-18 du CPI transpose de manière différente l'article 5 de la directive en prévoyant que « seule une invention constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain peut être protégée par un brevet ». Pour autant une divergence importante de formulation entre le texte précité (et celui de l'article L. 613-2-1 du CPI) et l'article 5 de la directive du 6 juillet 1998 est problématique. Toutefois, la Commission évalue actuellement les conséquences de l'une et l'autre solutions, et sa position peut évoluer.

II. L'examen éthique des questions soulevées par une éventuelle commercialisation des cellules souches

L'éventuelle commercialisation des cellules souches et autres lignées cellulaires pose de nombreux problèmes éthiques. Avant de les aborder et de dessiner des orientations générales pour leur solution, il est important de parvenir à identifier quels sont les critères qui peuvent avoir en la matière une portée éthique.

Certains critères sont ontologiques, ils ont trait au statut des éléments et produits du corps humain. D'autres critères ont trait à l'importance de la transformation subie par les

cellules souches. D'autres encore sont liés à l'origine des cellules, au consentement dont leur prélèvement a fait l'objet, aux finalités de leur utilisation et aux modes de régulation envisagés.

Les critères ontologiques : qu'en est-il de la nature des éléments commercialisés ?

Selon la manière dont on définit les entités biologiques considérées¹⁸, la portée éthique de la commercialisation prend une dimension différente.

En effet, s'il s'agit d'un matériel biologique à l'état brut, comme les cellules souches, embryonnaires ou non, une éventuelle commercialisation pouvant conduire à une recherche de profits peut poser de considérables problèmes, étant donné les dispositions légales et la réprobation morale visant toute utilisation commerciale du corps humain. Cette difficulté éthique est due au caractère « vivant », et non simplement organique ou chimique, des cellules concernées, ce qui définit ce caractère du vivant étant la capacité de se reproduire à l'identique. C'est aussi parce que ce vivant est un vivant humain que des questions éthiques se posent, ce qui ne serait pas le cas avec la biologie animale.

En revanche, lorsqu'on prend le cas d'une molécule chimique, les problèmes éthiques et juridiques que pose une éventuelle utilisation commerciale peuvent être traités selon l'ordre habituel des choses et des biens matériels.

Entre les deux, il existe une zone difficile à définir, entre le biologique et le chimique, à propos de laquelle se poseront la plupart des problèmes éthiques. Cette zone comprend les entités intermédiaires, produits biologiques, mais transformés à un degré tel qu'ils ont perdu en partie leur statut biologique. Ce sont, par exemple, les lignées cellulaires, les produits de la thérapie cellulaire, de la bio-ingénierie cellulaire et tissulaire etc. Pour de telles entités, la question de savoir si elles peuvent être considérées comme des réalités biologiques ou bien comme des spécialités pharmaceutiques ou médicaments fabriqués industriellement reste ouverte. En d'autres termes, les manipulations que ces réalités biologiques ont subies les font-elles changer de nature ?

Ce cas est comparable à celui des produits issus du sang humain (immunoglobulines, facteur 8) qui ont subi des transformations telles qu'ils sont considérés comme des produits détachés du corps. Peut-il en être de même pour les cellules souches, qu'elles soient d'origine embryonnaire, fœtale ou adulte ? A partir de quand ces éléments cellulaires pourront-ils être considérés comme suffisamment détachés et différents du corps humain pour faire l'objet d'un commerce ? Toute ligne de séparation, tout critère paraît impossible à fixer.

Un autre critère étroitement lié à l'ontologie a trait au type de rapport existant entre l'entité considérée et l'individu humain pris dans sa totalité. Il est évident qu'un organe n'est pas dans la même relation par rapport à l'individu qu'une cellule ou une molécule. Il y a lieu de considérer que plus le rapport d'intégration à l'individu entier est fort, plus il y a des raisons de penser qu'une éventuelle commercialisation posera des problèmes éthiques.

Il est donc légitime de considérer qu'une orientation forte de la délibération éthique relative à la commercialisation des cellules souches prendra en compte le statut ontologique des entités considérées (cellules à l'état brut ou transformées, rapport à la totalité du corps humain) et leur degré d'intégration dans la personne.

Les critères liés au degré d'intervention humaine, de conditionnement et de modifications : produit du corps humain ou produit artificiel ?

¹⁸ Les expressions « entités biologiques » ou « matériel biologique » désignent les produits et éléments du corps humain.

Selon que l'entité biologique considérée est dans son état brut ou a subi des transformations plus ou moins importantes, les problèmes éthiques liés à une éventuelle commercialisation sont plus ou moins aigus. Intervient ici un critère relatif au degré de transformation dont le matériel biologique est l'objet (ce critère recouvre en partie les critères ontologiques évoqués plus haut, dans la mesure où le degré d'intervention humaine peut modifier le statut des entités considérées).

Il importe de définir les seuils pertinents permettant d'apprécier les différents niveaux d'intervention requis dans le but d'obtenir les cellules qu'on souhaite. Une intervention minimale consistera, par exemple, à conditionner une cellule à des fins de conservation. Une intervention maximale consistera à obtenir une cellule en procédant à un transfert de noyau. Entre les deux, se situent la plupart des interventions dont les cellules souches sont l'objet.

Dans un tel processus de transformation la première intervention est le prélèvement, lequel suppose un rapport direct à la source, qui peut de ce fait être ou non altérée. Le prélèvement ne modifie pas le statut de l'entité biologique.

Une autre intervention est le conditionnement, comparable à ce que l'on pratique aujourd'hui avec l'organe, le sang et le sperme, à des fins de conservation et de sécurisation. Le statut ontologique du produit biologique ne s'en trouve pas modifié, il ne s'agit donc pas à proprement parler d'une transformation. Autrement dit, si la commercialisation du produit source est problématique, celle du produit conditionné le sera tout autant. Le fait de couvrir les coûts qu'entraîne par exemple la recherche de sécurité, laquelle permet de conserver le produit dans son état optimal, ne posera pas en tant que tel de problème éthique.

Les autres types d'intervention ont trait à ce qu'on appelle les manipulations, à condition d'accepter d'ôter à ce terme sa signification négative. C'est à ce genre d'intervention qu'on recourt lorsqu'on cherche à obtenir dans un laboratoire une lignée transformée. Un certain nombre d'opérations d'ordre technique et au coût réel sont susceptibles d'intervenir dans le traitement de ces entités. On citera parmi elles :

- *L'amplification du nombre des cellules*
- *La transformation proprement dite ou le changement provoqués de caractéristiques internes, dans un but expérimental ou thérapeutique*
- *La combinaison avec d'autres entités du même niveau.*
- *La notion de différenciation de cellules souches en cellules fonctionnelles de tel ou tel tissu.*

Dans chacun de ces cas, doivent être satisfaites des exigences de sécurisation et de traçabilité.

Une dernière opération consiste à transférer ces produits biologiques, une fois transformés, dans un tissu ou un organisme. C'est là une phase théoriquement ultime, et qui peut être visée à titre expérimental ou thérapeutique. En tant que telle, cette phase n'est pas à proprement parler une phase de transformation du produit, mais elle intervient dans l'appréciation éthique de sa commercialisation.

Critères liés au type de rapport qui existe entre la source du produit et son utilisateur : y a-t-il une différence de traitement entre l'autologue et l'hétérologue ?

Selon que le bénéficiaire du produit est ou n'est pas celui qui est à l'origine du prélèvement, la question de la commercialisation éventuelle prend-elle un sens différent et les problèmes éthiques que celle-ci soulève sont-ils eux aussi distincts ?

Dans le cas où donneur et receveur d'une cellule souche se confondent (situation qui se présente surtout avec des cellules souches adultes), l'intervention d'un prix est seulement destinée à permettre d'isoler et de sécuriser les caractéristiques de la cellule. Il s'agit alors de thérapie autologue. Même dans ce cas, il peut y avoir fixation d'un prix, dans la mesure où ces cellules font l'objet de modifications *in vitro* : la commercialisation fondée sur le développement d'un procédé ingénieux paraîtrait donc licite. A titre d'exemple, si un jour le transfert nucléaire devient une pratique effective, on se trouvera dans le cas de figure d'une cellule, fortement « modifiée » entre le prélèvement et l'utilisation, mais qui sera uniquement utilisée chez le patient donneur du noyau cellulaire. Mais, même dans ce cas, la commercialisation n'est relative qu'au procédé.

En revanche, lorsque le receveur n'est pas le même que le donneur et que la thérapie est hétérologue, la standardisation du procédé peut poser la question de l'exploitation commerciale. L'attribution à un receveur bien identifié qui limite cette standardisation, rejoint le cas précédent du donneur autologue. Une banque disposant de lignées cellulaires à receveurs multiples peut évoquer la possibilité d'une exploitation commerciale au sens du produit. Le statut autologue ou hétérologue ne change rien au fait qu'il s'agira toujours du même produit à destinée personnelle ou multiple, simplement le statut bancaire assimilera ces cellules souches à des banques de sang et non à des médicaments. On voit bien la tentation qui demeure ici de passer du statut bancaire de conservation au statut bancaire financier.

Les critères liés à l'origine des cellules souches : l'origine embryonnaire, fœtale ou adulte crée-t-elle une différence en matière de commercialisation ?

L'origine des cellules a-t-elle un impact sur la définition des problèmes éthiques que soulève une éventuelle commercialisation ?

Si l'origine des cellules est la personne adulte, le fœtus ou le sang de cordon, les problèmes éthiques sont strictement confinés à la question de savoir s'il est possible de créer une valeur commerciale à partir des produits du corps humain.

Si l'origine des cellules est l'embryon, au problème évoqué ci-dessus s'ajoute la question décisive de savoir s'il est moralement possible d'utiliser à des fins de recherche ou de thérapie un matériel biologique issu de l'embryon.

Certains formulent des objections à l'égard de toute utilisation des cellules de l'embryon entraînant sa destruction. Pour ceux qui considèrent qu'il n'est pas moralement acceptable de procéder à des recherches sur l'embryon ni de se servir des embryons à des fins thérapeutiques, *a fortiori* la possibilité d'établir des lignées cellulaires à partir de cellules souches embryonnaires est l'objet d'une désapprobation. Sur ce point, les lois de bioéthique ont tranché. Elles donnent en effet un statut légal à la recherche sur l'embryon. Il n'en reste pas moins que la question de savoir si les cellules souches sont ou non d'origine embryonnaire a un impact sur la manière dont peut se formuler la question éthique de la commercialisation des cellules souches et autres lignées cellulaires.

Le critère du consentement : le consentement peut-il rendre commercialisable ce qui ne devrait pas l'être ?

Dans la mesure où le matériel biologique brut est donné par une personne et peut faire l'objet d'une utilisation indifférenciée, la question du consentement de la personne source à l'utilisation de ce qui vient de son propre corps et à l'exploitation commerciale dont un produit de son corps serait éventuellement l'objet, se pose de façon aiguë.

Toutefois, l'obtention d'un consentement au moment du don initial d'un matériel biologique ne suffit pas à lever tous les problèmes éthiques. Car dans le cas de l'utilisation réitérée d'un matériel biologique, surtout si cette utilisation a trait à des finalités nouvelles par rapport aux perspectives d'usage initiales, la question demeure de savoir si le consentement initial vaut toujours¹⁹. Ne faut-il pas considérer plutôt que le consentement s'émousse au fil des dérivations et que les utilisations du matériel biologique qui sont faites en bout de parcours ne bénéficient plus du moindre consentement ? Faut-il là encore exiger une forme de retour à la personne et solliciter d'elle un consentement à chaque nouvelle utilisation, ou bien convenir que la distance de fait crée une distinction de droit ? Toute utilisation commerciale ne poserait-elle pas de graves difficultés éthiques dès lors qu'elle ne pourrait pas se prévaloir d'un consentement qui la cautionnerait ?

Il va de soi que la question du consentement de la personne source se pose différemment dans le cas de cellules souches adultes ou dans le cas de cellules embryonnaires, où c'est aux parents de donner leur consentement à toute utilisation des cellules embryonnaires. Mais même dans un cas de ce type, peut-il être éthiquement acceptable de considérer qu'un consentement puisse valoir pour des usages indéfinis, sans que celui-ci soit régulièrement réactualisé ?

Le critère des finalités : une finalité thérapeutique, plutôt qu'une finalité scientifique ou pharmacologique, a-t-elle un impact sur une commercialisation possible ?

Poser la question éthique d'une éventuelle commercialisation des cellules souches ne peut se faire sans considérer les finalités auxquelles une telle introduction de valeur commerciale voudrait aboutir.

Une première finalité est la visée thérapeutique. Lorsque l'intervention de l'argent a trait à la rémunération des frais du conditionnement requis pour permettre une utilisation thérapeutique, que celle-ci soit destinée à un seul sujet ou à plusieurs, une telle intervention financière apparaît comme la condition sans laquelle un tel usage thérapeutique bénéfique ne pourrait pas avoir lieu. En revanche, lorsque l'intervention d'une valeur financière vise non seulement à permettre une thérapeutique, mais aussi à retirer des profits (même si la mise au point de ces thérapeutiques ne serait pas accessible sans la présence d'une dimension commerciale), la question de savoir si l'intervention de l'argent soulève ou non un problème éthique se pose de façon aiguë. C'est pourquoi la nature du lien qui existe entre l'introduction d'argent et la possibilité d'un usage thérapeutique est décisive.

Une autre finalité est scientifique. Il est difficile de contester la valeur évidente qui s'attache au fait de développer des connaissances relatives à l'utilisation des cellules souches. On peut concevoir que l'intervention d'une valeur financière conditionne souvent la réalisation de finalités scientifiques, telles l'accroissement de la recherche et le développement des connaissances. Si tel est le cas, la question éthique soulevée par l'introduction de l'argent, sous forme d'investissement, dans l'utilisation d'un matériel biologique ne peut pas se dispenser de prendre en compte le caractère intrinsèquement utile de la fin poursuivie, à savoir l'accroissement des connaissances.

Une troisième finalité est médicale et pharmacologique. Elle apparaît lorsque l'introduction d'une valeur commerciale a pour effet de permettre la mise au point de médicaments ou spécialités pharmaceutiques qui, au lieu d'être ciblés sur des patients précis, servent à l'élaboration de médicaments visant un large public. Dans ce cas, la fin visée peut

¹⁹ Avis n° 77 du 20 mars 2003 du CCNE sur les problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées : « biobanques » « biothèques ».

être considérée comme bonne, et la commercialisation entendue comme recherche de profits intervient à titre de condition nécessaire de cette fin.

On peut aussi considérer d'autres finalités pour l'utilisation des cellules souches, comme les finalités cosmétiques qui, à la différence des finalités précédentes, ne comportent pas d'emblée un caractère positif. Si dans les cas même où la finalité considérée est incontestable dans sa valeur positive (thérapeutique, scientifique et médical), l'introduction d'une valeur commerciale pose déjà une question éthique, *a fortiori* c'est le cas lorsqu'une telle valeur positive n'appartient pas aux finalités considérées.

Enfin, il importe de rappeler que toute finalité reproductive doit être d'emblée écartée. Pour des raisons juridiques et éthiques qui ont été maintes fois exposées, aucune manipulation de l'embryon et des cellules souches embryonnaires ne peut avoir pour visée la naissance d'un être humain.

Les critères liés aux intérêts en cause : intérêts des malades, intérêts commerciaux, intérêts nationaux

L'introduction d'une valeur commerciale dans les multiples opérations de transformation des cellules souches ne se limite pas à assurer les bénéfices de l'industrie pharmaceutique. De nombreux autres intérêts sont en cause. Selon leur nature et selon la pondération qui peut être établie entre eux, la question éthique de la commercialisation se pose de façon distincte.

Il faut d'abord mentionner les intérêts des malades. Si une thérapeutique est développée par des investissements financiers, les malades se trouvent dès lors bénéficier directement de l'éventuelle intervention d'une valeur commerciale dans l'ensemble du processus. Si ces intérêts sont puissants, parce que les malades sont plus nombreux ou plus atteints, ils donnent à l'intervention d'une valeur commerciale – condition de la mise au point d'une thérapeutique –, une valeur d'autant plus positive. Dans ce cas, une forme de commercialisation des cellules souches pourrait entraîner des conséquences bénéfiques, au service de l'intérêt des patients.

Les autres intérêts concernés sont les intérêts commerciaux liés à la recherche d'un profit, lesquels n'ont évidemment d'emblée aucune valeur éthique. Mais dans la mesure où ces intérêts commerciaux peuvent conditionner des investissements sans lesquels aucune thérapeutique ne serait possible, leur présence peut entraîner des conséquences positives. C'est pourquoi décider que leur seule présence doit être l'objet d'une désapprobation immédiate serait un peu rapide, et contreproductif.

D'autres intérêts plus généraux ou plus abstraits sont liés au développement de la recherche, voire à la place des laboratoires nationaux dans la compétition mondiale en matière de recherche biotechnologique. Vouloir développer une recherche nationale, ou européenne, dans ce domaine peut ainsi amener à promouvoir certains types de recherche, promotion qui exige un investissement financier. L'appréciation d'intérêts de ce type ne peut pas être détachée d'une telle intervention d'argent.

On voit donc que la prise en compte des intérêts impliqués (intérêts des malades, intérêts financiers ou intérêt de la recherche nationale) donne une configuration à chaque fois différente au problème que pose l'introduction d'une valeur commerciale. On ne peut dire que du seul fait que des intérêts économiques entrent en jeu, la commercialisation est immorale. Interdire toute valorisation commerciale pourrait tout aussi bien être contraire à l'intérêt général et à l'intérêt des patients. La présence de ces intérêts et la façon de les pondérer ont un impact sur l'appréciation éthique de la commercialisation des cellules souches.

Les critères liés aux modalités de la commercialisation : secteur privé ou public ? concurrence ou monopole ?

En admettant que l'intervention d'une valeur commerciale soit nécessaire à la création de nouvelles thérapeutiques, le fait que cette intervention soit d'initiative privée ou publique crée-t-il une différence morale ?

On pourrait considérer que les intérêts publics vont nécessairement dans le sens de l'intérêt général tandis que les intérêts privés mettent au premier plan les intérêts particuliers. En effet, les fonds publics sont des fonds d'Etat, ils sont censés ne servir aucun intérêt partisan et être voués à la promotion de l'intérêt général. Les bénéfices éventuellement produits par l'investissement de fonds publics profitent à l'ensemble de la communauté. En revanche, les fonds privés viennent d'individus ou de compagnies particulières et les éventuels bénéfices qu'ils peuvent apporter sont destinés à des personnes et des entreprises bien identifiées. L'intérêt public n'est pas directement visé par ces profits, sinon de manière très indirecte. Toutefois, il ne faudrait pas se laisser abuser par ce partage qui tendrait à mettre la morale du côté de ce qui est public et l'immoralité du côté de ce qui est privé. D'abord, en matière de valorisation, investisseurs publics et investisseurs privés agissent souvent en partenariat et tendent à se comporter de la même façon. Ensuite, l'investissement privé peut être compatible avec un cahier des charges très strict et soucieux de l'intérêt public.

Par ailleurs, si un monopole public est responsable de l'investissement, on ne saurait exclure que l'intervention d'une valeur commerciale, tout en obéissant à la recherche du profit, se fera selon des orientations en grande partie définies de façon rigide alors que les investissements risqueraient d'être insuffisants. Une telle intervention sélectionnera *a priori* les intérêts qu'elle voudra servir et risquera dans la plupart des cas d'être peu réactive aux modifications du marché. A l'inverse, de tels investissements pourront être maintenus dans des voies de recherche prometteuses, même si celles-ci ne paraissent déboucher vers aucun profit immédiat.

En revanche, dans une situation de concurrence, les orientations de l'investissement se définiront selon les règles du marché, sans maître d'œuvre unique, les voies de recherche qui ne promettent aucun profit seront abandonnées, et des sommes considérables pourront être investies dans des voies qui paraissent porteuses d'avenir. Mais il existe aussi des voies de recherche fondamentale, peu rentables à court terme, que l'organisation concurrentielle de la recherche peut laisser complètement négliger, ainsi que des recherches thérapeutiques concernant les applications peu rentables (maladies rares).

La réalité de la concurrence internationale est souvent invoquée pour justifier le renoncement aux exigences éthiques. Mais la mise à disposition croissante de produits gratuits à partir d'initiatives d'Etats ou même d'initiatives privées à but non lucratif, tend de plus en plus à permettre la coexistence de plusieurs types de marchés. Etats et entreprises qui mettent leurs produits à disposition publique tirent un bénéfice moral qui peut éventuellement se traduire par un bénéfice économique.

Les critères liés à l'accès aux soins de santé et à la justice distributive : la commercialisation peut-elle respecter la justice distributive ?

Un ensemble de critères fondamentaux liés à l'introduction d'une valeur commerciale en matière d'exploitation des cellules souches et autres lignées cellulaires a trait à l'accès aux soins de santé que permettra éventuellement une telle commercialisation.

Selon que l'intervention d'une valeur financière est ou non compatible avec un large accès aux thérapies qui auront été mises au point, l'appréciation éthique de cette intervention sera plus ou moins positive. En cas de brevetabilité, par exemple, la perspective d'un brevet aura permis l'investissement de larges sommes. Un tel investissement aura pu aboutir à la mise au

point de médicaments qui seront couverts par un brevet pendant plusieurs années avant d'être largement accessibles. Selon que le temps d'exclusivité est plus ou moins long, selon que la maladie frappe les pays riches, où les malades sont capables de payer une thérapie, ou les pays pauvres, où les malades sont incapables de la payer, la question éthique se posera en des termes différents.

Le plus souvent, sans investissements, il n'y a pas de thérapeutique, et sans thérapeutique, il n'y a pas de possibilités de soigner. C'est pourquoi il est impossible de disqualifier d'emblée d'un point de vue éthique toute introduction d'une valeur financière.

D'un autre côté, si une certaine forme de justice n'est pas respectée dans la distribution des soins de santé, il sera difficile de considérer que l'introduction d'une valeur financière aura eu le moindre effet moral. La manière dont l'accès aux soins de santé est garanti, dont une certaine forme de distribution équitable des soins de santé est possible est donc un élément décisif d'appréciation de la possibilité pour l'introduction d'une valeur financière d'être moralement acceptable.

En conclusion, cet Avis rappelle qu'il est nécessaire de distinguer deux sens de la commercialisation : le premier qui couvre l'indemnisation éventuelle du donneur initial, les frais nécessaires au prélèvement, au conditionnement, à la transformation et à la conservation dans les meilleures conditions de sécurité et de traçabilité, le second qui désigne la recherche de profits. Il y a coût avec bénéfice. C'est cette seconde situation que nous désignerons par le terme de commercialisation. C'est à elle que s'appliquent les orientations éthiques qui suivent.

Une réserve doit être émise à ce stade. Si l'introduction de l'argent ne semble dépendre que du bon vouloir des investisseurs et ne se plier à aucune règle, il y aura lieu de penser que la commercialisation risque d'échapper à tout critère éthique. En revanche, si la commercialisation se fait selon des règles et un projet de gouvernance qui contribue à sauvegarder des intérêts publics, la question morale relative à l'introduction d'une valeur financière se posera en des termes très différents. C'est pourquoi la perspective d'introduire des régulations au cœur même de formes de commercialisation peut modifier l'appréciation morale qui en est faite, dans la mesure où de telles régulations ont pour but de respecter un cahier des charges qui définit des exigences collectives et sont en phase avec le bien public, dans la mesure surtout où elles contribuent à définir des limites strictes qui encadrent l'éventuelle commercialisation.

III. Les principales recommandations

1.

L'élément source, la cellule souche, défini comme élément ou produit venant du corps humain, est, à titre de principe général, ni brevetable ni commercialisable. Le CCNE réaffirme en cet Avis le principe éthique fondamental selon lequel ni le corps humain ni aucun de ses éléments ou produits ne peut « faire l'objet d'un droit patrimonial » ou donner lieu à une transaction comportant soit une rémunération directe ou indirecte de la personne soit des recettes à caractère commercial au profit de quelque organisme que ce soit. Un tel principe a un double fondement : d'une part, le corps, ses éléments et produits, ne sont pas des « choses » (ne pouvant donner lieu à exploitation, quelles que puissent en être les finalités) ; d'autre part, une quelconque exploitation serait d'autant plus inadmissible qu'elle pourrait impliquer pour l'être humain des souffrances, des risques éventuellement vitaux et une atteinte à la dignité de l'humain. Ce principe de non patrimonialité revêt pour la société un caractère absolu et d'ordre public. Ni la personne

elle-même ni aucun donataire (individu ou organisme) ne peuvent être regardés comme propriétaires du corps humain ou de l'un de ses éléments ou produits. **Dans la mesure où les cellules souches du corps humain sont des éléments du corps humain, elles ne sauraient faire, en tant que telles, l'objet de commercialisation ou donner lieu à rémunération.**

2.

Ce principe ne fait cependant pas obstacle au fait que soient rémunérés, y compris sous forme commerciale :

-d'une part les actes, interventions et opérations qui précèdent, entourent ou suivent des prélèvements de cellules, notamment les diverses transformations dont elles peuvent être l'objet.

-d'autre part, les diverses utilisations dont le produit transformé pourrait être l'objet au terme de modifications profondes.

3.

Quand une activité humaine ingénieuse a suffisamment modifié la cellule pour en faire un produit qui a perdu les caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles de la cellule, la question d'une éventuelle commercialisation du produit ainsi obtenu devrait être soumise à une Agence comme l'Agence de Biomédecine citée à titre d'exemple.

4.

Lorsque les transformations ont radicalement modifié la nature du produit, la règle générale est que l'élément modifié peut être l'objet d'une commercialisation limitée à la brevetabilité du procédé, dans les limites et conditions rappelées plus haut. Si cet élément, tout en ayant perdu sa nature d'élément du corps humain, était destiné à être réintroduit dans le corps humain, il devrait être comparable à un « bio médicament ».

5.

Le fait que les cellules soient d'origine embryonnaire ne fait pas exception aux recommandations exposées plus haut. Toutefois, il ne faut pas mésestimer le risque que l'embryon ne soit alors considéré comme un simple matériel de laboratoire, voire un médicament. Cette remarque ne comporte aucune désapprobation de la recherche portant sur les cellules souches embryonnaires. L'hypothèse, aujourd'hui exclue par la loi, de cellules souches obtenues au terme d'un transfert nucléaire, poserait un problème éthique quant à leur éventuelle commercialisation de nature identique à celui soulevé par les cellules souches embryonnaires dans le cas où ces cellules seraient considérées comme des éléments du corps humain, et non comme de simples artefacts de laboratoire.

6.

Les règles d'attribution des brevets de procédé relatifs à l'utilisation des cellules souches doivent être assez restrictives, de façon à éviter, d'une part, de brider de nouveaux développements de la recherche et de donner, d'autre part, des droits exorbitants à l'inventeur, sans proportion avec la qualité de l'invention et s'exerçant au détriment de la santé publique et de l'accès aux soins. L'attribution de brevets dont le champ d'application serait trop large risquerait d'avoir cet effet. La mise en œuvre de licences obligatoires et prévues par la loi doit être encouragée dans de tels cas.

7.

Le consentement après information du donneur reste essentiel. Le donneur doit pouvoir influencer sur l'utilisation de ses cellules. Les nouveaux principes d'un commerce éthique reposant sur une information du donneur, des acteurs de la recherche et de l'utilisateur pourraient ainsi entraîner une régulation du marché et ouvrir la voie à un type d'échanges fondés sur le don ; et en d'autres termes faire comprendre qu'une démarche éthique peut changer la nature du marché en conduisant à modifier le comportement des concurrents commerciaux.

8.

D'autres modalités exigibles en cas de commercialisation éventuelle des cellules souches modifiées ont trait à l'accessibilité des médicaments qui en seraient issus. Le coût d'une thérapie doit être pris en compte dans son développement de façon que les malades qui en auraient besoin puissent en bénéficier. Ce souci, ainsi que d'éventuels impératifs de santé publique, définissent les limites mises à l'utilisation commerciale des produits issus de cellules.

9.

La constitution de banques de cellules, comparables à celles qui existent aujourd'hui pour le sang de cordon ombilical, doit être envisagée. La brevetabilité des procédés permettant d'obtenir de telles cellules permet en effet de garantir le développement de la recherche pharmaceutique. En revanche, la possibilité de breveter les cellules souches en tant que produits violerait le principe de non commercialisation des produits du corps humain, à moins que de tels produits ne soient devenus des produits dérivés, n'ayant plus les caractéristiques d'un produit biologique.

Conclusion

Les recommandations retenues dans le présent Avis reposent sur le principe de non patrimonialité du corps humain et de non commercialisation lucrative d'un produit du corps humain. Ces recommandations pourraient être considérées comme faisant obstacle au développement de certaines recherches, dans la mesure où ces dernières reposeraient sur l'utilisation de cellules qui, après manipulation, devraient être multipliées et utilisées, voire réimplantées, sans avoir perdu leur nature originelle. Le CCNE en a conscience. Mais il estime qu'une brevetabilité acquise seulement sur procédé et strictement encadrée est la condition optimale qui permet le développement de la recherche et la mise au point de thérapeutiques nouvelles, dans des conditions conformes aux principes définis.

Cet avis tente ainsi de concilier les exigences actuelles et futures du progrès thérapeutique, tout en conservant le respect de principes éthiques fondateurs mis à l'épreuve.

Cet avis a recueilli l'aval de l'ensemble des membres du Comité à l'exception de Marie-Thérèse Hermange qui a exprimé son total désaccord avec ce texte. Certains membres ont émis des réserves exprimées dans les contributions complémentaires.

22 juin 2006

CONTRIBUTIONS COMPLEMENTAIRES DE QUELQUES MEMBRES A L'AVIS SUR LA COMMERCIALISATION DE CELLULES SOUCHES

1

Observations sur les conclusions de l'Avis du CCNE concernant la commercialisation des lignées de cellules.

A la suite d'un rapport circonstancié, les recommandations de l'avis du CCNE sur la Commercialisation des lignées cellulaires appellent de la part de certains membres du Comité les observations suivantes.

1- L'avis rappelle deux principes éthiques fondamentaux : la non patrimonialité du corps humain, de ses éléments et produits d'une part, d'autre part la nécessité d'obtenir le consentement informé du donneur avant toute utilisation de ses cellules. Le rapport lui-même présente les questions que soulève ici l'application de ces principes. Cependant, la recommandation n° 2 demeure insatisfaisante en ce qui concerne le principe de non patrimonialité et le contredit. Elle affirme en effet qu'il « *ne fait pas obstacle au fait que soient rémunérés, y compris sous forme commerciale : d'une part les actes, interventions et opérations qui précèdent-, entourent ou suivent les prélèvements de cellules (...) et d'autre part les diverses utilisations dont le produit transformé pourrait être l'objet au terme de modifications profondes* ». Cette recommandation admet donc une commercialisation de lignées de cellules. Et de plus elle laisse en suspens deux questions qui, pour le moins, demanderaient des réponses plus nettes.

- Des instances nationales d'éthique et de déontologie seront-elles en droit et sur quels critères, d'apprécier si la cellule a été suffisamment modifiée pour ne plus être considérée comme un élément du corps humain ?
- Même si le prélèvement de cellules souches initiales n'est pas rémunéré, les opérations suivantes, qui le seront, sont de nature onéreuse ; elles constitueront l'essentiel des marges bénéficiaires, favorisant indirectement la commercialisation (comme le montre par analogie l'exemple du don du sang humain qui ne met pas véritablement obstacle à la commercialisation des dérivés sanguins). Dans ces conditions pratiques, la distinction posée par l'avis entre cellules initiales et cellules transformées sera-t-elle réellement opératoire ?

On peut donc redouter que la recommandation n°2 et celles qui suivent dans l'avis soient trop peu précises pour réguler l'offre et la demande, voire la prise de brevets sur des lignées mêmes de cellules souches humaines.

En revanche, pour ce qui est des cellules souches d'origine adultes, il est légitime d'envisager la rémunération des actes, interventions et opérations qui précèdent, entourent ou suivent leur prélèvement ainsi que la constitution de banques de cellules comme cela se fait déjà pour les cellules de sang du cordon ombilical. La question reste ouverte de savoir si des transformations subies pourraient ôter à ces cellules leur nature originelle justifiant éventuellement une commercialisation des produits ainsi dérivés.

2- En second lieu, l'obtention de certaines cellules souches humaines pose en elle-même de très graves problèmes éthiques. En effet, les lignées de cellules souches embryonnaires ne peuvent être obtenues que par prélèvement fait sur des embryons humains qui sont ensuite rejetés. Ces embryons sont ainsi employés comme purs moyens de se procurer des cellules souches et sont donc traités comme « *un simple matériau de laboratoire* », selon l'expression employée dans la recommandation n° 5. Cela se heurte à de fortes objections d'ordre éthique, au nom de la dignité humaine, objections que le rapport note comme fermement tenues par certains. De plus il importe ici de se souvenir de ce qu'avait souligné le CCNE dans son rapport du 15 décembre 1986 : « *Il s'agit de prendre en considération, non seulement les significations anthropologiques, culturelles et éthiques du début de la vie humaine, mais aussi les conséquences ou les bouleversements que certaines pratiques ou recherches pourraient entraîner sur l'ensemble des représentations de la personne humaine* ». Notre manière de traiter l'être humain en devenir ne peut ainsi qu'avoir de fortes répercussions sur nos représentations de la personne humaine et, de ce fait sur nos comportements. La recommandation n° 5 note un tel risque mais sans y prêter une plus grande attention, et il semble que l'on franchit alors sans le dire un pas très important dans la banalisation de la recherche sur l'embryon, loin des précautions du législateur et des motivations désintéressées invoquées jusqu'ici. L'origine embryonnaire exige d'écarter le prélèvement et l'utilisation de ces cellules souches, et à fortiori de toute rémunération et transaction commerciale de ces pratiques.

3 - Pour cette même raison, la recommandation n° 9 envisageant « *la constitution de banques de cellules* » suscite légitimement de graves inquiétudes, du fait qu'elle ne prévoit aucune distinction entre les lignées de cellules souches humaines qui entreraient dans la constitution de ces banques. Une telle recommandation pourrait être interprétée comme un appel à multiplier le prélèvement de cellules sur des embryons humains in vitro, à légitimer abusivement des programmes de recherche opportunistes, voire orientés à des fins purement lucratives (par exemple cosmétiques).

La présente contribution rédigée par Madame HERMANGE, Monsieur de DINECHIN et Monsieur ROUVILLOIS souligne avec force ces objections d'ordre éthique.

2

La seule désignation de ce qu'il serait licite de commercialiser n'épuise pas la question éthique liée à la commercialisation. La réflexion éthique de chacun des acteurs impliqué dans les recherches sur les cellules souches peut profondément influencer les modalités d'accès aux applications utiles de ces recherches.

La notion de « marché » et de « libre concurrence » a évolué à partir de démarches éthiques qui dépassent les clivages idéologiques anciens entre public et privé, où s'opposaient la vision de monopoles publics visant à la gratuité mais freinant l'innovation en interdisant la libre concurrence, et la vision d'un marché « libéral » de libre concurrence favorisant l'innovation par la seule recherche de profits. La coexistence de différentes modalités de concurrence – gratuité, vente à but non lucratif, vente à but lucratif – favorise à la fois le développement de l'innovation, l'équité, et une responsabilisation des producteurs et des consommateurs,

ajoutant ainsi une dimension éthique au marché indépendamment des seuls critères de rentabilité économique.

Quelques exemples parmi d'autres : 1) la décision, pour des raisons éthiques, des chercheurs du *Human Genome Project* qui ont séquencé du génome humain de publier toutes les séquences de gènes sans prendre de brevet; 2) le développement, par des chercheurs, de publications scientifiques biomédicales de haut niveau d'accès gratuit (les journaux scientifiques PLoS (Public Library of Science), qui change les données d'un marché jusque-là uniquement composé de journaux vendant (très cher) les résultats de la recherche publique ; 3) le développement par des chercheurs et des utilisateurs, des logiciels gratuits *Linux* en concurrence (et maintenant en complémentarité) avec les logiciels *Microsoft* vendus à but lucratif...

Ainsi, l'innovation n'est pas obligatoirement liée à la recherche d'un profit économique ou financier, et des initiatives individuelles et collectives originales, motivées par des préoccupations éthiques, en particulier de libre partage des résultats de la recherche, peuvent conjuguer innovation et accessibilité, augmentant ainsi à la fois les possibilités de libre choix des utilisateurs et la justice distributive.

Mais il est évident que de telles démarches ne peuvent être initiées que si les acteurs qui participent au marché réalisent que leur réflexion éthique peut conduire à un changement de ce marché. C'est à ce niveau, peut-être, que se distinguent le plus la démarche déontologique et la démarche éthique.

Pour ces raisons, le CCNE aurait pu faire les recommandations suivantes :

1. Le CCNE considère qu'il est important de sensibiliser les acteurs de la recherche à une réflexion sur le rôle majeur qu'ils peuvent jouer dans la régulation de la dimension éthique du marché en choisissant les modalités de mise à disposition des applications de leurs recherches. Le CCNE encourage une réflexion qui privilégierait non seulement l'innovation en matière technologique mais aussi une innovation en matière de prise en compte de la dimension éthique, favorisant ainsi une responsabilisation des acteurs de la recherche dans le devenir et l'accessibilité des produits de leur recherche. En d'autres termes, autorisation à un dépôt de brevet et à une commercialisation à but lucratif ne devrait pas signifier incitation automatique à s'engager dans ce type de démarche.
2. L'un des participants essentiels à ces innovations est le donneur, qu'il s'agisse du donneur de ses propres cellules, lorsqu'il s'agit de cellules souches adultes, ou du couple de parents, lorsqu'il s'agit de cellules souches embryonnaires. Le CCNE considère que la notion de consentement libre et informé, qui est actuellement une des composantes essentielles de l'éthique biomédicale, ne devrait pas uniquement dépendre d'une information sur le projet scientifique et les applications biomédicales éventuelles, mais aussi sur l'éventualité ou non d'une utilisation de ces applications dans un cadre commercial à but lucratif ou dans un contexte non lucratif. L'exclusion du donneur de toute transaction de nature commerciale en raison du caractère non patrimonial des produits du corps humain ne devrait pas conduire à exclure le donneur de tout choix concernant l'utilisation commerciale ou non des applications pouvant découler de son don. Le donneur de cellules souches pourrait choisir, en fonction de l'information qui lui est donnée à quel type de développement et d'accessibilité des

innovations il souhaite participer, et devenir ainsi un acteur à part entière dans la régulation des dimensions éthiques du marché.

3. Une responsabilisation de chacun des acteurs – donneurs, chercheurs, responsables administratifs des institutions de recherche et de fondations à but non lucratif,... – et un dialogue sur ces sujets avec les associations de malades, les organisations internationales, les représentants de l'industrie pharmaceutique, et l'ensemble de la société, devrait favoriser le développement, dans ce domaine, comme dans d'autres domaines concernant la recherche biomédicale, d'une démarche éthique de mise sur le marché des applications utiles à la santé dans laquelle la commercialisation à but lucratif ne représente qu'une option parmi d'autres. Les choix devraient pouvoir être justifiés vis-à-vis de la société en termes autres que le seul souci de rentabilisation économique.

Jean-Claude AMEISEN

ANNEXE I

LES DIFFERENTES SORTES DE CELLULES SOUCHES

1) Les cellules souches embryonnaires

Historique

L'idée d'utiliser les cellules EC comme source de thérapie cellulaire était envisagée dès les années 1970, mais leur origine tumorale et leurs anomalies chromosomiques fréquentes n'en faisaient pas des candidates idéales. En mettant en culture, dans les mêmes conditions, des embryons de souris, Evans et Kaufman (1981) ont obtenu des lignées de cellules pluripotentes à partir de la masse cellulaire interne (MCI) du blastocyste : les cellules ES.

En 1998 fut isolée, dans le laboratoire de James Thomson (Université du Wisconsin, USA) la première lignée de cellules ES humaines à partir de la MCI d'un blastocyste cédé par un couple ayant subi une fécondation *in vitro*. Depuis cette date, plus d'une centaine de lignées ont été isolées et mises en culture aux USA, Suède, Australie, Israël, Singapour, Inde, Corée et Grande-Bretagne.

Production

Le blastocyste est le stade de développement le plus achevé de l'embryon avant son implantation dans l'utérus (embryon préimplantatoire) et correspond dans l'espèce humaine aux jours 5, 6 et 7 après la fécondation. Le blastocyste est constitué de 50 à 250 cellules dont la majorité tapissent la cavité qui s'est creusée dans le centre du blastocyste et s'est remplie de liquide (le blastocoele). Ces cellules ou trophoblastes donneront le placenta et les membranes. À l'un des pôles du blastocyste se différencie un amas de 15 à 50 cellules qui sont à l'origine du fœtus (le bouton embryonnaire ou masse cellulaire interne) et produiront les 3 feuillets primitifs de l'embryon : ectoderme, mésoderme, endoderme, les cellules et tissus qui en dérivent, ainsi que les cellules germinales.

La première étape requise pour la production des cellules ES consiste à isoler la MCI, mécaniquement, chimiquement ou immunologiquement. Afin de prélever les cellules souches embryonnaires, la membrane externe du blastocyste est perforée; l'amas cellulaire interne qui renferme les cellules souches est alors recueilli et transféré dans une boîte de Pétri contenant du milieu de culture. Le blastocyste est ensuite détruit et ne peut pas poursuivre son développement, mais les cellules souches embryonnaires humaines peuvent être cultivées *in vitro*. Les cellules de la MCI, dissociées ou non, une fois mise en culture sur un tapis de cellules « nourricières », s'attachent à ce support, prolifèrent et donnent au bout de quelques semaines des colonies de cellules ES, qui se reproduisent continuellement en gardant leur caractère indifférencié. Certaines lignées humaines sont ainsi maintenues en culture depuis plusieurs années. Elles peuvent également être congelées puis stockées dans une banque de cellules.

Pour réussir, la culture a besoin, en plus du milieu de culture, de cellules dites "nourricières" (fibroblastes foetaux). Les scientifiques travaillent actuellement à l'obtention de lignées de cellules souches cultivées sur une couche nourricière humaine, ou sans couche nourricière, et dans des milieux de culture parfaitement définis.

L'amélioration des conditions de culture des cellules ES est un enjeu capital dans la mise au point de stratégies de thérapie cellulaire, basées sur l'utilisation de cellules souches. Il faut pouvoir amplifier et contrôler la prolifération, en maintenant le caractère pluripotent des

cellules mais aussi leur stabilité chromosomique²⁰. Il faut également assurer la sécurité sanitaire de la culture en adaptant les techniques de laboratoire et en bannissant les tapis cellulaires ou produits dérivés d'origine animale.

La deuxième étape, celle de la différenciation, survient spontanément si les cellules ES sont mises en suspension dans un milieu de culture et privées du tapis cellulaire nourricier. Les conditions sont alors suffisantes pour la survie des cellules ES mais non pour leur auto-renouvellement et leur prolifération. Les cellules forment alors spontanément des agrégats cellulaires appelés « corps embryoides » qui acquièrent une structure cavitaire ressemblant à celle du blastocyste et dont se détachent des cellules différenciées caractéristiques des 3 feuilletts embryonnaires. Certains types cellulaires se forment spontanément : c'est le cas des cellules hématopoïétiques, c'est aussi le cas des cardiomyocytes qui, au bout de 14 jours, au contact de cellules de type endodermique, apparaissent et se contractent avec une pulsativité caractéristique de l'espèce humaine²¹. On peut également identifier des précurseurs neuraux, les neurosphères, les isoler et obtenir *in vitro* leur différenciation en neurones, astrocytes et oligodendrocytes²².

Programmer une telle différenciation des cellules souches est une étape importante pour l'utilisation thérapeutique. Certains facteurs de croissance peuvent diriger la différenciation des cellules ES de façon reproductible. On peut aussi sélectionner certains types cellulaires par un marquage moléculaire spécifique, les isoler et obtenir des cultures pures.

Origine

Si la provenance des cellules ES est invariablement la MCI du blastocyste, le mode d'obtention et l'origine de ce blastocyste sont multiples. Les principales sources de blastocyste sont :

- Les embryons surnuméraires issus de FIV (fécondation *in vitro*) ou d'ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*), embryons congelés et pour lesquels il n'y a plus de projet parental, en sont la source la plus évidente. Ces embryons pourront désormais être utilisés en France, avec le consentement du couple géniteur, dans un programme de recherche sous le contrôle de l'Agence de la Biomédecine. Chaque année, sont congelés environ 40 à 45 000 embryons, dont la majorité sont décongelés dans le cadre du projet intraconjugal initial. Il y avait ainsi au 31 décembre 2001, 96 584 embryons cryoconservés dans les bonbonnes d'azote liquide des centres d'AMP (assistance médicale à la procréation) dont 60 000 environ faisaient toujours l'objet d'un projet parental et 15 000 n'étaient plus réclamés par des couples ne répondant pas aux relances et/ou injoignables. Restaient 23 000 embryons pour lesquels le devenir potentiel pouvait être l'arrêt de la conservation, le don à un autre couple stérile (accueil d'embryon) ou le don à la recherche. L'expérience des centres d'AMP semble indiquer que cette dernière éventualité n'est choisie que pour 20 % seulement des embryons pour lesquels le projet parental a été abandonné. Ces estimations peuvent, bien sûr évoluer avec le temps et le développement de programmes de recherche mobilisateurs, mais cela représente, actuellement, 4600 embryons dont 75 % survivront à la décongélation soit potentiellement 3500 embryons pour la recherche «française». L'efficacité actuelle annoncée par les divers groupes qui tentent de dériver des lignées de cellules ES stables à partir d'embryons humains surnuméraires est d'environ 20 %

²⁰ Plusieurs exemples d'anomalies observées au bout de plusieurs semaines ou mois ont été rapportés, Draper et al, 2004 ; Inzunza et al, 2004

²¹ Mummery et al, 2005.

²² Reubinoff et al 2001.

et pourra sans doute être améliorée. Ce sont donc plusieurs centaines de lignées, qui pourraient être établies à partir des embryons surnuméraires congelés.

- Les embryons issus de l'AMP et qui ont une médiocre qualité morphologique et cinétique sont considérés comme incapables de s'implanter ; ils sont plus souvent (> 80% d'entre eux) porteurs d'anomalies chromosomiques que les embryons « normaux ». Ils sont donc éliminés. Ils représentent près de 100 000 embryons humains conçus *in vitro* en France, chaque année. Pourtant, dans un faible nombre de cas, malgré une apparence désastreuse, certains de ces embryons conservent des possibilités de développement. Récemment, deux équipes ont publié les résultats des essais réalisés pour cultiver ces embryons de « mauvaise qualité » : 15 % d'entre eux ont été malgré tout capables de se développer en blastocystes. Il s'agissait certes de blastocystes de score également médiocre, mais qui ont été, dans 10 % des cas, à l'origine de lignées stables (pluripotence conservée plus de 12 mois), avec caryotype normal²³. Il est difficile de dire si ces embryons auraient pu, après transfert *in utero*, donner naissance à des enfants normaux, puisqu'il est impossible, à l'heure actuelle, de les distinguer avec certitude de ceux qui n'auraient pas évolué. Ce sont ainsi 1500 lignées de cellules ES qui pourraient être produites, annuellement.

Un des problèmes majeurs de la thérapie cellulaire est celui de la tolérance immunitaire des cellules. Même si l'expérimentation animale semble indiquer que l'immunogénicité des cellules d'origine embryonnaire est faible, il serait souhaitable, pour éviter les traitements immunosuppresseurs, de pouvoir disposer de banques de cellules des divers types HLA, ce qui nécessite beaucoup de lignées et beaucoup d'embryons. D'où l'intérêt de diversifier les sources d'embryons humains disponibles. Un autre problème, soulevé par ces travaux récents, est également inhérent à toute source de cellules souches embryonnaires. Si des lignées sont issues de blastocystes qui ne se seraient pas implantés car non viables, quelles seront la valeur thérapeutique et la sécurité biologique des cellules qui en sont issues ?

- Des embryons humains ont été créés aux Etats-Unis, à partir d'ovocytes et de spermatozoïdes issus de donneurs et donneuses jeunes et fertiles (en France, ce procédé est interdit) pour en isoler des cellules ES²⁴.
- D'autres voies ont été explorées qui ne pourront être exploitées en thérapie cellulaire mais témoignent de la diversité des recherches en cours : blastocystes issus de zygotes parthénogénétiques à la suite d'une activation spontanée²⁵ ou provoquée des ovocytes²⁶; blastocystes issus de l'agrégation chimérique de blastomères d'embryons morphologiquement anormaux ; surtout embryons porteurs d'une anomalie génique dépistée par le diagnostic préimplantatoire à l'origine de lignées de cellules disponibles pour la recherche²⁷.

Avantages et inconvénients

Parmi les avantages que présentent les cellules ES, trois sont intéressants : 1) leur pluripotence dont il serait théoriquement possible de dériver la majorité des divers types cellulaires différenciés, 2) la possibilité de faire proliférer ces cellules en culture et

²³ Chen et al, 2005 ; Mitalipova M, 2003.

²⁴ Lanzendorf, 2001.

²⁵ Suss-Toby, 2004.

²⁶ Lin, 2003.

²⁷ Pickering, 2003.

d'amplifier ainsi le nombre de cellules disponibles pour la thérapie, 3) la capacité de maintenir ces cellules et de les congeler sous forme de lignées stables et indifférenciées.

Parmi les inconvénients, leur source embryonnaire, leur antigénicité, leur capacité à former des tumeurs *in vivo* si leur différenciation préalable n'est pas acquise, sont autant de facteurs limitants.

2) Les cellules souches embryonnaires issues d'un transfert de noyau (appelé autrement clonage thérapeutique)

Avant d'aborder cette rubrique, il importe de souligner que le transfert de noyau est actuellement prohibé en France et dans la majorité des pays occidentaux. Nous en traitons ici car le transfert nucléaire peut être un moyen d'obtenir des cellules souches embryonnaires ; en aucun cas, les lignées cellulaires issues du transfert de noyaux ne seraient à mettre sur le même plan que les cellules souches « naturelles ». En conséquence, la présence dans notre Avis d'une telle rubrique n'a aucunement valeur d'approbation ou de désapprobation du transfert de noyau par le CCNE.

Historique

Récemment, des souris atteintes d'un syndrome de déficit immunitaire (Rideout, 2002) ou de la maladie de Parkinson (Barberi, 2003) ont été traitées avec succès grâce à la transplantation de cellules souches embryonnaires autologues, dérivées à partir de blastocystes obtenus par transfert de noyau de cellules somatiques (SCNT : *somatic cell nuclear transfer*). Cette combinaison de la technologie qui a produit Dolly et de celle qui est à l'origine des cellules ES résout le problème de l'immunogénicité des cellules souches embryonnaires, au prix d'un procédé communément appelé « clonage thérapeutique ». A l'heure actuelle, malgré quelques effets d'annonce prématurés, la méthode de transfert nucléaire chez l'homme n'est pas au point.

Avantages et inconvénients

Parmi les avantages, il faut souligner le caractère autologue des cellules NT-ES qui en ferait des cellules souches particulièrement adaptées à la thérapie cellulaire car dénuées de risque de rejet.

Parmi les inconvénients, on invoque le plus souvent les risques éthiques soulevés par la proximité technique du clonage « thérapeutique » ou « scientifique » et du clonage reproductif. La collecte du nombre d'ovocytes nécessaires pour organiser une thérapie cellulaire à grande échelle semble difficilement compatible avec le respect de la liberté et de la santé des femmes.

3) Les cellules souches embryonnaires carcinomateuses (cellules EC)

Ces cellules ont des propriétés très voisines des cellules ES et des cellules neurales différenciées, dérivées de cellules EC ont été utilisées, malgré leur caractère tumoral, dans un essai de phase 1 chez 11 victimes d'un accident vasculaire cérébral, sans effets secondaires apparents mais sans grand bénéfice²⁸.

4) Les cellules souches fœtales

De telles cellules sont issues de tissus fœtaux isolés à partir de produits d'avortement (5-9 semaines). Elles sont abondantes et appartiennent à différents types :

Cellules somatiques fœtales : les tissus fœtaux contiennent des cellules souches multipotentes ; des cellules souches du tissu neural ont déjà été utilisées dans des maladies

²⁸ Kondziolka, 2000.

neurodégénératives comme le Parkinson ou la maladie de Huntington et l'allogreffe de neurones fœtaux a prouvé son efficacité et sa pérennité, les cellules greffées restent fonctionnelles des années plus tard comme cela a été vérifié (par tomographie à émission de positons) chez des malades parkinsoniens traités en Suède. Elle nécessite cependant une quantité importante de tissus fœtaux et sa lourdeur logistique freine son développement.

Cellules germinales EG : en 1988 le groupe de Shambloott montrait qu'il était possible d'obtenir des cellules pluripotentes, peu différentes des cellules ES, à partir des cellules germinales primordiales présentes dans les crêtes génitales de fœtus avortés. De telles cellules sont cependant difficiles à isoler et cultiver, seul le groupe de Shambloott étant parvenu à le faire.

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) du sang du cordon : dans les heures suivant la naissance, les CSH de la circulation fœtale migrent vers la moelle osseuse où elles formeront les progéniteurs de toutes les cellules sanguines. On trouve également dans les 100 ml de sang contenu dans le cordon et le placenta, qui seront éliminés après l'accouchement, des CSH en quantité suffisante pour repeupler la moelle osseuse d'un enfant. Ces CSH sont bien sûr parfaitement compatibles avec le donneur mais souvent aussi avec les gens de sa fratrie ou apparentés (voir Avis n° 74 du CCNE du 12 décembre 2002 sur « Les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche »).

5) Les cellules souches adultes

Histoire :

Les cellules du tissu sanguin, de l'épiderme et de l'intestin se renouvellent en permanence pendant la vie, ce qui témoigne de l'existence de cellules souches actives. Les cellules souches du sang, de la moelle osseuse et de la peau, aisément accessibles, sont déjà utilisées en thérapeutique. Ces dernières années, la preuve a été apportée que d'autres organes ou tissus adultes (cerveau, vaisseaux sanguins, muscle, épithélium digestif, pulpe dentaire, rétine, foie, pancréas) contiennent des cellules souches.

Cellules souches adultes d'un organe donneur

De telles cellules sont capables d'autorenouvellement, capables de se différencier dans les types cellulaires spécialisés du tissu dont elles proviennent et pourraient contribuer ainsi au remplacement des cellules mortes naturellement ou après une lésion. Toutefois, elles semblent peu ou pas actives et ne semblent pas ou peu mobilisables spontanément pour réparer une lésion ou un dysfonctionnement importants.

Cellules souches adultes potentiellement pluripotentes

On a longtemps cru que ces cellules souches adultes n'étaient capables que de former les types cellulaires de l'organe les abritant. Récemment pourtant, on a montré qu'elles pouvaient se différencier en cellules dérivées du même feuillet embryonnaire : cellules de la moelle devenant des cellules musculaires de la même lignée mésodermique.

Une transdifférenciation semble également possible : cellules de la moelle se transformant en hépatocytes. Mais il a été montré secondairement que cet événement était secondaire à un processus de fusion cellulaire. Le débat n'est pas clos concernant la réalité de ce phénomène, son caractère spontané ou provoqué *in vitro*. Plusieurs observations faites sur des receveurs de greffe de moelle, ayant bénéficié du don d'un sujet de sexe différent, plaident en faveur de sa réalité. En effet, des années après la greffe, lors d'autopsies, on retrouve des myoblastes et des cellules épithéliales parfaitement intégrés dans le tissu musculaire du receveur mais qui sont issus du donneur. Les cellules souches mésenchymateuses humaines dérivées de la moelle osseuse semblent être bien douées de multipotentialité²⁹. Il a été évoqué le fait qu'il existe notamment dans la moelle osseuse humaine, des cellules souches capables de donner

²⁹ Jiang, 2002.

naissance aux cellules issues des trois feuillets embryonnaires. Ce point reste cependant très controversé. Bien que peu nombreuses, si leur existence devait se confirmer, ces cellules seraient accessibles et de ce fait pourraient devenir de bonnes candidates pour la thérapie cellulaire.

Avantages et inconvénients :

Les cellules souches d'un patient pourraient servir à son autoréparation sans que cela soulève la moindre difficulté immunologique ou le moindre conflit éthique. Ces cellules seraient les cellules idéales de la médecine régénérative.

Les inconvénients résident essentiellement dans la faisabilité de cette approche. En effet, comparées aux cellules souches embryonnaires, les cellules souches adultes n'existent qu'en très faible nombre, leur potentiel de prolifération diminue avec l'âge du donneur, il est plus difficile de les maintenir indifférenciées en culture et leur plasticité réelle mais restreinte peut limiter leurs capacités de différenciation en certains types cellulaires précis

ANNEXE II

LES PERSPECTIVES D'USAGE DES CELLULES SOUCHES

Cellules souches « adultes » et cellules foetales

L'utilisation des cellules souches adultes s'inscrit dans le cadre de la thérapie cellulaire, c'est-à-dire de l'utilisation de cellules dont les propriétés ou les caractéristiques ont été modifiées après leur obtention à partir d'un être vivant. Le prototype des cellules souches d'organes, de type adulte, est constitué par les cellules souches hématopoïétiques (issues de la moelle osseuse, mobilisées dans le sang ou issues du sang du cordon). Elles sont en usage depuis une quarantaine d'années. Les cellules souches de la peau, du cartilage et des os commencent d'être utilisées à des fins thérapeutiques.

La possibilité d'élargir l'usage thérapeutique des cellules souches de différents organes pourrait susciter le développement d'une médecine régénératrice. Il serait ainsi possible de remédier à une perte de cellules observée au niveau du système nerveux dans la maladie de Parkinson, au niveau du pancréas dans les différentes formes de diabète, au niveau du myocarde après infarctus, ou encore dans des maladies du développement tissulaire, comme des myopathies.

On peut concevoir l'utilisation de cellules souches d'organes de façon autologue (chez le patient lui-même) ou de façon allogénique (d'un individu à l'autre). Pour permettre l'utilisation de cellules entre des individus différents, on peut envisager la constitution de banques de cellules, ce qui serait une solution au problème de la compatibilité des groupes tissulaires HLA (comme c'est déjà le cas pour les banques de cellules du sang du cordon, voir avis n° 74 du 12 décembre 2002 sur « Les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche »).

Il est possible de modifier des cellules souches adultes dans un but thérapeutique par transfert de gènes. Cela a été réalisé avec succès sur des cellules médullaires dans certaines variétés de déficits immunitaires, et pourrait être envisagé par exemple pour la mucoviscidose ou certaines maladies génétiques du foie. Plus récemment, on a pu concevoir des cellules souches adultes à caractère multipotent, c'est-à-dire capable de donner naissance à différents types de tissus, ainsi que des cellules souches capables de plasticité et donc de se différencier pour donner un tissu distinct de celui vers lequel cette cellule souche se différencie *in vivo*. De telles cellules pourraient également être utilisées à des fins thérapeutiques de façon autologue ou allogénique.

Cependant l'utilisation de cellules souches adultes pose une série de problèmes scientifiques non résolus à ce jour :

Certaines cellules souches d'organes, autres que les cellules souches hématopoïétiques, comme, par exemple, les cellules souches de la peau, du cartilage et des os, lesquelles sont, semble-t-il, présentes dans chacun de ces organes, n'y figurent cependant qu'en quantité très faible. De ce fait, elles sont très difficiles à obtenir. Par ailleurs, les mécanismes d'amplification et de différenciation de ces cellules (et les conditions de leur découplage) ne sont actuellement pas maîtrisés.

En ce qui concerne les cellules souches multipotentes, beaucoup reste à faire pour ce qui est de leur caractérisation, l'étude de leur potentialité et la reproductibilité des données. Restent à définir les conditions dans lesquelles de telles cellules pourraient être amplifiées pour permettre un usage thérapeutique, et les conditions dans lesquelles il pourrait être possible d'obtenir, de façon reproductible, une différenciation en un tissu donné. La notion de plasticité tissulaire est controversée et nécessite donc la poursuite d'efforts de recherche cognitive en amont de tout développement thérapeutique.

Des perspectives thérapeutiques comparables sont concevables pour les cellules souches issus des tissus fœtaux. L'existence potentielle de cellules souches pluripotentes dans les organes du fœtus est actuellement explorée.

Les cellules souches embryonnaires

La capacité multipotente des cellules souches embryonnaires permet d'envisager leur utilisation en thérapeutique régénératrice. Cependant, deux autres utilisations potentielles doivent être considérées :

- l'obtention de lignées de cellules souches embryonnaires permettant la différenciation en différents tissus, en vue d'études pharmacologiques et pharmacogénétiques.
- l'obtention de lignées de cellules souches embryonnaires pathologiques à partir d'embryons pathologiques issus de diagnostic pré-implantatoire (voir avis n° 72 du 4 juillet 2002 : « Réflexions sur l'extension du diagnostic pré-implantatoire »). De telles lignées cellulaires pourraient faire l'objet d'études de physiopathologie et éventuellement de tests thérapeutiques pour la maladie génétique considérée.

Sur le plan scientifique, les cellules souches embryonnaires constituent un élément essentiel pour l'étude de la biologie du développement.

Les questions que leur étude soulève sont encore nombreuses : connaissance intime des processus moléculaires impliqués dans la préservation de la capacité d'auto-renouvellement, analyse détaillée des programmes moléculaires de différenciation cellulaire, maîtrise des conditions de différenciation cellulaire *in vitro* (notamment en ce qui concerne l'utilisation de cytokines ou de cellules stromales) et des conditions optimales de culture en toute sécurité.

Outre les difficultés liées à l'insuffisance de connaissance des cellules souches embryonnaires, il importe de mentionner les limites potentielles d'utilisation de cellules de ce type dans un but thérapeutique :

- limites dans la maîtrise précise du programme de différenciation afin d'obtenir le type cellulaire requis (par exemple : tel type de neurones situés dans tel type de noyau gris central)
- risque de développement de cancer si les cellules n'ont pas été complètement différenciées *in vitro*
- et surtout risque de rejet inhérent à l'incompatibilité dans le système majeur d'histocompatibilité entre donneur et receveur potentiel. Ce risque de rejet doit faire l'objet de travaux de recherche afin de pouvoir être évité. On peut ici encore envisager le développement de banques de cellules souches embryonnaires exprimant différents types de combinaison de groupes tissulaires HLA, comme cela s'est fait pour les cellules du sang du cordon.

Transfert nucléaire

Le transfert nucléaire est actuellement prohibé en France. C'est donc seulement à titre d'hypothèse que nous proposons les remarques suivantes.

L'obtention de cellules souches embryonnaires par transfert nucléaire pourrait laisser entrevoir une utilisation en thérapeutique régénératrice. Néanmoins, il est infiniment probable que cette technique servira en premier lieu à l'obtention de lignées cellulaires issues de matériels pathologiques, qui permettront des travaux physiopathologiques très précieux (par d'exemple, l'obtention de cellules précurseurs de neurones à partir de noyaux issus d'une cellule somatique d'un patient atteint d'une maladie grave du développement du système nerveux central). De telles cellules pourraient également être utilisées pour des tests de thérapeutiques *in vitro*, et à terme peut-être aussi pour le transfert de gènes.

Les problèmes scientifiques sont nombreux et, au tout premier chef, la maîtrise du processus de reprogrammation nucléaire.

La méthodologie du transfert nucléaire inclut bien sûr toutes les difficultés inhérentes au développement de l'utilisation de cellules souches embryonnaires, à l'exception, dans un contexte d'application thérapeutique, de l'incompatibilité et donc du risque de rejet immunologique, puisque le matériel génétique de ces cellules proviendrait du malade lui-même.

Lignées cellulaires non issues de cellules souches

Enfin, il faut mentionner que des thérapies cellulaires consistant en l'injection de lymphocytes T obtenus à partir du sang de donneur et sélectionnés in vitro en fonction de leur spécificité (anti-virale, anti-tumorale) sont en cours de développement. Il est concevable à l'avenir que d'autres lignées de cellules (non souches) soient aussi utilisées en thérapie cellulaire (autres populations lymphocytaires ou cellules dendritiques).

ANNEXE III

La brevetabilité des cellules souches : l'exemple de *WiCell*

Pour illustrer la question, voici un exemple de cession de brevet à une fondation à but non lucratif pour le développement de la recherche sur des cellules souches embryonnaires. Cet exemple montre comment une fondation et une société ont établi des conditions de gratuité et de protection dans l'utilisation de telles cellules souches.

A la suite de ses travaux sur l'obtention des cellules souches embryonnaires humaines, un brevet a été accordé à l'auteur principal, James Thomson, de l'Université du Wisconsin. Ce brevet portait à la fois sur la méthode suivie pour isoler les cellules souches embryonnaires (brevet de procédé) et sur les cinq lignées de cellules souches (brevet de produit³⁰). Conformément aux règles de l'Université du Wisconsin, James Thompson a cédé le brevet au bureau de valorisation de son Université, une fondation à but non lucratif, la Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF). Cette dernière négocie et établit les contrats de licence; en particulier, WARF, propriétaire du brevet, fait inscrire dans tous les contrats une clause qui stipule la libre et gratuite distribution du matériel breveté à des fins de recherche. Par ailleurs, WARF a établi une autre société à but non lucratif, le WiCell Research Institute (directeur James Thomson), qui gère la conservation, la multiplication et la distribution de ces cellules souches, ce qui nécessite des soins constants et intensifs.

Voici les principales conditions auxquelles les cellules souches sont distribuées gratuitement aux chercheurs qui en font la demande:

1. WiCell reste propriétaire des cellules qui sont mises à la disposition des chercheurs.
2. Ces cellules ne doivent pas être utilisées à des fins diagnostiques ou thérapeutiques; leur utilisation a uniquement pour but l'enseignement et la recherche non commerciale.
3. Les cellules doivent être utilisées en accord avec les lois, règlements et lignes directrices en vigueur.
En particulier, il est interdit:
 - de mélanger ce matériel avec un embryon intact, humain ou non-humain;
 - d'implanter ces cellules dans un utérus;
 - de tenter de constituer un embryon complet à partir de ces cellules.
4. Dans le cas où une découverte scientifique faite à partir de ce matériel pourrait servir de base à un produit commercial, un accord écrit séparé sera établi entre WiCell et le chercheur pour régler l'utilisation commerciale de la découverte.
5. WiCell peut exiger un défraiement pour la préparation et la distribution des cellules souches aux receveurs.

En France et en Europe, la législation est différente puisqu'elle prévoit d'office une exemption en faveur de la recherche, ce qui signifie que des recherches peuvent être conduites sur des éléments ou procédés couverts par un brevet sous la condition que de telles recherches ne soient associées à aucune exploitation commerciale. Il n'est donc pas nécessaire de faire état dans les contrats de transfert de technologie des exemptions reconnues à la recherche.

³⁰ GEE Auditions du 20 novembre 2001

ANNEXE IV

L'AVIS DU GROUPE EUROPEEN D'ETHIQUE DU 7 MAI 2002 RELATIF A LA BREVETABILITE DES CELLULES SOUCHES

Selon l'avis du GEE³¹ du 7 mai 2002, plus de 2000 demandes de brevets ont été déposées dans le monde pour des cellules souches humaines et non humaines, dont un quart pour des cellules souches embryonnaires.

Ces demandes de brevets portent :

- soit sur des procédés : procédés d'isolement de cellules souches à partir d'embryons ou de tissus ; procédés d'enrichissement en cellules souches de mélanges de cellules ; procédés de culture de cellules souches ; procédés de modification génétique de cellules souches ; procédés d'induction de la différenciation de cellules souches ; procédés d'induction de cellules souches adultes pour les soumettre à la rétrodifférenciation ou la transdifférenciation ; procédés de transformation de cellules somatiques en cellules souches,
- soit sur des produits : portant sur des cellules souches, des lignées de cellules souches, des cellules souches différenciées, et des cellules souches génétiquement modifiées .

En matière de brevetabilité des cellules souches, la directive européenne 98/44/CE du 6 juillet 1998 et sa transposition dans la loi de Bioéthique de 2004 sont très explicites³².

L'avis n°16 du GEE conclut à la nécessité de ne pas interdire tout brevet relatif à des cellules souches ou de lignées de cellules souches, car une telle interdiction serait, selon l'avis, contraire à l'intérêt général et à l'intérêt des patients.

L'avis recommande aussi de distinguer selon la nature: des cellules souches isolées ou des lignées de cellules souches qui n'ont subi aucune modification ne peuvent répondre en tant que produits aux exigences juridiques de la brevetabilité. En revanche, des lignées de cellules souches modifiées par des traitements *in vitro* ou par génie génétique pour obtenir des caractéristiques nécessaires en vue d'applications précises semblent pouvoir remplir les conditions juridiques de la brevetabilité. Enfin, l'avis rappelle *in fine* la nécessité pour les offices de brevets de ne pas délivrer des brevets sur des lignées de cellules souches dont les champs d'application seraient trop larges et risqueraient d'entraver les activités de recherche et de développement.

Dans ces conditions, les cellules souches d'origine adulte pourraient être brevetées selon le statut conféré aux lignées cellulaires :

- si elles sont des produits du corps humain simplement détachés et non transformés, elles ne répondent pas aux conditions ordinaires de la brevetabilité,

³¹ Avis n°16 du Groupe Européen d'Ethique des sciences et des nouvelles technologies (GEE) du 7 mai 2002 : Les aspects éthiques de la brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches humaines

³² « Art. L.611-17 (code de la propriété intellectuelle) : ne pas brevetables les inventions dont l'exploitation commerciale serait contraire à la dignité de la personne humaine, à l'ordre public et aux bonnes mœurs »
« Art. L.611-18 : le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence totale ou partielle d'un gène, ne peuvent constituer des inventions brevetables. Seule une invention constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain peut être protégée par un brevet. Cette protection ne couvre l'élément du corps humain que dans la mesure nécessaire à la réalisation et à l'exploitation de cette application particulière. Ne sont notamment pas brevetables : a) les procédés de clonage des êtres humains, b) les procédés de modification de l'identité génétique de l'être humain, c) les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales, d) les séquences totales ou partielles d'un gène prises en tant que telles. »

-si elles sont des produits dérivés du corps humain, c'est à dire des lignées dérivées de cellules souches isolées, obtenues grâce à un procédé technique, *in vitro*, non assimilables aux lignées de cellules souches naturelles, dans ce cas, elles pourraient être brevetées.

Des brevets de produit sur des cellules souches devraient donc pouvoir être pris, selon la directive, à condition que les cellules soient considérées comme « travaillées et transformées ». De même les brevets de procédés d'obtention des produits de thérapie cellulaire doivent pouvoir être attribués, dès lors que les conditions techniques sont remplies.

Néanmoins, on peut s'attendre à ce que les lignées elles-mêmes ne remplissent plus les critères de brevetabilité par insuffisance de nouveauté, d'invention, ou d'application industrielle (en effet, à la suite de remaniement chromosomique, elles risquent de devenir dangereuses et d'être inopérantes), mais c'est là un problème technique, résolu par les offices de brevets, au regard des textes.

L'avis n°16 du Groupe Européen d'Ethique³³ souligne ainsi que ceux qui s'opposent à la recherche sur l'embryon seront en principe opposés à toute brevetabilité. Mais ceux qui acceptent la recherche sur l'embryon peuvent être par ailleurs réticents à l'idée de breveter des cellules souches embryonnaires. D'autres, enfin, considérant les bénéfices médicaux attendus, tiendront la brevetabilité comme acceptable.

L'article 6 de la directive 98/44 prévoit un certain nombre d'exclusions de la brevetabilité pour des raisons tenant à l'ordre public et aux bonnes mœurs, il précise notamment que l'utilisation d'embryons à des fins industrielles ou commerciales n'est pas brevetable, Mais le Considérant 42 ajoute que l'exclusion visée ne concerne pas les inventions relatives à l'embryon humain ayant un objectif thérapeutique ou de diagnostic.

Si l'utilisation industrielle ou commerciale d'embryons humains³⁴ est exclue de la brevetabilité en vertu de l'article 6 de la directive, cette interdiction ne s'applique pas aux lignées de cellules souches embryonnaires qui ne peuvent plus être considérées comme des embryons. Celles-ci peuvent donc faire l'objet de brevets soit de procédés ou de produit³⁵.

L'avis précise en outre que ledit article ne donnant aucune définition de l'embryon concerné par l'exclusion, certains embryons devraient y échapper: il s'agirait alors d'embryons non viables (qui ne peuvent conduire à aucune naissance) comme ceux qui sont créés par parthénogénèse. Toutefois, une limitation issue de l'article 6 paragraphe 2 a semble s'imposer : ne sont pas brevetables « les procédés de clonage des êtres humains » disposition selon laquelle, relève l'avis n°16, devraient être exclus de la brevetabilité les procédés de création d'embryons humain par clonage en vue d'obtenir des cellules souches.

En revanche la question du consentement à l'exploitation ultérieure par un brevet ne figure pas dans les textes du droit des brevets et n'apparaît pas dans les articles de la directive : seul le considérant 26 mentionne un tel consentement et le recommande.

³³ Précit, note 48

³⁴ L'avis n°15 du 14 novembre 2000 du GEE sur « les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches embryonnaires et leur utilisation » avait recommandé que des mesures soient prises pour empêcher la commercialisation d'embryons humains ou de tissus de fœtus morts.

³⁵ En ce sens, TA Paris, 21 janvier 2003 confirmée en appel par l'arrêt du 9 mai 2005.