



# **Manipulation de l'embryon humain : business ou santé publique ?**

**Laurent Aventin**

**Mai 2011**

**L'auteur**

Laurent Aventin est économiste de la santé et spécialiste de santé publique, il a surtout travaillé dans la lutte contre les maladies infectieuses (VIH/sida, paludisme...) mais aussi en santé de la reproduction (santé de la mère et de l'enfant) dans les Pays en développement (PED) d'abord dans le secteur de la recherche avec l'Institut de Recherche pour le Développement, puis avec Médecins Sans Frontières sur la question de l'accès aux soins, avec les Nations Unies au Maroc en santé de la reproduction et pour le droit des femmes. Il a ensuite intégré le ministère des Affaires étrangères à Paris<sup>1</sup> de 2003 à 2006. Enfin, il a été directeur de l'ONG « Partenaires Contre le Sida » et s'installe prochainement comme consultant indépendant.

**Note :**

Ce rapport ne fait pas l'objet d'une commande professionnelle et n'est donc pas rémunéré. Les idées présentées dans ce rapport ne sont pas issues ou revendiquées par une organisation de la société civile ou un courant politique particulier. Elles restent propres à la réflexion de l'auteur.

---

<sup>1</sup> Direction Générale de la Coopération Internationale et du Développement – Bureau d'appui à la lutte contre les inégalités et la pauvreté, puis Bureau de la santé (devenu « Pôle santé »).

## SOMMAIRE

<b>Introduction</b>	<b>3</b>
<b>Préambule</b>	<b>4</b>
<b>Parti I. Quels arguments pour la recherche sur les CSEh ?</b>	<b>6</b>
1.1 La complémentarité des recherches	
1.2 Le retard pris par la France	
1.3 Les intérêts économique-financiers	
<b>Partie II. Les logiques financières dans la recherche sur les CSEh</b>	<b>9</b>
2.1 La cours de justice européenne se positionne contre la brevetabilité des cellules souches embryonnaires	
2.2 Position & intérêts des « grandes pharmas » dans la recherche sur les CSEh	
<b>Partie III : La loi de bioéthique et l'assistance médicale à la procréation (AMP)</b>	<b>16</b>
3.1 Limiter le nombre d'embryons surnuméraires ?	
3.2 Recherche thérapeutique ou enjeux commerciaux ?	
3.3 L'absence d'une approche de santé publique dans les débats	
<b>Conclusion</b>	<b>19</b>
<b>Annexes</b>	<b>20</b>

## Introduction

La France a entamé début 2011 et pour la seconde fois, la révision de sa loi de bioéthique votée à son origine en 1994. A cette date, le législateur avait notamment défini le cadre dans lequel s'inscrivaient les traitements et les recherches appliquées à l'humain. Toute recherche sur l'embryon humain était alors interdite pour des raisons éthiques, particulièrement de dignité humaine. Très rapidement, en France, comme dans de nombreux pays après la naissance de la première brebis clonée en 1996, les opportunités de clonage thérapeutique ont été un argument important pour l'évolution des lois en vigueur. L'apparition d'éventuelles thérapies cellulaires à partir de cellules souches d'embryons humains (CSEh) laisse entrevoir des perspectives nouvelles. Sur la base de cette hypothèse et l'engouement de quelques chercheurs spécialisés, s'est posée la question de pouvoir engager en France des recherches à partir de CSEh en opposition avec la protection due à l'embryon.

La révision de la loi française en 2004 a fait l'objet d'un compromis en interdisant dans son principe la recherche sur les CSEh assortie d'une dérogation sous le contrôle d'une nouvelle agence, l'Agence de la Biomédecine (ABM), qui a pour rôle de délivrer les autorisations sur la base des protocoles de recherche qui doivent lui être systématiquement soumis dès que ces recherches impliquent la manipulation de CSEh.

En 2011 et depuis que le nouveau projet de loi fait la navette entre l'Assemblée nationale et le Sénat, la recherche sur les CSEh fait l'objet d'un enjeu majeur et ce malgré l'apparition en 2007 des cellules souches pluripotentes induites dites iPS, qui permettent de développer des cellules humaines à partir des cellules issues d'un adulte. Si ces iPS permettent de faire ce qu'il était permis d'obtenir à partir des CSEh, pourquoi en 2011, une forte pression est-elle toujours exercée sur le législateur pour qu'il s'affranchisse de l'interdiction de principe pour une autorisation légale sur les CSEh ?

Ce document a pour objectif d'essayer de répondre à trois questions :

1. Les cellules iPS peuvent-elles vraiment se soustraire à l'utilisation des CSEh ? La recherche sur les CSEh (année 90) étant bien antérieure à celle sur les iPS (depuis 2007), la substitution des iPS aux CSEh est-elle totale ou partielle ? quelles sont les orientations de la communauté scientifique internationale à ce sujet ?
2. Nous essayerons de comprendre quels sont les arguments pour maintenir les recherches sur les CSEh, qu'ils soient d'ordre scientifique, idéologique, stratégique ou économique-financier.
3. Enfin, à partir de l'exemple de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP), nous analyserons la question des embryons surnuméraires et de leur utilité dans le cadre de l'AMP et de celui de la recherche en biologie cellulaire.

## Préambule

**Le statut de l'embryon : dilemme entre la tentation utilitariste et le principe de défense des droits de l'homme cher à la France.**

Ce point ne fera pas l'objet d'une analyse approfondie dans ce rapport puisqu'il ne fait pas l'objet d'une révision dans la loi de bioéthique 2011, mais le statut de l'embryon en France illustre notre problématique.

D'un point de vue juridique, le statut de l'embryon est flou, du moins est-il largement soumis à l'interprétation comme le souligne F. Dreiffus-Netter : « l'embryon est souvent présenté comme une alternative entre les deux grandes catégories juridiques que sont les choses et les personnes. Seules les personnes peuvent être sujets de droit tandis que les choses sont objets de droit. L'absence de droits subjectifs n'exclut pas que la personne en devenir bénéficie d'une protection objective, à l'aide des instruments que sont les droits fondamentaux d'inspiration constitutionnelle : respect de l'être humain dès le commencement de la vie, dignité de la personne humaine<sup>2</sup> (article 16 Code civil) ».

Mais l'article 16 du Code civil renvoie à d'autres questions notamment à celle de savoir à quel moment une personne est en devenir et qu'est-ce qu'une personne en devenir ? En France, l'embryon n'est pas vraiment considéré comme une personne car c'est seulement à la naissance, et à condition de naître vivant et viable, que la personne peut recevoir un état civil. Si l'enfant né sans vie, seul un acte d'enfant sans vie pourra être établi (art. 79-1 Code civil).

C'est en 1994 que la sauvegarde de la dignité de la personne humaine a été reconnue comme un principe constitutionnel. Cependant, « le conseil constitutionnel déclare toutefois que le législateur n'a pas souhaité appliquer aux embryons in vitro « le principe du respect dès le commencement de la vie ». Il n'exclut pas néanmoins que le principe de dignité leur soit applicable, mais par d'autres moyens que celui du respect dès le commencement de la vie. De fait, les embryons in vitro font l'objet de plusieurs protections : les lois de bioéthique de 2004 limitent la constitution d'embryons surnuméraires, interdisent la conception et l'utilisation d'un embryon à des fins commerciales ou industrielles ainsi que la conception d'embryons pour la recherche. Elles autorisent en revanche leur destruction au bout de cinq ans de conservation lorsque le projet parental n'existe plus. Depuis 2004, ces embryons peuvent également – par dérogation – faire l'objet de recherches<sup>3</sup> ».

### La question des embryons surnuméraires

La France est par ailleurs en retrait - pour ne pas l'avoir ratifiée - de la convention d'Oviedo<sup>4</sup>, pour la défense des droits de l'homme et la biomédecine dont l'article 18 précise que « la constitution d'embryons aux fins de recherche est interdite ». Pour faire face à cet obstacle, la France dispose d'un argument qui consiste à éviter la fabrication d'embryons aux fins de recherche mais à privilégier la création d'embryons surnuméraires qui initialement destinés à un projet parental peuvent être mis à disposition de la recherche lorsque le projet parental est abandonné ou déjà satisfait. Ainsi, il y a environ 150 000 embryons surnuméraires congelés en France qui font l'objet d'un « matériau » dont il est fortement attendu qu'il soit utilisé pour la recherche plutôt que d'être détruit. Ces décisions sont-elles motivées par des considérations de nature utilitariste ou par de réelles motivations de santé publique ?

### La remise en cause des CSEh avec l'arrivée des iPS

La recherche sur les CSEh implique la destruction de l'embryon en le manipulant, deux visions s'opposent : les opposants de l'atteinte à la vie et la vision techniciste qui considère les cellules souches embryonnaires comme un matériau biologique. L'intérêt des cellules embryonnaires réside dans leur propriété d'être reprogrammable en toutes sortes de cellules : cardiaques, hépatiques, cérébrales... ouvrant des voies pour la thérapie cellulaire.

En 2007, deux équipes japonaises découvrent que de simples cellules de la peau, peuvent être à leurs tours reprogrammées et offrir les mêmes potentialités que les CSEh. Quatre protéines jouant le rôle de facteurs de transcription suffisant pour reprogrammer une cellule adulte en cellule souche similaire aux cellules

---

<sup>2</sup> F. Dreiffus-Netter : Statut de l'embryon et du fœtus. Etude mise à jour le 27/02/2008, Université Paris 5  
<http://www.droit.univ-paris5.fr/cddm/modules.php?name=News&file=article&sid=10>

<sup>3</sup> Gomez L. Le statut de l'embryon. In 'l'ABC de la bioéthique » Hors série La Croix, 2010.

<sup>4</sup> Convention du Conseil de l'Europe sur les droits de l'homme et la biomédecine.  
[http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/01\\_oviedo%20convention/default\\_fr.asp](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/01_oviedo%20convention/default_fr.asp)

souches embryonnaires<sup>5</sup>, permettant donc de ne plus utiliser de cellules embryonnaires qui au préalable ont été génétiquement modifiées. Ces deux équipes publient la même année les développements de ces travaux sur des cellules humaines, montrant que l'on peut désormais créer des cellules souches humaines, appelées pluripotentes induites à partir des cellules adultes d'une personne<sup>6</sup>.

### Parti I. Quels arguments pour la recherche sur les CSEh ?

En France, à la veille de la révision de loi de bioéthique en 2011, certains scientifiques et responsables de laboratoires prennent position pour obtenir l'élargissement des conditions de la recherche sur l'embryon et les CSEh, l'objectif étant de lever l'interdiction et le régime de dérogation pour la recherche sur l'embryon humain.

A la lecture de la presse spécialisée et grand public mais également des comptes rendus de quelques débats sur la loi de bioéthique dans les assemblées de l'Assemblée Nationale et du Sénat, trois principaux arguments sont avancés, « positivement ou négativement » pour justifier la levée de l'interdiction de la loi de 2004 :

- La complémentarité des recherches sur les CSEh et les IPS
- Le retard pris par la France pour la recherche sur les CSEh
- Les intérêts financiers non affichés de l'industrie dans la recherche sur les CSEh

#### 1.1 La complémentarité des recherches

L'un des arguments avancés stipule que les CSEh ont leur particularité et selon l'équipe de Marc Pechanski – directeur d'ISTEM<sup>7</sup> - auteur d'une publication récente dans laquelle il a mis en évidence des mécanismes de la maladie de Steinert en étudiant des neurones issus d'embryons malades<sup>8</sup>, « aucune autre approche n'aurait permis de découvrir ces mécanismes et d'obtenir ces résultats<sup>9</sup> ».

« Les IPS ne sont pas prêtes de voler la vedette des cellules embryonnaires. Certes, ces cellules se ressemblent terriblement, mais pour confirmer les caractéristiques et le potentiel des premières, il faut bien connaître les secondes, c'est ce qui fait dire au directeur d'I-Stem que l'étude des cellules embryonnaires est donc plus que jamais indispensable<sup>10</sup>. »

Le Pr Pechanski affirmait également dans *Les Echos* que « quelque soit le type de cellule souches utilisé, les progrès restent dépendants des recherches menées sur les cellules souches embryonnaires, c'est pourquoi la France reste handicapée<sup>11</sup> » (au regard de la loi de bioéthique de 2004).

Le Pr Privat contredit ces allégations « il n'y a pas besoin de cellules embryonnaires pour de telles recherches. Les cellules iPS peuvent être et sont utilisées par les chercheurs pour la modélisation des maladies. Le criblage des molécules peut se faire de manière aussi efficace et probante avec des cellules iPS. Ces annonces (celles du Pr Pechanski) enferment les patients, les familles, l'opinion publique, les

---

<sup>5</sup> Wernig M et al. *In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state*. Nature. 2007 Jul 19;448(7151):318-24.

<sup>6</sup> Takahashi K et al. *Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors*. Cell. 2007 Nov 30;131(5):861-72.

Yu J. *Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells*. Science. 2007 Dec 21;318(5858):1917-20.

<sup>7</sup> Institut des Cellules Souches pour le Traitement et l'Etude des Maladies Monogéniques

<sup>8</sup> Cell Stem Cell, Mutant human embryonic stem cells reveal neurite and synapse formation defects in type 1 myotonic dystrophy, 8 avril 2011 (publication présentée à la presse le 31 mars 2011)

<sup>9</sup> Perez M. La guerre des embryons aura bien lieu. Le Figaro, 1<sup>er</sup> avril 2011, p.2

<sup>10</sup> Site de l'association française contre les myopathies : [http://www.afm-france.org/e\\_upload/pdf/point-sur-cellules-ips-janvier2009.pdf](http://www.afm-france.org/e_upload/pdf/point-sur-cellules-ips-janvier2009.pdf)

<sup>11</sup> Duval C. Les cellules souches embryonnaires en débat. Les Echos, 16 décembre 2010.

médias et les responsables politiques dans l'idée erronée selon laquelle la recherche sur les maladies génétiques ne pourrait désormais progresser que grâce aux cellules souches embryonnaires humaines<sup>12</sup>.

Cette position a été confortée dans une tribune parue dans le Figaro du 9-10 avril 2011 et cosignée par 6 chercheurs français issus de l'INSERM et d'autres organisations publiques de santé<sup>13</sup>.

Le Pr Testart affirme dans une publication récente sur la recherche sur les cellules souches embryonnaires que « les cellules, dites iPS, sont déjà impliquées dans des protocoles médicaux et des spécialistes les jugent au moins aussi prometteuses que les cellules embryonnaires. L'emploi de ces cellules ne posant aucun problème éthique, des interrogations surgissent quand à la nécessité de poursuivre les recherches sur les cellules embryonnaires avant d'avoir mieux exploré le potentiel des cellules iPS<sup>14</sup>. »

Il a pu être entendu à plusieurs reprises que l'on ne pouvait stopper les recherches sur les CSEh puisqu'elles avaient permis la découverte de ces iPS. Or, le Pr Ian Wilmut, créateur de la brebis Dolly au Royaume Uni en 1996 a abandonné ses recherches sur les CSEh au profit des iPS et explique que « la dé-différentiation de cellules somatiques n'a pas requis l'utilisation d'embryons humains car au niveau technique, ce n'est pas nécessaire. Les premières cellules iPS ont été produites et identifiées à partir d'études sur des embryons de souris<sup>15</sup> », comme l'indique également l'intitulé de la publication du chercheur Yamanaka précédant celle qui le rendit célèbre. C'est donc le modèle animal qui a permis la découverte des iPS et non pas la recherche sur les CSEh. Le Pr Wilmut ajoute : « les cellules iPS sont plus utiles que les cellules embryonnaires dans ces recherches car, si vous prenez les cellules reprogrammées d'un patient atteint d'une maladie héréditaire que vous souhaitez étudier, l'avantage est que ces cellules portent déjà les caractéristiques d'une personne atteinte, vous n'avez pas besoin d'y introduire une erreur génétique. Il y a plusieurs maladies héréditaires pour lesquelles on ne connaît pas encore la cause moléculaire de la maladie ».

### Ces différences de position rencontrées en France sont-elles aussi marquées à l'étranger ?

Il semblerait que l'utilisation des iPS dans le cadre de recherches pour la modélisation de pathologies ou le criblage de molécules rencontrent un grand succès depuis 2008, soit peu de temps après leur découverte. Mais surtout elles ont permis d'atteindre en très peu de temps des résultats probants qui n'ont jamais été atteints avec les CSEh alors que ces dernières ont fait l'objet de nombreuses recherches depuis les années 90, notamment au Royaume Uni qui y a consacré d'importants investissements en même temps qu'une loi favorable à la recherche sur l'embryon humain dès 1990. Jacques Testart de rappeler que « malgré la position d'excellence en embryologie des Britanniques depuis toujours et leur rôle de leaders mondiaux dans les technologies dérivées comme la fécondation in vitro<sup>16</sup> (FIV), le clonage ou le diagnostic préimplantatoire (DPI) la licence qui fut accordée aux chercheurs, ne conduisit à aucun résultat significatif pour la science ou la médecine<sup>17</sup>. »

En revanche les travaux internationaux sur les iPS présentant des avancées importantes pour la mise au point future de thérapies cellulaires sont nombreux. Aujourd'hui on comptabilise des modèles cellulaires utilisant les iPS pour une douzaine de pathologies<sup>18</sup>. En annexe 1 de ce document est présenté un tableau

<sup>12</sup> Perez M. La guerre des embryons aura bien lieu. Le Figaro, 1<sup>er</sup> avril 2011.

<sup>13</sup> Henrion A et al. Alerte à la conscience scientifique. Le Figaro du 9-10 avril 2011.

<sup>14</sup> Testart J. La recherche sur les cellules souches embryonnaires. In La liberté de la personne sur son corps, collectif sous la direction de Petr Muzny, 13-20, Ed Dalloz, 2010.

<sup>15</sup> Interview du Pr Ian Wilmut, [http://www.genethique.org/tribunes\\_mensuelles/mai\\_2009.asp](http://www.genethique.org/tribunes_mensuelles/mai_2009.asp)

<sup>16</sup> Prix Nobel de Médecine accordé au britannique Robert Edwards en 2010 pour la découverte de la FIV (1978)

<sup>17</sup> Testart J, op. cit.

<sup>18</sup> Moretti A. et al. Patient specific induced pluripotent Stem cell models for long QT syndrome. N. Engl. J. Med, 2010. 363, (15): 1397-1409.

récapitulatif réalisé à partir des travaux publiés par la communauté scientifique internationale et montrant la supériorité des avantages des iPS sur les CSEh pour la recherche. S'il est vrai que les iPS et les CSEh ont des caractéristiques différentes, il est difficile d'affirmer aujourd'hui qu'il y a une complémentarité entre les deux catégories de cellules dans le cadre de recherche à visée thérapeutique, par contre il semble évident pour la communauté scientifique internationale que les iPS offrent davantage de potentiel que les CSEh et sans poser les problèmes éthiques de ces dernières. Enfin, l'échec des britanniques dans la recherche sur les CSEh depuis 20 ans devrait permettre de tirer les leçons de ces expériences tant sur le plan éthique que sur celui des choix d'investissements.

### 1.2 Le retard pris par la France

Le directeur scientifique d'ISTEM, Marc Pechanski a déclaré aux Echos fin 2010 que « nous (la France) avons pris un retard irrémédiable car la législation française n'a permis qu'à partir de fin 2004, et sous certaines conditions, les recherches sur les cellules souches embryonnaires alors qu'à l'étranger les équipes travaillaient déjà depuis longtemps<sup>19</sup> ».

Pourtant le même article rapporte que selon le rapport de l'Académie de médecine, l'Agence de biomédecine a délivré 50 autorisations contre 8 refus... cela représente 86,2% d'acceptation des projets, autant dire que le filtre imposé par l'agence de biomédecine n'est pas très restrictif. Certes on peut affirmer que les autorisations ont été délivrées tardivement par rapport au Royaume Uni (cf. supra) ou à d'autres pays mais pour quels résultats ? Peut-être serait-il intéressant de faire une analyse des brevets déposés par ces pays et de leur application médicale.

A la lecture du rapport d'activités<sup>20</sup> de l'Agence de Biomédecine de 2009, le dernier disponible à la date de rédaction de ce rapport, on constate que ce sont 46 autorisations qui ont été émises en une seule année (cf. [Annexe 2](#)), ce qui représente un nombre important de projets.

Par contre, il n'est pas certain que la France ait réussi le virage des recherches sur les iPS, si les britanniques ont concentré pendant très longtemps leurs efforts sur les CSEh avant la découverte des iPS, ils se sont réorientés rapidement au profit de la recherche sur les iPS sans avoir complètement abandonné les CSEh. Nicolas Foraz, chercheur à l'Institut de recherche en thérapie cellulaire à Lyon Saint Priest constate qu'il est désolant que l'essentiel des fonds publics français soient investis dans la recherche sur les cellules embryonnaires.

Le véritable retard pris par la France, invoqué par certains chercheurs, serait plus de nature industrielle que d'ordre thérapeutique. La volonté de changer de régime législatif au profit d'une autorisation de la recherche sur l'embryon semble plutôt avoir pour objectif de satisfaire des intérêts industriels plutôt que thérapeutiques. Le Pr Testart l'a d'ailleurs affirmé devant la Commission spéciale de l'Assemblée nationale chargée d'examiner le projet de loi bioéthique : « Humaniste laïc, je milite pour une science de qualité, demeurant à l'écart des pressions commerciales et déjouant les mystifications. Je rappellerai seulement en conclusion que le professeur Philippe Menasché, qui réclame que soient autorisées les recherches sur l'embryon, a déclaré ici même que la loi actuelle n'empêchait pas ces recherches mais qu'elle freinait les investissements industriels<sup>21</sup>. » Ce qui nous amène à nous intéresser aux véritables enjeux dont les questions de bioéthique ne sont peut-être pas le principal argument.

---

Marchetto MCN et al. A model for neural development and treatment of Rett syndrome using induced pluripotent stem cell. Cell, November 2010, vol. 143: 527-540.

Itzhaki I. et al. Modelling the long QT syndrome with induced pluripotent stem cells. Nature, 2011, 471 (7337): 225-9.

<sup>19</sup> Duval C. Les cellules souches embryonnaires en débat. Les Echos, 16 décembre 2010.

<sup>20</sup> Agence de la Biomédecine. Rapport annuel 2009. Disponible sur [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)

<sup>21</sup> Assemblée Nationale. Compte rendu de la commission spéciale chargée d'examiner le projet de loi relatif à la bioéthique. 12 janvier 2011, séance de 14h30.



### 1.3 Les intérêts économique-financiers

Dans le même compte-rendu de l'Assemblée nationale (12 janvier 2011), le Pr Testart déclare à la commission « pour ce qui est des conflits d'intérêts, monsieur Nesme, il est évident que lorsque des personnes ont monté des *start-up*, passé des contrats notamment avec des firmes, américaines en particulier, dans le but d'obtenir des brevets, elles ont un conflit d'intérêts lorsqu'elles viennent vous demander de développer ces technologies à échelle industrielle. Il faudrait expertiser ces conflits d'intérêts. À ma connaissance, ils ne l'ont pas été jusqu'à présent<sup>22</sup> ».

Ce commentaire renvoie au laboratoire ISTEM qui bénéficie à la fois de fonds publics de l'INSERM et de fonds privés majoritaires issus de l'Association Française pour les Myopathies (AFM). Il y a évidemment peu d'informations publiques relative à la nature des contrats passés entre ISTEM et ses partenaires industriels, ni sur le contenu, ni sur les montants, ni sur les débouchés commerciaux. Cependant, à la lecture des autorisations de l'ABM au professeur Pechanski (cf. annexe 2) ainsi que la liste des publications scientifiques de ses équipes (cf. annexe 3), on constate que les choix stratégiques d'ISTEM portent sur la recherche sur les CSEh. Comme l'indique les éléments figurant en annexe 3, ces projets sont réalisés sur plusieurs années et représentent sûrement des investissements non négligeables bien que ces informations ne soient pas publiques à l'exception de celles que l'on trouve dans la presse et qui sont donc communiquées sous le contrôle d'ISTEM. De fait, la loi de bioéthique de 2004 n'interdit pas vraiment la recherche sur les embryons en raison de la dérogation qui laisse finalement une grande liberté d'action aux projets (cf. supra). Par ailleurs à notre connaissance, 5 mois après l'audition du Pr Testart, il n'y a toujours pas eu d'expertise sur les conflits d'intérêts potentiels auquel il faisait référence.

Le Pr Pechanski a fait le choix de travailler sur les CSEh et déclare « il est primordial que la France se dote de moyens solides pour répondre aux challenges posés par la légalisation des recherches sur les cellules souches embryonnaires<sup>23</sup> ». ISTEM, à sa création en 2005 est un partenariat public-privé avec un financement hybride à hauteur de 50% en provenance de l'INSERM et 50% de l'AFM.

La question est de savoir si la loi de bioéthique a pour but de protéger quelques intérêts financiers ou si elle s'appuie sur des choix de santé publique ?

## Partie II. Les logiques financières dans la recherche sur les CSEh

Ce volet sera introduit par le cas de l'affaire Brüstle en Allemagne qui est traité par la Cour européenne de justice. Il est très instructif et montre très clairement la dichotomie des positions éthiques et commerciales à propos de l'embryon humain. Le second développement concerne l'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour les cellules embryonnaires, notamment comme outil de screening.

### 2.1 La Cour européenne de justice se positionne contre la brevetabilité des cellules souches embryonnaires

L'avis du procureur Yves Bot – développé ci-dessous - de la Cour européenne de justice est particulièrement éclairant, d'abord parce qu'il se positionne sur les aspects relatifs à la commercialisation des cellules souches embryonnaires, ensuite parce qu'il sort du cadre franco-français et apporte un

<sup>22</sup> Op. cit.

<sup>23</sup> Lemaigen J. ISTEM Casse le clivage public-privé. Biotech, Bf n°434 du 12 10 2009.

éclairage intéressant sur les positions d'autres pays européens que la cour de justice a pour vocation de représenter.

Le 10 mars 2011, la cour de Justice de l'Union Européenne a rendu public un avis de son procureur Yves Bot sur la brevetabilité et l'utilisation à des fins industrielles ou commerciales de l'embryon humain et des cellules souches embryonnaires humaines. Ses conclusions, fondées sur la directive 98/44 de l'Union Européenne<sup>24</sup>, sont en contradiction avec les arguments des partisans d'une libéralisation de la recherche sur l'embryon humain.

Au terme d'un document de 23 pages, dûment argumenté, le procureur Yves Bot préconise en effet qu' « *une invention doit être exclue de la brevetabilité lorsque la mise en œuvre du procédé technique soumis au brevet requiert, au préalable, soit la destruction d'embryons humains, soit leur utilisation comme matériau de départ, même si la description de ce procédé ne contient aucune référence à l'utilisation d'embryons humains* ». Ce faisant, l'avis propose une définition juridique de l'embryon humain, refuse toute utilisation commerciale ou industrielle de l'embryon et inclut dans la protection qui est due au corps humain les recherches sur les lignées de cellules souches embryonnaires.

Publié dans le cadre de l'affaire Oliver Brüstle contre Greenpeace, et demandé par le tribunal fédéral de justice allemande, l'avis du procureur Yves Bot est soumis à l'appréciation des 13 juges de la Cour de Justice de l'Union Européenne. Ceux-ci doivent rendre leur décision dans les mois à venir.

### **i. L'affaire Oliver Brüstle contre Greenpeace**

L'affaire concerne un brevet délivré en Allemagne en 1999 à Oliver Brüstle pour une méthode de conversion de cellules embryonnaires humaines en cellules nerveuses. Greenpeace avait alors introduit une action en justice, considérant que l'invention de M. Brüstle est exclue de la brevetabilité, en vertu de l'article 2 de la loi allemande relative aux brevets, dans sa version en vigueur au 28 février 2005, qui dispose qu' « *il n'est pas délivré de brevet pour des inventions dont l'exploitation commerciale serait contraire à l'ordre public ou aux bonnes mœurs et que, notamment, il n'est pas délivré de brevet pour les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles et commerciales* », conformément à la directive 98/44 de l'UE qui prévoit que :

- Article 5, paragraphe 1 : « *le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments [...] ne peuvent constituer des inventions brevetables* » ;
- Article 6, paragraphe 1 : « *les inventions dont l'exploitation commerciale serait contraire à l'ordre public et aux bonnes mœurs sont exclues de la brevetabilité, l'exploitation ne pouvant être considérée comme telle du seul fait qu'elle est interdite par une disposition légale ou réglementaire* ». Sont également exclues de la brevetabilité dans ce paragraphe « *les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales* ».

Le tribunal fédéral des brevets a constaté la nullité du brevet de M. Brüstle, jugé en violation avec la directive pré-citée. Celui-ci a fait appel de ce jugement devant la juridiction de renvoi, laquelle a demandé à la Cour de Justice Européenne d'interpréter certaines dispositions de la directive 98/44. Il lui a posé trois questions préjudicielles :

<sup>24</sup> Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques disponible sur : [http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga\\_doc?smartapi!celexplus!prod!DocNumber&lg=fr&type\\_doc=Directive&an\\_doc=1998&nu\\_doc=44](http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!DocNumber&lg=fr&type_doc=Directive&an_doc=1998&nu_doc=44)

- 1- **Que convient-il d'entendre par « *embryons humains* »** (au sens de l'article 6, §2 de la directive)? Cette notion s'entend-elle dès la fécondation de l'ovule ou selon d'autres conditions, comme un stade de développement déterminé. Doit-on les prendre en compte ? Doit-on considérer comme embryons des ovules humains non fécondés dans lesquels on a implanté le noyau d'une cellule humaine mature (clonage) ? des ovules humains qui par voie de parthénogenèse ont été induits à se diviser et à se développer ? des cellules souches obtenues à partir d'embryons humains au stade de blastocyste ?
- 2- **Que convient-il d'entendre par « *utilisations d'embryons humains à des fins industrielles et commerciales* »** (au sens de l'article 6, §1 de la directive) ? Cela inclut-il l'utilisation à des fins de recherche scientifique ?
- 3- **Un enseignement technique est-il exclu de la brevetabilité** (au sens de l'article 6, §2 de la directive) « *dans le cas où l'utilisation d'embryons humains ne fait pas partie de l'enseignement technique revendiqué par le brevet mais à la condition nécessaire de sa mise en œuvre* » que ce soit parce que le brevet porte sur un produit dont la production requiert la destruction préalable d'embryons humains ; ou parce que le brevet porte sur un procédé pour lequel un tel produit est nécessaire.

ii. **Les conclusions du procureur Yves Bot**

Le procureur rappelle que ces conclusions concernent la brevetabilité – c'est à-dire la mise sur le marché – d'inventions réalisées sur ou à partir d'embryons et non la recherche en tant que telle que les Etats membres sont libres d'autoriser dans des conditions encadrées. En ce qui concerne la brevetabilité, ou l'utilisation commerciale ou industrielle d'embryons, les Etats doivent se soumettre à la directive 98/44 dans la mesure où l'Union Européenne « *n'est pas qu'un marché à réguler, mais [elle] a aussi des valeurs à exprimer* ». Il ressort de l'analyse de cette directive les points suivants :

- a. « *La notion d'embryon humain s'applique dès le stade de la fécondation aux cellules totipotentes initiales et à l'ensemble du processus de développement et de constitution du corps humain qui en découle. Il en est ainsi, notamment, du blastocyste.* » (n°119)
  - ⇒ Le procureur précise que la perspective de la directive 98/44 n'est pas de définir la vie, ni même le moment où un groupement de cellules devient objet de droit ou même sujet de droit mais de définir le corps humain et d'assurer sa protection : « *C'est bien, en effet, le 'corps humain aux différents stades de sa constitution et de son développement', dont elle réclame la protection quand elle le déclare expressément non brevetable* » (n°72). C'est à cet égard que la directive stipule que « *le droit des brevets doit s'exercer dans le respect des principes fondamentaux garantissant la dignité et l'intégrité de l'homme* » (n°76). Il s'agit donc de définir quel stade de l'évolution du corps humain doit être revêtu de la qualification juridique d'embryon.
  - ⇒ La science enseigne de manière universelle que dès la fécondation, l'évolution du corps humain commence par quelques cellules totipotentes. Parce que la caractéristique essentielle de ces cellules totipotentes est de pouvoir évoluer en un être humain complet, « *elles doivent, par conséquent, être juridiquement qualifiées d'embryons* » (n°85). « *Elles renferment en elles toute la capacité ultérieure de division puis de spécialisation qui va aboutir, en fin de compte, à la naissance d'un être humain.* » (n° 84)

- ⇒ Ne définir l'embryon qu'à partir de la nidation relève de considérations utilitaires<sup>25</sup>, de même qu'exclure de la qualification juridique d'embryon les situations de fécondation *in vitro* sans projet parental : « *une telle solution ouvrirait immédiatement la voie à la culture industrielle d'embryons destinés à produire des cellules souches embryonnaires* » (n°90).
  - ⇒ La qualification d'embryon s'applique également aux ovules non fécondés dans lesquels le noyau d'une cellule mature aura été implanté (clonage) et aux ovules non fécondés incités à se diviser par parthénogenèse dans la mesure où « *des cellules totipotentes seraient obtenues par ces voies* » (n°91).
- b. « **Une invention doit être exclue de la brevetabilité lorsque la mise en œuvre du procédé technique soumis au brevet requiert, au préalable, soit la destruction d'embryons humains, soit leur utilisation comme matériau de départ, même si la description de ce procédé ne contient aucune référence à l'utilisation d'embryons humains.** » (n°119)
- ⇒ Le procureur fait remarquer que le problème ne s'arrête pas là : les cellules souches embryonnaires employées par M. Brüstle ne sont en effet pas des cellules souches totipotentes, mais des cellules de blastocyste. Par ce dernier terme, on entend un stade du développement du corps humain où les cellules ne sont plus totipotentes, mais pluripotentes : elles peuvent se développer en toutes sortes de cellules pour constituer petit à petit certains organes du corps humain mais ne peuvent évoluer séparément vers un être humain. Faut-il donc exclure de la brevetabilité les cellules pluripotentes du blastocyste ? Celui-ci doit-il se voir attribuer le qualificatif juridique d'embryon humain ? Cette question renvoie à celle de savoir s'il serait possible de faire une utilisation industrielle et commerciale de lignées de cellules souches embryonnaires.
  - ⇒ S'appuyant sur les connaissances scientifiques actuelles, Yves Bot répond que **le blastocyste est bien un embryon et jouit de la même protection juridique que les cellules souches totipotentes** : « *Il serait sinon paradoxal de refuser la qualification juridique d'embryon au blastocyste, produit de la croissance normale des cellules du départ qui, elles, en sont revêtues. Cela reviendrait à diminuer la protection du corps humain à un stade plus avancé de son évolution* » (n°95). Il note pourtant **qu'une cellule de blastocyste prise séparément ne peut être considérée comme embryon** dans la mesure où elle n'est que pluripotente.
  - ⇒ **Pourtant, les inventions portant sur des cellules souches pluripotentes ne peuvent être brevetables** « *que si leur obtention ne se fait pas au détriment d'un embryon, qu'il s'agisse de sa destruction ou de son altération* » (n°109). « *En effet, les cellules sont prélevées sur l'embryon humain au stade du blastocyste et elles impliquent forcément la destruction de l'embryon humain. Donner une application industrielle à une invention utilisant des cellules souches embryonnaires reviendrait à utiliser les embryons humains comme un banal matériau de départ. Une telle invention instrumentaliserait le corps humain aux premiers stades de son développement.* » (n°110)
- c. « **L'exception à l'interdiction de brevetabilité des utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales concerne les seules inventions ayant un objectif thérapeutique ou de diagnostic qui s'appliquent à l'embryon humain et lui sont utiles.** » (n°119)

<sup>25</sup> Les britanniques définissent même l'existence d'un préembryon jusqu'à 14 jours d'existence.

**d. Le procureur définit enfin ce qu'il faut entendre par « utilisation de l'embryon à des fins industrielles ou commerciales ».**

⇒ « L'utilisation à des fins industrielles ou commerciales suppose une **production à grande échelle**, en tout cas sans commune mesure avec, par exemple, le nombre d'interventions pratiquées ou qui pourraient être pratiquées in utero sur un embryon pour corriger une malformation et améliorer ses chances de vie.

114. L'exploitation industrielle et commerciale supposerait, par exemple, des **cultures de cellules destinées à des laboratoires pharmaceutiques** à des fins de fabrication de médicaments. Plus la technique permettrait de traiter de cas, plus la production de cellules devrait être importante et supposerait donc le recours à un nombre proportionnel d'embryons qui ne seraient, dès lors, créés que pour être détruits quelques jours plus tard. »

En réaction à cette position, des chercheurs européens ont publié une lettre ouverte jeudi 28 avril dans la revue Nature, tous responsables de programmes de recherche sur les cellules souches dont le Pr Pechanski. « Ils mettent en garde contre une interdiction de brevetage de procédés thérapeutiques impliquant l'utilisation de cellules souches embryonnaires humaines... s'il (l'avocat général Yves Bot) était entendu par la Cour, plaident les chercheurs, l'industrie pharmaceutique, privée de protection intellectuelle, risquerait de se retirer d'Europe pour développer ces techniques<sup>26</sup> ».

L'analyse de cet épisode est particulièrement éclairante sur les enjeux commerciaux à plusieurs titres :

- Le procureur Yves Bot aborde la question des conflits d'intérêts sur la recherche sur les CSEh à travers la question des brevets, il explique les enjeux et prend position au regard des lois en vigueur. Le législateur français dans sa démarche de révision de loi de bioéthique n'aborde pas ces sujets et évite la controverse en évitant simplement d'aborder ces questions.
- On constate dans cette lettre ouverte que c'est un petit groupe de chercheurs qui se positionne pour défendre les intérêts sur la brevetabilité. Cette position sur les intérêts commerciaux peut paraître surprenante, voire paradoxale. Il serait intéressant d'analyser les liens de ces chercheurs avec l'industrie pharmaceutique. Quand à l'industrie pharmaceutique, ne se garderait-elle pas de se positionner et ne préférerait-elle pas mettre en avant des chercheurs qui ne seraient pas soupçonnés de vouloir faire des profits et qui apporteraient en plus une crédibilité scientifique que tout non spécialiste se garderait bien de contester ?
- A l'argument d'une position éthique développée et défendue par l'avocat général Yves Bot, ce petit groupe de chercheurs répond par un argument commercial en brandissant la menace de la délocalisation de l'industrie pharmaceutique. En même temps que la publication dans Nature, précisément le 29 avril, une cour d'appel américaine autorise la poursuite du financement public sur les cellules souches. Aux USA, le financement par des fonds fédéraux de la recherche sur les cellules souches embryonnaires avait été à nouveau relancé par Barack Obama dès mars 2009 après huit ans d'interdiction par son prédécesseur Georges Bush<sup>27</sup>. Il est évident que le débat en Europe est aussi lié à cette décision américaine, cela montre également qu'il ne s'agit plus ici de questions éthiques mais de parts de marché potentielles.

<sup>26</sup> Dépêche AFP publiée dans le Monde du 30 avril 2011.

<sup>27</sup> Dépêche AFP publiée dans le Figaro le 29 avril 2011.

Mais comme précédemment énoncé (cf. partie 2), les découvertes sur les CSEh depuis 20 ans ne sont vraiment pas pertinentes en matière d'applications thérapeutiques au contraire des recherches sur les iPS qui s'annoncent prometteuses au regard des avancées publiées depuis 2007-2008.

En revanche, il est compréhensible que les programmes européens qui se sont lancés depuis plusieurs années sur la recherche sur les CSEh ne souhaitent pas voir leur travail remis en cause par une loi européenne. C'est d'autant plus vrai pour les laboratoires qui ont des débouchés commerciaux sur les CSEh même s'ils n'ont pas de débouchés thérapeutiques directs.

### 2.2 Position & intérêts des « grandes pharmas » dans la recherche sur les CSEh

#### En France

La grande industrie pharmaceutique est à la fois intéressée par les outils que peuvent lui fournir les recherches sur les CSEh et probablement profondément embarrassée par les positions éthiques liées à ces recherches. Elle est consciente que détruire des cellules souches embryonnaires pour effectuer des recherches même à visée thérapeutique ne plaira pas à une partie de la population et donc de ses consommateurs.

Ces entreprises savent combien il est difficile de construire une image et comment elle peut chuter en l'espace de quelques jours. Certaines d'entre elles en ont fait l'expérience avec l'affaire des brevets sur les antirétroviraux nécessaires à la lutte contre le VIH/sida dans les Pays en Développement. Alors que ce sont les pays les plus pauvres et donc les moins solvables, ils comptent 95% de la population mondiale porteuse du VIH<sup>28</sup>... qui faute de moyens financiers n'a pas les moyens de payer les ARV produits par les laboratoires pharmaceutiques qui refusent d'octroyer des licences obligatoires<sup>29</sup>. Cette guerre des brevets dure depuis plus de 10 ans.

Plus récemment et en France, l'affaire du Médiateur mets les laboratoires Servier dans une situation extrêmement délicate, certains députés ayant proposé de nationaliser le laboratoire, d'autres de définir la participation financière du laboratoire à l'indemnisation des victimes<sup>30</sup>.

Ainsi, en France le LEEM<sup>31</sup> et les grandes entreprises du médicament ne s'exposent pas, cela ne signifie pas qu'elles n'ont pas d'intérêt pour les recherches sur les cellules souches embryonnaires comme l'indique Annick Schwebig, vice présidente du comité Biotech du LEEM au cours d'une rencontre organisée par le LEEM sur la recherche en thérapie cellulaire : *« Toutes les voies de recherche sur les cellules souches doivent être explorées car elles sont complémentaires. Ainsi, les travaux sur les iPS n'ont pu aboutir que grâce aux recherches sur les cellules souches embryonnaires qui restent indispensables. Les recherches, en général académiques, visant à découvrir et optimiser des protocoles de reprogrammation, d'amplification et de différenciation des cellules souches doivent être fortement soutenues. C'est ainsi que les industriels du médicament s'engagent aux côtés des chercheurs pour une révision de la législation sur la recherche sur les cellules embryonnaires. C'est un domaine dans lequel nous avons une bonne compétence. Les équipes*

<sup>28</sup> UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. Genève, 2010

<sup>29</sup> On parle de licence obligatoire lorsque les pouvoirs publics autorisent un tiers à fabriquer le produit breveté ou à utiliser le procédé breveté sans le consentement du titulaire du brevet. C'est l'une des flexibilités que prévoit l'Accord de l'Organisation Mondiale du Commerce sur les ADPIC (aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce) en matière de protection par brevet.

<sup>30</sup> Dépêche AFP. Médiateur : nationaliser Servier ? Le Figaro du 7 avril 2001.

<sup>31</sup> Les Entreprises du Médicament (France)

*françaises de recherche académique en thérapie cellulaire ont atteint une masse critique et acquis une visibilité internationale<sup>32</sup>.»*

La position du LEEM est donc très favorable à l'évolution de la loi de bioéthique vers un régime d'autorisation à la recherche sur les CSEh. Les actions pour se faire entendre, outre la rencontre du 30 novembre 2010, passent aussi par l'invitation des députés spécialistes de la question. Alain Claeys et Jean Sébastien Vialatte auteurs du rapport de l'OPECST sur la recherche sur les cellules souches étaient invités le 5 janvier 2011, en présence du Pr Marc Pechanski et de la présidence du LEEM sur le thème de la recherche sur les cellules souches (cf. annexe 4). Bien que ce petit déjeuner ait été annulé, peut-être parce cet événement pouvait être associé à une action de lobbying à la veille de la révision de loi bioéthique, la proximité entre certains députés et le LEEM pourrait amorcer un début de polémique, d'autant que ces mêmes députés sont aux commandes parlementaires sur ces sujets depuis plusieurs années.

On retrouve une concordance de position entre le LEEM et les auteurs du rapport de l'OPECST qui fait référence sur la recherche sur les cellules souches. Ce rapport est un plaidoyer en faveur de l'autorisation des recherches sur les cellules souches embryonnaires et les auteurs d'affirmer que « nous avons été entendus sur un point important à savoir toutes les instances consultées notamment les Académies, le Conseil d'Etat, la Mission d'information de l'Assemblée nationale et à quelques rares exceptions près l'ensemble des personnalités entendues se sont accordées pour demander la levée du moratoire de cinq ans sur la recherche sur les cellules souches embryonnaires. Ainsi la possibilité de conduire de telles recherches devrait être pérennisée en France, dès la révision de la loi de 2004<sup>33</sup>. » Ainsi les orientations du rapport sont claires sans s'attarder sur les « rares exceptions près » et leurs motivations.

### A l'étranger

Plusieurs partisans de la recherche sur les embryons affirment que ces recherches peuvent réduire les temps de développement de nouveaux médicaments pour les compagnies pharmaceutiques déclare James Battey, président d'une plateforme sur la recherche cellulaire du NIH<sup>34</sup>. En moyenne le développement d'un nouveau médicament pour les grandes pharmas prend 15 ans et coûte environ 650 millions de dollars<sup>35</sup>. Cela signifie qu'en utilisant les cellules souches embryonnaires pour tester de nouvelles molécules, l'industrie pharmaceutique réduirait ses coûts sur les essais en supprimant des étapes, notamment celles sur le modèle animal. Ces étapes coûtent très chers. On estime que pour l'industrie pharmaceutique dans son ensemble, les coûts des essais nécessaires à la modélisation d'une nouvelle molécule thérapeutique sont d'environ 8 milliards de dollars par an<sup>36</sup>. Michael Werner, responsable des politiques de l'Organisation des industries biotechnologiques, organisation qui regroupe les start-up biotechnologiques mais aussi des gros laboratoires comme Merck et GSK<sup>37</sup> déclare « vous voulez être sûrs des effets d'une molécule chimique avant de la donner à un patient, vous voulez réduire les essais sur le modèle animal et vous voulez réduire le temps nécessaire pour faire tout cela ».

Les américains ont beaucoup moins de difficultés à parler d'argent que les européens. De fait, l'industrie américaine ne se cache pas de l'utilité des cellules souches embryonnaires non pas pour développer des

<sup>32</sup> LEEM. La Thérapie cellulaire en questions. Les entreprises du Médicament, 30 novembre 2010.

<sup>33</sup> Claeys A, Vialatte JS. La recherche sur les cellules souches. Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques, juillet 2010.

<sup>34</sup> National Health Institute

<sup>35</sup> Munro N. Stem cells touted for drug research. National Journal, 4/2/2005.

<sup>36</sup> Munro N. Op. cit.

<sup>37</sup> Glaxo Smith Kline

solutions thérapeutiques mais pour réduire leurs coûts de fonctionnement (et donc augmenter leur marge bénéficiaire) dans la production de nouvelles molécules en utilisant les cellules d'embryon comme modèle humain, supprimant ainsi l'étape longue et coûteuse du modèle animal.

La même source indique une autre possibilité de profit avec les cellules souches embryonnaires particulièrement pour les entreprises qui vendent des équipements et/ou des modèles pour la recherche sur les médicaments car le marché des animaux de laboratoire est d'environ 1 milliard de \$ par an. Le marché des cellules embryonnaires va se substituer à celui des animaux... On peut ainsi mieux comprendre les intérêts des start-up en biotechnologie qui développent des modèles (de criblage cellulaires) destinés à la grande industrie pharmaceutique.

### Partie III : la loi de bioéthique et l'assistance médicale à la procréation (AMP)

Toujours sous l'angle de la santé publique et des approches économique financières, il est intéressant de faire une lecture analytique du volet AMP du projet de loi, notamment sur la question des embryons surnuméraires.

Alors que le texte était en préparation en 1<sup>ère</sup> lecture à l'Assemblée nationale en début d'année 2011, Olivier Jardé et Jean Sébastien Vialatte ont déposé un amendement voulant restreindre à trois le nombre d'ovocytes soumis à une Fécondation In Vitro (FIV). Jean Léonetti avait défendu cet amendement en commission mais les débats l'ont semble-t-il amené à proposer de créer le nombre strictement nécessaire à la réussite de la FIV. De plus, le texte de la Commission des affaires sociales du Sénat<sup>38</sup> précise dans l'article 19 que « la mise en œuvre de l'assistance médicale à la procréation privilégie, les pratiques et procédés qui permettent de limiter le nombre des embryons conservés ».

Dans les faits, la limitation du nombre d'embryons est laissée à l'avis du praticien et de la famille porteuse du projet parental. Par ailleurs, l'effectif d'ovocytes recueillis varient d'une femme à l'autre et ne sont pas maîtrisables. Une femme peut donner 1 seul ovocyte (ou même aucun : « ponction blanche ») comme elle peut en donner 30. Une fois obtenus les ovocytes sont utilisés pour la formation d'embryons. Le taux de réussite de cette opération est d'environ 50% en moyenne en termes d'embryons apparemment viables... les embryons non transférés in utero sont ensuite congelés. Ce procédé favorise de fait la création d'embryons surnuméraires notamment pour les femmes qui ont produit beaucoup d'ovocytes après stimulation ovarienne. En moyenne également, on produit plus d'embryons que nécessaire pour environ 50% des couples, ce qui conduit à la création importante d'embryons surnuméraires. La plupart de ces données sont disponibles notamment à partir des informations présentées sur le site de l'Agence de Biomédecine<sup>39</sup>.

#### 3.1 Limiter le nombre d'embryons surnuméraires ?

La limitation du nombre d'embryons surnuméraires peut avoir une légitimité éthique mais ce sont surtout d'arguments de santé publique dont il sera fait état dans ce chapitre. Plusieurs pays depuis de nombreuses années ont fait le choix, non pas de congeler systématiquement les embryons mais d'abord les ovocytes. Cela ne signifie pas que la congélation des embryons soit interdite mais par exemple en Italie elle s'applique uniquement sur décision médicale, ce n'est pas la règle mais l'exception lorsque pour des raisons médicales les ponctions d'ovocytes menacent la santé de la femme. De fait, si la congélation des embryons surnuméraires peut être jugée nécessaire et utile dans certains cas, elle n'en reste pas moins limitée.

La décongélation des ovocytes permet de créer des embryons « frais » uniquement nécessaires pour la réalisation d'une FIV, ces embryons ne sont pas plus fragiles que les embryons surnuméraires décongelés.

---

<sup>38</sup> Sénat. Projet de loi bioéthique. Texte de la commission des Affaires sociales N°389, première lecture, 2011

<sup>39</sup> [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)



Cette politique évite ainsi la surproduction d'embryons. Rienzi et al. ont montré à partir d'une étude prospective randomisée<sup>40</sup> que le pourcentage de qualité des embryons frais (à partir d'ovocytes congelés) à J-2 était de 52% contre 51,6% pour les embryons vitrifiés (et décongelés en vue d'une insémination), autant dire qu'il n'y a pas de différence significative.

On est donc en droit de se demander pourquoi la congélation des ovocytes n'est pas pratiquée en France. La vitrification peut changer les choses mais il manque une expertise indiscutable sur ces résultats. Si la vitrification des ovocytes permet de limiter le nombre d'embryons surnuméraires, pourquoi ces alternatives ne sont pas prises en compte dans le cadre de l'élaboration de la loi de bioéthique ? La vitrification des ovocytes pourrait réduire les anomalies embryonnaires mais peut-être ces résultats doivent-ils être confirmés par d'autres études ? Enfin, ce procédé induirait cependant de nouveaux effets pervers comme le commerce facilité des ovocytes à la grossesse après la ménopause en passant par la production d'embryons anonymes...

### 3.2 Recherche thérapeutique ou enjeux commerciaux ?

Ce débat créé un malaise pour une partie de la société – qu'il s'agisse d'humanistes, chrétiens, altermondialistes... toute personne qui considère qu'à travers cette nouvelle loi, on s'achemine vers la marchandisation de l'être humain - alors que le stock des embryons surnuméraires en France reste élevé et que la loi actuelle, comme le projet de loi texte<sup>41</sup> (art. 21) prévoient que le couple à l'origine de l'embryon peut consentir à ce que leurs embryons fassent l'objet d'une recherche (art. L. 2141-4 du code de la santé publique).

Le texte de loi autorise la recherche sur l'embryon et rappelle (art. 23) qu'un protocole de recherche conduit sur un embryon humain ou sur des cellules souches embryonnaires issues d'un embryon humain ne peut être autorisé que si « la recherche est susceptible de permettre des progrès médicaux majeurs » et s'« il est impossible, en l'état des connaissances scientifiques, de mener une recherche similaire sans recourir à des cellules souches embryonnaires ou à des embryons ».

Les couples qui donneront leur consentement à ce que leurs embryons soient utilisés pour la recherche croiront donc légitimement que cette recherche est susceptible de permettre des progrès médicaux majeurs et qu'il est impossible de mener une recherche similaire sans recourir à des embryons.

Les embryons seront-ils vraiment utilisés pour la recherche à des fins exclusivement thérapeutiques ? Peut-on considérer que la destruction de l'embryon pour effectuer des lignées cellulaires vendues aux grandes pharmas entre dans un processus thérapeutique ?

Enfin, les « dépositaires » des embryons sont-ils informés qu'outre les applications de recherche, les embryons représentent un matériau gratuit pour des applications industrielles et commerciales ? En d'autres termes, « les embryons surnuméraires » peuvent être mis à la disposition de procédés de recherche qui permettront à des entreprises de déposer des brevets avec lesquels ils sont amenés à faire des profits. Ce point pose un autre problème éthique que les australiens se sont posés en 2006 au moment de la révision de leur loi bioéthique en mettant notamment en avant la question des gains commerciaux sur la base d'un don altruiste tout en précisant qu'il y avait une contradiction dans les valeurs de la société australienne<sup>42</sup>.

### 3.3 L'absence d'une approche de santé publique dans les débats

<sup>40</sup> Rienzi L et al. Embryo development of fresh versus vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. Hum reprod, 2010 Jan, 25(1):66-73.

<sup>41</sup> Projet de loi envoyée par le Sénat à l'Assemblée Nationale en deuxième lecture.

<sup>42</sup> De lacey S. Embryo Research : is disclosing commercial intent enough ? Hum Reprod. 2006 jul; 21(7): 1662-7

La santé publique semble finalement peu prise en compte dans la préparation de cette loi et la production des embryons surnuméraires comme elle est actuellement pratiquée en France n'est pas toujours indispensable à la réalisation du projet parental comme explicité ci-dessous.

En France, le nombre d'ovocytes inséminés par FIV est laissé au libre arbitre de l'équipe pluridisciplinaire en accord avec le couple, ce qui permet de mieux adapter la prise en charge au cas par cas. Cependant, les FIV multiples<sup>43</sup> sont encore largement pratiquées en France, malgré la communauté internationale scientifique qui appelle à en limiter la pratique.

Une étude réalisée en France à partir de 58614 transferts de FIV pendant la période 1996-1999 et disponible sur le site de la FIVNAT<sup>44</sup>, les auteurs concluent qu'« il ne paraît logique de transférer 3 embryons seulement lorsque 3 sont obtenus ou éventuellement quand le nombre d'embryons surnuméraires est faible et leur qualité suffisamment mauvaise pour éliminer toute possibilité de congélation. Mais dans tous les autres cas le bénéfice du transfert de 3 embryons par rapport au transfert de 2 est marginal » soit un taux de réussite de grossesse d'environ 28% pour le transfert de 2 embryons contre 27% avec 4 embryons.

Mais dès 2007, des spécialistes internationaux de l'AMP affirment que le transfert d'un seul embryon par FIV pourrait devenir la norme internationale<sup>45</sup>, notamment à partir des expériences belges et des pays nordiques. La Suède opère 70% de ses FIV avec un seul embryon et le taux d'accouchement est constant à environ 30%<sup>46</sup>, soit au-dessus de celui présenté ci-dessus en France. L'auteur rajoute qu'en conséquence on observe une réduction du risque de prématurité, de morbidité infantile et de mortalité périnatale. Cependant au-delà de 37 ans, la sélection des patientes devient plus compliquée et les résultats ne sont plus aussi probants.

Autre choix de santé publique dans un contexte français où le déficit de l'assurance maladie est une préoccupation majeure et récurrente, on sait que le coût d'une FIV incluant les 2 phases de la stimulation et de la grossesse (incluant le transfert des embryons congelés) est d'environ 15 000€ par cas, soit environ 300 millions d'euros par an<sup>47</sup> avec les deux phases. Ce coût est élevé et il augmente avec le nombre d'embryons transférés par FIV. Une étude serait nécessaire pour approfondir les différenciations de coûts selon les stratégies mises en œuvre.

Au Canada, une étude montre qu'en passant d'un transfert de 2 embryons à celui d'un seul pour les FIV, on éviterait les grossesses multiples (17% des naissances), on réduirait le nombre de jours d'hospitalisation et on préviendrait le décès d'environ 30 à 40 enfants ainsi que d'autres nombreuses complications (hémorragies intracrâniennes, opérations de rétine...). Les auteurs concluent que le passage au transfert d'un seul embryon bénéficierait aux bébés comme aux couples infertiles<sup>48</sup>. Une autre étude<sup>49</sup> montre qu'il n'y a pas de différence sur le taux de naissance vivante pour le transfert d'un seul embryon (37,4%) versus deux embryons (36,6%) avec par contre une forte réduction du jumelage (respectivement 0% contre 30,8%)

<sup>43</sup> Insémination de plusieurs embryons pour une même FIV, soit au moins deux embryons.

<sup>44</sup> L'association FIVNAT gère les statistiques de l'AMP en France, l'étude est disponible sur : <http://fivnat.fr/pagesperso-orange.fr/etgptransfert.htm>

<sup>45</sup> Adamson G, Lancaster P, De Mouzon J. 2000 ICMART World collaborative report on in Vitro Fertilization. Fertility and sterility 84, S107.

<sup>46</sup> Nygren KG. Single embryo transfer: the role of natural cycle/minimal stimulation IVF in the future. Reprod Biomed Online, 2007 May ; 14(5) : 626-7.

<sup>47</sup> De Mouzon et al. In vitro fertilization in France: economic aspects and influence of the gonadotropin choice (urinary vs recombinant) on cost. Gynecol Obstet Fertility, 2004 Jun, 32(6): 508-18.

<sup>48</sup> Janvier A, et al. The epidemic of multiple gestations and neonatal intensive care unit use: the cost of irresponsibility. Journal of Pediatrics. J Pediatr, 2011 Apr 9.

<sup>49</sup> Gerris et al. A real life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two embryo transfer in first IVF/ICSI cycles. Hum Reprod 2004; 19: 917-23.

et d'un coût additionnel d'environ 4000€ pour chaque transfert de deux embryons au lieu d'un seul. Ce surcoût de 4000€ est confirmé dans une autre étude publiée en 2006<sup>50</sup>.

Ces études montrent clairement que les pratiques de FIV impliquant plus d'un embryon à la fois sont la cause d'un coût humain, émotionnel et financier qui n'est pas acceptable. Annie Janvier et al. de conclure que les gouvernements doivent prendre leur responsabilité pour stopper l'actuelle épidémie d'accouchements multiples iatrogènes<sup>51</sup>.

D'autres techniques existent. Sans se substituer totalement aux FIV, elles offrent cependant des résultats cliniques parfois plus intéressants que les techniques classiques d'AMP. Il s'agit de la procréation naturelle médicalement assistée (Naprotechnologie<sup>52</sup>) qui est une méthode scientifique et multidimensionnelle de recherche sur les pathologies gynécologiques et de la reproduction. C'est une médecine médicale et chirurgicale restauratrice de la fertilité naturelle. L'examen clinique est très précis pour diagnostiquer les causes de l'infertilité (saignements anormaux, glaire cervicale insuffisante, déficiences hormonales généralement non détectées dans les examens courants). La méthode convient à pratiquement tous les types d'hypofertilité et de fausse couche : endométriose, ovaires polykystiques, facteurs d'adhérence pelvienne, trompes de Fallope bloquées, taux de progestérone insuffisant, absence d'ovulation, facteur masculin d'infertilité...

La méthode existe en Irlande depuis 1998, le taux de succès brut y est de 25,5% et le taux ajusté (si les couples continuaient le programme pendant les 24 mois requis) est de 52,8%<sup>53</sup>. Le taux de succès réel est donc compris entre ces deux chiffres.

Ces techniques impliquent la formation de personnel, des actes chirurgicaux...mais il n'y a pas vraiment de débouchés industriels. Il ne faut donc pas s'attendre à ce que ces approches soient portées par l'industrie pharmaceutique, par contre on peut attendre du législateur qu'il privilégie les intérêts du plus grand nombre en favorisant les techniques offrant le meilleur rapport coût/bénéfice. Il ne s'agit pas de tirer des conclusions mais d'inciter le législateur à regarder la problématique des questions de bioéthique dans un cadre plus large de santé publique. Et à se demander si la création d'embryons surnuméraires à l'échelle qui est proposée en France actuellement aura vraiment pour vocation de servir le traitement de l'infertilité. Les NaProTechnologies permettent par conséquent d'envisager de nouvelles approches qui limitent la création, la destruction ou l'abandon d'embryons et sont plus bénéfiques et moins risquées pour la femme (prélèvement d'ovocytes notamment) et l'enfant ?

### Conclusion

La préparation de cette nouvelle loi de bioéthique est soumise à une série de conflits d'intérêts d'ordre industriels et commerciaux qu'il est difficile de résoudre en raison du manque de consensus du législateur sur la définition de l'embryon. Une mauvaise définition ne peut conduire qu'à un ensemble d'incompréhensions et de positions qui, à défaut d'être explicites permettent d'y glisser des intérêts qui n'ont normalement pas lieu d'être dans ces débats.

La France a toujours opté pour une démarche visant à encadrer les questions éthiques en rapport avec les avancées de la science et de la médecine. On observe cependant un phénomène qui s'amplifie et consiste à se poser la question de l'intérêt de légiférer s'il est possible d'aller à l'étranger pour réaliser ce que l'on ne

---

<sup>50</sup> Kjelberg AT et al. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost effectiveness analysis. Hum Reprod 2006; 21: 210-6.

<sup>51</sup> Op. cit.

<sup>52</sup> Pour « Natural Procreative Technologie)

<sup>53</sup> Stanford JB, et al. Outcomes from treatment of infertility with natural procreative technology in an Irish general practice. J Am Board Fam Med. 2008 sep-oct, 21(5) : 375-84.

peut pas faire chez nous. Qu'il s'agisse de la question des mères porteuses en passant par celle de la recherche sur les embryons, il sera toujours possible de contourner les obstacles pour ceux qui le souhaitent. Mais il y a une différence majeure entre les décisions d'un individu ou d'une entreprise et celle du législateur.

La position la plus inacceptable serait de laisser l'industrie pharmaceutique orienter les politiques de santé publique. La position d'une entreprise est de faire du profit comme le rappelle l'affaire de l'anticancéreux Avastin mis en place par le laboratoire Roche.

Selon une récente étude du National Eye Institute aux USA, ce produit serait aussi efficace que le Lucentis fabriqué par sa société mère Novartis dans le traitement de la dégénérescence maculaire. Le premier traitement est vendu 40 fois moins cher que le second mais n'est pas vendu en France. Roche n'a pas intérêt à se précipiter pour déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'Avastin. Lucentis, commercialisé par Roche/Genentech aux Etats-Unis et par Novartis en Europe a généré 1.5 milliards de dollars pour chacun des deux groupes en 2010<sup>54</sup>. Remboursé par l'assurance maladie, il devrait encore coûter quelques centaines de millions d'euros en France s'il continuait à être prescrit à hauteur d'environ 250 000 injections par an pour un prix de vente de 1200€ par injection. En France, un million de personnes sont atteintes de DMLA<sup>55</sup> et ce chiffre devrait doubler d'ici 2030<sup>56</sup>.

---

<sup>54</sup> <http://www.pharmactua.com/2011/l%E2%80%99anticancereux-avastin-de-roche-aussi-efficace-que-lucentis-dans-la-degenerescence-maculaire-pour-un-cout-40-fois-moins-eleve-aux-etats-unis-selon-une-etude-federale-conduite-par-la-national/>

<sup>55</sup> Dégénérescence Maculaire liée à l'âge

<sup>56</sup> Szapiro-Manoukian N. Dégénérescence maculaire : vers de nouveaux traitements. Le Figaro du 8 mars 2010

**ANNEXE 1 : Avantages et inconvénients des différents types de cellules souches en fonction de leurs caractéristiques et possibilités d'utilisation**

AVANTAGES DES CELLULES SOUCHES	CELLULES SOUCHES NON-EMBRYONNAIRES					CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES ou FOETALES			
	Adultes	Ombilicales	Amniotique	iPS	Induites directes	Animales (CSE)	Embryonnaires humaines (CSEh)	Fœtales humaines	
<b>POTENTIEL &amp; QUALITES DES CELLULES</b>	Disponibilité des cellules en termes de quantité	+	++	++	+++		+++	+++	+
	Accès facile pour l'obtention des cellules	+++	+++	++	+++		+++		
	Variété cellulaire (ethnicité, cellules porteuses de pathologies diverses)	++	++	+	+++	+++		+	
	Capacité de multiplication et prolifération	+	++	+	+++		+++	+++	++
	Stabilité et permanence des lignées en culture		+	+	+++		+++	+++	++
	Propriétés anti-inflammatoires	+++	+						
	Propriétés immunosuppressives	+++	+						
	Compatibilité HLA en cas de greffes allogéniques	+	+	+					+
	Compatibilité HLA en cas de greffes autologues	+++	+++		+++	+++			
	Sécurité dans l'utilisation des cellules malgré le risque tumorigène lié à leur grande capacité proliférative	+++	+++	+++		+++			++
	Sécurité dans l'utilisation des cellules malgré le risque tumorigène lié à la technique d'obtention (ne concerne que la reprogrammation cellulaire)	Non concerné	Non concerné	Non concerné	+ <sup>57</sup>		Non concerné	Non concerné	Non concerné
<b>APPLICATIONS POUR L'HOMME</b>	Thérapie cellulaire réparatrice (blessures, brûlures, chirurgie)	+++	+++						
	Thérapie cellulaire en hématologie (recolonisation de la moelle osseuse, hémopathies, leucémies, cancers)	+++	+++						
	Thérapie cellulaire systémique (maladies auto-immunes, insuffisances rénales et hépatiques)	++	++						
	Médecine régénérative (maladies neurodégénératives, vieillissement, diabète)	+	+						
	Ingénierie tissulaire (prothèses, valves cardiaques)	++		+++					
	Pharmaceutique (modélisation et étude des pathologies, criblage de molécules, tests de toxicité)				+++			+++	
<b>ETHIQUE</b>	Absence de problème éthique lié à la destruction d'un embryon humain	+++	+++	+++	+++	+++			

Source : Anonyme. Informations sur la recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines. Document de travail interne, Fondation Lejeune, avril 2011

<sup>57</sup> Le risque tumorigène lié à la technique d'obtention des iPS a été résolu par l'utilisation d'une autre technique d'obtention de ces cellules qui n'utilise plus de vecteurs rétroviraux (à l'origine du risque) mais des vecteurs plasmidiques ou protéiniques. Cf. Références scientifiques en annexe.

**Annexe 2 : bilan des 5 années d'autorisation de recherche par l'ABM**

**2.3.2 Le bilan de 5 années d'autorisations de recherches**



**Protocoles de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires autorisés (45 projets valides à fin 2009 : 49 autorisations moins 4 retraits d'autorisation) – classés par ordre alphabétique de titulaire de l'autorisation**

Équipe de recherche	Date de l'autorisation	Titre du protocole de recherche	Date du contrôle
D. Aberdam INSERM U634 - Nice	11/07/2005	Maîtrise de la différenciation des CSEh en kératinocytes et maîtrise de la différenciation des CSEh en cellules de la limbe cornéale	24/04/2007
A. Aouacheria J.-F. Guérin IBCP - CNRS UMR 5086 - Lyon CHU Lyon - Bron	22/12/2008	Étude de la protéine de survie BCL2L10, un membre divergent de la famille BCL2, lors du développement embryonnaire précoce chez l'humain (embryon) <u>Rapport final remis le 04/03/2010</u>	
A.-L. Bennaceur INSERM U935 Hôp. P. Brousse - Villejuif	19/06/2006	1. Identification de CSH et de progéniteurs lymphoïdes à partir de la différenciation des CSEh 2. Caractérisation de la différenciation endothéliale à partir des CSEh <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 11/07/2007 : reprise de la direction des recherches de L. COULOMBEL par A.-L.	26/05/2008
A.-L. Bennaceur G. Tachdjian INSERM U935 Hôp. P. Brousse - Villejuif INSERM U782 Hôp. A. Béclière - Clamart	20/09/2006	Établissement de modèles d'études physiopathologiques des hémopathies malignes liées à des déséquilibres et instabilités génétiques constitutionnelles (embryon)	26/05/2008 18/06/2008
A.-L. Bennaceur A. Turhan INSERM U935 Hôp. P. Brousse - Villejuif INSERM U861 - Evry	20/06/2008	Dérivation et caractérisation de lignées de CSEh porteuses de mutation à l'origine de maladies monogéniques à visée de recherche (embryon)	
A.-L. Bennaceur A. Turhan INSERM U935 Hôp. P. Brousse - Villejuif INSERM U861 - Evry	09/02/2007	Caractérisation du potentiel hémangioblastique / hématopoïétique des CSEh à visée thérapeutique et établissement de modèle d'études de CS leucémiques	
A.-L. Bennaceur G. Tachdjian J.-Y. Picard INSERM U935 Hôp. P. Brousse - Villejuif INSERM U782 Hôp. A. Béclière - Clamart	28/01/2008	Différenciation des cellules germinales - Mise en place de l'information épigénétique (embryon-CSEh)	
J.-P. Bonnefont INSERM U781 Hôp. Necker - Paris	20/09/2006	Étude de l'impact des mutations de l'ADNmt sur la ségrégation de l'ADNmt et sur l'expression des gènes mitochondriaux chez les embryons humains atteints de mitochondriopathies (embryon)	
C. Coraux INSERM U903 - Reims	08/07/2005	Étude des potentialités des cellules épithéliales respiratoires issues de CSEh dans le traitement de la mucoviscidose <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 13/04/2007* : reprise de la direction des recherches de E. PUCHELLE par C. CORAUX	08/11/2007 19/12/2009
	24/10/2005	Étude des potentialités des cellules épithéliales respiratoires produites à partir de CSEh porteuses de la mutation caractérisant la mucoviscidose dans le traitement de cette maladie <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 13/04/2007* : reprise de la direction des recherches de E. PUCHELLE par C. CORAUX	

### Protocoles de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires autorisés (suite)

Équipe de recherche	Date de l'autorisation	Titre du protocole de recherche	Date du contrôle
M. Peschanski A. Perrier	10/07/2009	Recherche par criblage à haut débit de molécules chimiques activatrices de la neurogénèse endogène pour le traitement de la <b>maladie d'Alzheimer</b>	
M. Peschanski G. Baldeschi	19/08/2005	Modélisation <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> de la <b>généodermatose de Clouston</b> aux fins d'études physiopathologiques et thérapeutiques <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 11/07/2007** : déménagement du laboratoire I-Stem	01/06/2007 01/11/2009
M. Peschanski G. Piétu C. Martinat	19/08/2005	Étude des mécanismes impliqués dans la dystrophie myotonique de type 1 (ou <b>maladie de Steinert</b> ) et l'identification de composés permettant un intérêt thérapeutique potentiel pour cette maladie <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 11/07/2007** : déménagement du laboratoire I-Stem	01/06/2007
M. Peschanski G. Piétu C. Martinat	20/06/2008	Modélisation de la <b>dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH)</b> par l'utilisation de CSEh porteuses de la mutation	
M. Peschanski C. Monville	13/09/2005	Validation des méthodes d'obtention de cardiomyocytes à partir de CSEh et étude de leur potentiel thérapeutique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque liée à la <b>myopathie de Duchenne</b> <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 11/07/2007** : déménagement du laboratoire I-Stem	01/06/2007
M. Peschanski C. Monville	22/12/2008	Modélisation de l' <b>ataxie spinocérébelleuse</b> de type 7 par l'utilisation de CSEh porteuses de la mutation	
M. Peschanski INSERM U421 Laboratoire I-stem - Evry S. Viville IGBMC - Illkirch	19/06/2006	Dérivation et amplification de lignées de CSEh porteuses de mutation à l'origine de maladies monogéniques (embryon) <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 25/02/2008 : demande de partenariat avec une nouvelle équipe	23/04/2008
O. Pourquié M. Knockaert IGMBC - Illkirch	18/12/2009	Différenciation des cellules ES humaines en muscle squelettique pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne	
M. Pucéat INSERM U861 Laboratoire I-stem - Evry	08/07/2005	Mécanismes génétiques de la spécification cardiaque des CSEh : une recherche prospective de traitements des pathologies ischémiques et génétiques cardiaques <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 09/02/2007 : transfert des recherches vers l'unité INSERM U861 (laboratoire I-Stem, Evry) <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 11/07/2007 : déménagement du laboratoire I-Stem <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 20/03/2009 : déménagement du laboratoire	01/06/2007 11/09/2009
C. Rougeulle A.-L. Bennaceur CNRS UMR Université Paris Diderot - Paris Inserm U935 Hôp. P. Brousse - Villejuif	22/12/2008	Contrôle et stabilité des régulations épigénétiques dans les cellules ES humaines : étude de l'inactivation du chromosome X	
P. Savatier INSERM U846 - Bron	22/03/2005	Identification des gènes impliqués dans le contrôle de l'autorenouveaulement des CSEh et différenciation des CSEh en neurones dopaminergiques	14/06/2007 24/06/2009
	13/04/2007	Dérivation et caractérisation de lignées de CSEh (embryon)	
	10/01/2008	Criblage fonctionnel d'aptamères peptidiques stimulant l'autorenouveaulement des CSEh.	
W. Vainchenker INSERM U790 Institut G. Roussy - Villejuif	21/03/2005	Identification des gènes impliqués dans le contrôle de l'autorenouveaulement des CSEh ainsi que la différenciation hématopoïétique et la différenciation cardiaque des CSEh <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 09/02/2007 : transfert d'une partie des recherches sur le site de l'unité INSERM U602 (hôp. Paul Brousse, Villejuif) <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 10/01/2008 : restriction du domaine de la recherche (modélisation <i>in vivo</i> d'hémopathies malignes à partir de CSEh)	27/09/2007
A. Weber INSERM U804- Kremlin-Bicêtre	11/07/2005	Étude des mécanismes intervenant dans la différenciation des CSEh en hépatoblastes et identification des gènes impliqués dans cette différenciation	28/03/2007 07/12/2009

\* décision unique pour les deux protocoles repris par C. Coraux

\*\* décision unique pour les cinq protocoles impactés par le déménagement du laboratoire I-Stem



### Protocoles de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires autorisés (suite)

Équipe de recherche	Date de l'autorisation	Titre du protocole de recherche	Date du contrôle
J. de Vos S. Hamamah CHU Montpellier	08/07/2005	Étude des modifications du transcriptome des CSEh au cours de leur différenciation précoce en précurseurs cardiomyocytaires, précurseurs neuronaux et précurseurs hépatopancréatiques	18/12/2006 02/07/2008
	13/07/2006	Dérivation de nouvelles lignées de CSEh et étude des déterminants de leur pluripotence (embryon)	18/12/2006 02/07/2008
L. Douay UPRES EA 1638 Université P. et M. Curie - Paris	10/01/2006	Maîtrise de la différenciation des CSEh en cellules souches hémangioblastiques et étude de leurs potentialités thérapeutiques dans le cadre de greffes et à des fins transfusionnelles	24/10/2008 14/11/2008
S. Garcia Institut Pasteur - Paris	19/06/2006	Établissement de modèles animaux chimériques Hommes/souris : application à l'étude de l'infection par le VIH	10/10/2008
Généthon - Evry O. Merten	14/08/2007	Culture de cellules, développement de bioprocédés en bioréacteur, développement et optimisation des conditions de culture des CSEh en vue de leur amplification	
Sté GenoSafe, Evry M. Audit	20/06/2008	Mise au point de tests de contrôle de qualité sur les cellules souches embryonnaires humaines	
R. Gherardi INSERM UMR955 - Créteil	03/07/2006	Différenciation standardisée <i>in vitro</i> des CSEh en cellules myogéniques et validation <i>in vivo</i> de leur potentiel thérapeutique <u>Rapport final remis le 04/03/2010</u>	04/05/2009
P. Gressens INSERM U676 Hôp. Robert Debré Paris	22/12/2008	Différenciation neurale de CSEh et approches de thérapie cellulaire de modèles murins de lésions cérébrales	
J. Larghero Hôp. Saint-Louis - Paris	13/07/2006	Spécification cardiaque des CSEh : vers une thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque	
A. Lefebvre J-F. Guérin INSERM U846 - Bron	20/06/2008	Caractéristiques épigénétiques de l'embryon humain préimplantatoire : analyse du profil de méthylation de gènes soumis à empreinte parentale (embryon) <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 21/11/2009 : Reprogrammation épigénétique dans l'embryon humain préimplantatoire : analyse du profil de méthylation de Nanog et Oct 4 (embryon)	
S. Lehmann CNRS UPR 1142 - Montpellier	08/07/2005	À travers une approche protéomique des CSEh, étude des mécanismes d'autorenouvellement et de différenciation de ces cellules	21/03/2008
J.-M. Lemaître INSERM U661 - Montpellier	15/06/2007	Étude de la reprogrammation des cellules sénescents vers la pluripotence	04/06/2009
Sté Mabgène - Alès P. Henno	13/07/2006	Maîtrise de la différenciation des CSEh en cardiomyocytes et étude de leur potentialité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque	01/07/2008
P. Maurel INSERM U632 - Montpellier	24/10/2005	Étude de la différenciation des CSEh en hépatocytes	21/02/2007 21/03/2008
M. Mechali CNRS UPR1142 - Montpellier	15/06/2007	Signatures des origines de réplication et compétence à la réplication des CSEh en autorenouvellement ou induites en différenciation	
B. Onteniente INSERM UMR 861 Evry	19/06/2006 prorogation de 6 mois le 18/12/2009	Potentiel thérapeutique des CSEh dans les lésions aiguës du système nerveux <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 15/06/2007 : changement de locaux.	03/09/2008
C. Patrat GH Cochin St-Vincent-de-Paul - Paris	11/07/2007	Étude de la dynamique des changements épigénétiques au cours du développement préimplantatoire de l'embryon humain en utilisant l'inactivation du chromosome X comme processus modèle (embryon)	
F. Pellestor S. Hamamah CHU Montpellier	11/07/2007	Régulation de la ségrégation chromosomique dans les ovocytes et les embryons préimplantatoires humains, et effet de l'âge maternel (embryon)	04/06/2009
M. Peschanski A. Perrier INSERM U861 Laboratoire I-stem - Evry	16/02/2005	Étude des potentialités de cellules neuronales obtenues à partir de CSEh dans le traitement de la maladie de Huntington <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 11/07/2007** : déménagement du laboratoire I-Stem	01/06/2007
M. Peschanski A. Perrier	10/01/2006	Étude des mécanismes physiopathologiques de la maladie de Huntington et identification de composés présentant un intérêt thérapeutique potentiel pour cette maladie <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation le 11/07/2007** : déménagement du laboratoire I-Stem	01/06/2007

### Annexe 3 : présentation et publications d'I-STEM<sup>58</sup>

#### **CENTRE D'ETUDES DES CELLULES SOUCHES - CECS**

Cette organisation fait partie de l'annuaire : Genopole, Medicen

#### **ACTIVITÉ**

---

Le Centre d'Etude des Cellules Souches (CECS) est une association régie par la Loi de 1901 qui a été créée par l'AFM, avec l'appui de Généthon, de façon à assurer le soutien administratif, financier et logistique à la recherche menée dans le laboratoire I-Stem. CECS a créé son propre laboratoire qui regroupe une trentaine d'ingénieurs et de personnels administratifs contractuels travaillant à I-Stem en collaboration avec les équipes Inserm.

L'institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (I-Stem) résulte de la combinaison de deux entités différentes, et indépendantes : une Unité Mixte de Recherche de l'INSERM et de l'Université d'Evry Val d'Essonne et le Centre d'Etude des Cellules Souches (CECS) lui-même soutenu par l'Association Française contre les Myopathies (AFM). I-Stem est l'un des trois laboratoires directement associés à l'AFM, les « bras armés » de l'Association. I-Stem bénéficie par ailleurs d'un fort soutien de Genopole, qui a inscrit son développement comme l'un des deux projets majeurs du site dans son plan stratégique 2005-2010.

L'Institut I-Stem articule trois activités différentes : un laboratoire de recherche biologique fondamentale, une plateforme de développement technologique et d'application, et un centre de ressources biologiques et technologiques. A chacun de ces grands types d'activités correspondent des cadres d'organisation, des modes de financement et des partenariats différents, qui seront mis en place progressivement et de façon coordonnée pour en assurer la complémentarité.

#### **DOMAINES D'APPLICATION**

---

- Génétique, thérapie génique, thérapie cellulaire
- Santé Humaine
- Système nerveux central

#### **TECHNOLOGIES UTILISÉES**

---

- Criblage de molécules haut débit
- Culture de tissus ou de cellules
- Thérapie cellulaire

#### **INFORMATIONS JURIDIQUES**

Statut : Association loi de 1901

#### **PUBLICATIONS**

---

---

<sup>58</sup> source : <http://www.biotechnologiefrance.org/fr/recherche/fiche.php?id=2828>

Human embryonic stem cells reveal recurrent genomic instability at 20q11.21 (Nature Biotechnology [Published online: 23 November 2008 | doi:10.1038/nbt.1509])

An in vitro beating heart model for long term assessment of experimental therapeutics. (Cardiovasc Res. 2008 Nov 3. [Epub ahead of print])

Striatal progenitors derived from human ES cells mature into DARPP32 neurons in vitro and in quinolinic acid-lesioned rats. (PNAS. 2008 Oct 28;105(43):16707-12. Epub 2008 Oct 15)

Improvement of Culture Conditions of Human Embryoid Bodies Using a Controlled Perfused and Dialyzed Bioreactor System. (Tissue Eng Part C Methods. 2008 Aug 18. [Epub ahead of print] )

Cardiac commitment of primate embryonic stem cells. (Nat Protoc. 2008;3(9):1381-7.)

Protocols for cardiac differentiation of embryonic stem cells. (Methods. 2008 Jun;45(2):168-71. Epub 2008 May 29.)

Pharmacological approaches to regenerative strategies for the treatment of cardiovascular diseases. (Curr Opin Pharmacol. 2008 Apr;8(2):189-92. Epub 2008 Jan 28.)

Differentiation in vivo of Cardiac Committed Human Embryonic Stem Cells in Post-myocardial Infarcted Rats. (Stem Cells. 2007 Sep;25(9):2200-5. Epub 2007 May 31.)

Notch promotes neural lineage entry by pluripotent embryonic stem cells. (PLoS Biol. 2006 May ;4 (5) : e121. Epub 2006 Apr 11.)

Neural stem cells, neurons, and glia. (Methods Enzymol. 2006;418:151-69.)

### INFORMATIONS SUR CETTE FICHE

---

fiche créée le 18/08/2009 - validée le 18/08/2009

mise à jour le 07/03/2011

**Annexe 4 : Lettre d'invitation envoyée aux députés pour un petit-déjeuner débat organisé par le LEEM sur « La recherche sur les cellules souches : du patient aux enjeux industriels ? » le 5 janvier 2011**



Le Directeur Général

Paris, le 5 janvier 2011

Objet : Invitation petit-déjeuner débat du Cercle de Réflexion Santé

Monsieur le Député,

Le **cercle de réflexion santé**, créé en 2007 sous l'égide du Président du Leem Christian LAJOUX, organise son douzième petit-déjeuner débat le

**Mercredi 2 Février 2011 à 8h15 précises**  
**A La Maison de l'Amérique Latine**  
**217 boulevard Saint-Germain, Paris 7<sup>e</sup>**

sur le thème

**« Recherche sur les cellules souches : du patient aux enjeux industriels ? »**

Dans la perspective de la discussion du projet de loi relatif à la bioéthique, cette rencontre vise à exposer de façon claire et concrète les multiples enjeux de la recherche sur les cellules souches embryonnaires et à en débattre ensemble.

Nous serions très honorés de votre présence.

Muriel Carroll, Directeur des Affaires Publiques du Leem (06.07.18.00.03), se tient à votre entière disposition pour vous apporter toutes les informations complémentaires que vous jugeriez utiles.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Député, à l'assurance de nos sentiments les meilleurs.



Philippe LAMOUREUX

*P.J. : Invitation & coupon-réponse*

La recherche avance, la vie progresse



[ecosan.consulting@gmail.com](mailto:ecosan.consulting@gmail.com)