

Comité Consultatif de Bioéthique

Avis n°24 du 13 octobre 2003 relatif aux cellules souches humaines et au clonage thérapeutique

*Demande d'avis en date du 11 mai 2001,
d'A. De Decker, Président du Sénat,
relative à l'aspect éthique et juridique de plusieurs questions concernant la recherche sur les
embryons in vitro et la protection de ces embryons*

CONTENU DE L'AVIS

Saisine du Comité

Introduction générale

Chapitre I^{er}. Données scientifiques actuelles - situation au 13 octobre 2003 - et perspectives

1. Eléments biologiques fondamentaux

1.1. Cellules souches

1.2. Origine des cellules souches

1.2.1. Les cellules souches adultes

1.2.2. Les cellules souches foetales

1.2.3. Les cellules souches embryonnaires

1.3. Le clonage thérapeutique

2. Les espoirs suscités par les cellules souches et le clonage thérapeutique

3. Bilan provisoire des risques et bénéfices du transfert nucléaire en vue d'obtenir des cellules souches, dit clonage thérapeutique

Chapitre II. L'encadrement juridique actuel au niveau national et au niveau européen

1. De la Recherche sur embryons *in vitro* et cellules souches

1.1. Au niveau national

*1.1.1. La loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons humains *in vitro**

1.1.2. La loi du 13 juin 1986 sur le prélèvement et la transplantation d'organes

1.1.3. L'A.R. du 15 avril 1988 relatif aux banques de tissus et du prélèvement, [...] et de la délivrance de tissus

1.1.4. L'A.R. du 23 décembre 2002 relatif au prélèvement, [...], de tissus d'origine humaine ainsi qu'aux banques de tissus d'origine humaine

1.1.5. La loi du 5 juillet 1994 relative au sang

1.1.6. L'avis n°11 du 20 décembre 1999 du Comité consultatif

1.2. Au niveau européen

1.2.1. Etat de la situation

1.2.2. Le clonage thérapeutique

2. De la brevetabilité du « vivant »

2.1. La Directive 98/44/CE du 6 juillet 1998

2.2. Avis n°16 du Groupe Européen d'Ethique (GEE) des Sciences et des Nouvelles Technologies auprès de la Commission Européenne

2.2.1. Critères auxquels doit répondre un brevet

2.2.2. Objet des brevets

2.2.3. Champ d'application d'un brevet

Chapitre III. Discussion éthique

1. Discussion éthique à propos de l'origine des cellules souches

- 1.1. *Cellules souches adultes***
- 1.2. *Cellules souches fœtales et sang de cordon***
- 1.3. *Cellules souches embryonnaires***
- 1.4. *Remarques générales***

2. La brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches humaines

- 2.1. *Brevetabilité des cellules souches – Etat de la situation***
- 2.2. *Dilemme éthique de fond posé par l'assimilation des cellules souches humaines à une matière première (commodifying stem cells)***
 - 2.2.1. *Le risque de conflits d'intérêts***
 - 2.2.2. *Organisation et financement de la recherche***
 - 2.2.3. *Encadrement légal – Droit de l'individu – Retombées économiques***
 - 2.2.4. *Exemption du droit des brevets et recherche académique***
 - 2.2.5. *La brevetabilité et le dilemme du financement public/privé de la recherche biomédicale***

3. L'allocation équitable des ressources

4. La commercialisation des ovocytes

5. Les droits des donneurs

- 5.1. *La protection du donneur de cellules souches***
- 5.2. *La protection des donneuses d'ovocytes***

6. La pratique du secret en recherche biomédicale

7. Clonage thérapeutique : porte ouverte au clonage reproductif ?

Chapitre IV. Conclusions et Recommandations

Saisine du Comité

La question posée par le Sénat est la suivante.

« [...] Vu les diverses propositions de loi pendantes au Sénat, concernant la recherche sur ou la protection des embryons *in vitro* ;

Vu l'enjeu important sur le plan social et éthique de la prise de décision politique en ce qui concerne la recherche scientifique, les possibilités d'application de la bio-technologie et ses implications en matière de protection de l'embryon ;

Vu l'article 18 de la Convention du Conseil de l'Europe en ce qui concerne les droits de l'homme et la biomédecine ; [...]

Les soussignés demandent au Comité consultatif de Bioéthique de rendre un avis, dans le délai déterminé dans l'Accord de coopération précité, à la lumière des propositions de loi précitées sur :

- la notion d'embryon et de pré-embryon ;*
- la notion de recherche au sens de l'article 18 de la Convention précitée ;*
- la notion de protection adéquate de l'embryon et du pré-embryon ;*
- les implications et les risques liés aux possibilités d'application de la biotechnologie moderne à l'égard de l'embryon humain ;*
- les implications et les modalités de la recherche scientifique sur l'embryon humain ;*

Plus précisément :

- l'acceptabilité des recherches en matière de thérapie génique somatique et de thérapie génique germinale ;
- la distinction entre la thérapie génique germinale de correction et la thérapie génique germinale d'amélioration ;
- la notion de « traitements à caractère eugénique » et de « traitements à caractère eugénique effectif » : limite entre les caractéristiques génétiques pathologiques et non pathologiques ;
- la question de la nécessité et de l'acceptabilité de la création d'embryons destinés spécifiquement à la recherche ;*
- la question de la nécessité et de l'acceptabilité de l'utilisation des cellules souches embryonnaires à des fins thérapeutiques (clonage thérapeutique) et les alternatives à l'utilisation de telles cellules ;**
- les implications d'une initiative législative belge en la matière ;

et cela dans le domaine de la biologie, de la médecine et des soins de santé, en particulier en ce qui concerne les aspects éthiques, sociaux et juridiques, plus particulièrement en ce qui concerne le respect des droits de l'homme. ».

Prise en considération en comité plénier du 9 juillet 2001, l'analyse de cette question a été confiée à la commission restreinte 2001/1. En sa réunion du 17 octobre 2001, la commission restreinte 2001/1, a décidé de s'attacher dans un premier avis à répondre aux questions suivies d'un simple astérisque dans la question reproduite ci-dessus ; c'est l'objet de l'avis n° 18 du 16 septembre 2002 relatif à la recherche sur l'embryon humain *in vitro*. Les questions portant sur les cellules souches embryonnaires ainsi que celles portant sur le clonage thérapeutique (voir la question ci-dessus suivie d'un double astérisque) fait quant à elle l'objet du présent avis. Cependant, le comité a décidé d'élargir sa réflexion à l'ensemble de la problématique et donc à l'utilisation de tous les types de cellules souches humaines.

Introduction générale

La recherche sur les cellules souches n'est pas neuve. Dès 1981, des cellules souches ont été isolées à partir d'embryons précoces de souris et maintenues en culture. En 1998, on a pu isoler des cellules souches d'embryons humains et réaliser leur culture en laboratoire. Les embryons humains utilisés pour la mise au point des techniques avaient été initialement créés pour le traitement de cas d'infertilité par la fécondation in vitro (FIV). Les embryons surnuméraires (non utilisés pour la FIV) qui n'entraient plus dans un projet parental de procréation, furent donnés pour la recherche sur les cellules souches après obtention du consentement éclairé et informé des donneurs de gamètes. Compte tenu des caractéristiques biologiques des cellules souches, des équipes de chercheurs ont investigué les possibilités de thérapie cellulaire, dite *régénératrice*, pour le traitement de maladies répertoriées sous le vocable de maladies *dégénératives*. En effet, ces chercheurs font l'hypothèse que les cellules souches pourront être à la base de nouveaux traitements régénérateurs (*i.e.*, par transplantation de tissus obtenus à partir des cellules souches) pour des maladies résultant d'une déficience fonctionnelle d'un organe ou de ses tissus, telles que, par exemple, la maladie de Parkinson, le diabète, certains accidents neurologiques et certaines affections cardiaques.

Chapitre I. Données scientifiques actuelles - situation au 13 octobre 2003 - et perspectives

1. Eléments biologiques fondamentaux

Les définitions de totipotence, pluripotence et multipotence proposées ci-dessous représentent une approche conventionnelle basée sur les connaissances actuelles en matière d'évolution cellulaire. Celle-ci ne se fait pas par étapes précises mais suivant un continuum au cours duquel le programme de la cellule devient de plus en plus restreint.

1.1. Cellules souches

L'organisme humain contient des « *cellules souches* ». Ces cellules sont indifférenciées et se caractérisent par leurs capacités d'autorenouvellement, de prolifération et de différenciation.

Les cellules *totipotentes* correspondent aux cellules d'un embryon jusqu'au troisième jour après la fécondation (stade de 4 à 8 cellules). Le caractère totipotent de ces cellules leur permet, lorsqu'elles sont isolées, de se développer chacune en un organisme entier. Ce ne sont pas des cellules dites souches.

Les cellules souches *pluripotentes* sont capables de se différencier en tous les types cellulaires spécialisés (e.g. cellules de rein, foie, cerveau...), mais non en un organisme entier. Elles ne peuvent pas former d'embryon par elles-mêmes. Elles sont présentes chez l'embryon au-delà du quatrième jour, mais aussi chez le fœtus et l'adulte.

Les cellules souches *multipotentes* ont la capacité de se différencier en plusieurs types cellulaires spécialisés, mais dans une diversité moindre que les cellules pluripotentes. Elles sont présentes chez le fœtus et l'adulte.

Les cellules souches *unipotentes* sont *progénitrices* d'un type cellulaire. Les cellules *progénitrices* ont une capacité d'autorenouvellement amoindrie. Elles ont une durée de vie limitée et doivent être renouvelées à partir d'autres cellules souches. Elles sont également présentes chez le fœtus et l'adulte.

1.2. L'origine des cellules souches

Les chercheurs travaillent actuellement avec des lignées de cellules souches d'origine animale et humaine qui peuvent être obtenues soit chez des adultes, soit à partir de fœtus, soit à partir d'embryons de stade précoce (4 à 6 jours). Selon leur origine, on parle de cellules souches *adultes*, *fœtales* ou *embryonnaires*.

1.2.1. les cellules souches adultes

Les cellules souches adultes sont *pluripotentes*, *multipotentes* ou *unipotentes*. Elles sont capables de se différencier en plusieurs types cellulaires spécialisés mais leur capacité de différenciation est moindre que celle des cellules souches embryonnaires. Cependant, en cas de transplantation de cellules souches adultes ou de tissus obtenus à partir des cellules souches adultes et greffés au receveur - qui est aussi le donneur - le risque immunitaire est inexistant et le risque tumoral est peut-être moindre, car la capacité proliférative des cellules souches adultes est inférieure à celle des cellules souches embryonnaires.

Dans les tissus adultes où il existe un renouvellement cellulaire permanent, tels que moelle osseuse, épiderme et tube digestif, des populations de cellules souches adultes bien caractérisées persistent et

assurent le remplacement des cellules perdues. D'autres organes ou tissus dont les cellules ont une durée de vie plus longue (cerveau, muscle, foie...) contiennent également des cellules souches qui contribuent à la réparation de lésions traumatiques, infectieuses ou dégénératives.

Les cellules souches adultes ont une faible disponibilité parce qu'elles sont plus difficiles à identifier, à prélever et plus laborieuses à cultiver en raison de leur faible capacité proliférative.

Le terme de « plasticité » ou de « transdifférenciation » a été proposé pour rendre compte du phénomène de malléabilité des cellules souches adultes, à savoir : leur capacité de se différencier en cellules correspondant à des tissus d'autres organes.¹

1.2.2. les cellules souches fœtales

Des cellules souches hématopoïétiques peuvent être isolées à partir du sang recueilli lors de l'accouchement dans le placenta ou les vaisseaux du cordon ombilical. Le sang de cordon n'est disponible qu'en faible quantité, mais fournit des cellules souches relativement immatures capables d'une prolifération active et surtout plus immunotolérantes que les cellules adultes d'origine médullaire ou sanguine. De nombreuses recherches s'emploient à stimuler la prolifération des cellules de sang de cordon au laboratoire pour augmenter le nombre de cellules souches disponibles. Plusieurs programmes visent aussi à soutenir la mise en place de banques de sang de cordon et à développer un réseau de suivi des résultats obtenus à partir des greffes effectuées.

Le tissu fœtal, obtenu après une interruption de grossesse, peut servir aussi à extraire des cellules souches *multipotentes*. Ainsi, des cellules souches neurales peuvent être isolées à partir de tissu cérébral fœtal et être mises en culture, mais avec une durée de vie limitée.

C'est dans le domaine de la maladie de Parkinson que les études cliniques sont les plus avancées. Il est important de signaler que ces études cliniques sont basées sur les résultats positifs d'expérimentations réalisées préalablement chez des rongeurs et des primates. Cette approche thérapeutique de la maladie de Parkinson est encore expérimentale ; on ne dispose en effet dans ce domaine que d'un recul d'une décennie.

La disponibilité de tissu neural fœtal reste cependant limitée. Cinq à six fœtus avortés sont nécessaires afin de produire suffisamment de tissu neural pour traiter un seul patient parkinsonien. Afin de produire assez de tissu neural pour transplantation chez des patients, il est dès lors important d'améliorer les techniques d'isolement des cellules souches du tissu neural fœtal et les techniques d'induction de leur prolifération en culture. Si l'application clinique de cette thérapie cellulaire régénératrice se confirme, on peut poser dès maintenant la question de l'équitable accessibilité aux cellules souches fœtales disponibles vu l'incidence de la maladie de Parkinson dans des populations de plus en plus âgées.

Par ailleurs, il faut distinguer les cellules souches fœtales et les cellules germinales primordiales (**PGC** pour **Primordial Germ Cells**). Ces dernières sont obtenues à partir des gonades de fœtus prélevées après une interruption de grossesse. C'est à partir de ces cellules PGC que se forment les ovules et les spermatozoïdes. Ces cellules PGC mises en culture en présence de certains facteurs constituent des colonies de cellules semblables aux cellules souches embryonnaires (**ES** pour **Embryonic Stem cells**) issues de la masse interne de l'embryon (cfr.§1.2.3) et, comme elles, sont capables de se différencier en plusieurs types cellulaires spécialisés : ce sont les cellules **EG** (pour **Embryonic Germ Cells**). Des lignées de cellules **EG** ont été établies à partir de **PGC** collectées sur des embryons de souris, de porcs et de l'humain.

¹ A. Gothot (expert Ulg et FNRS consulté par la CR). Plasticity of somatic stem cells. Current evidence and controversial issues.

1.2.3. les cellules souches embryonnaires

Dans un premier stade, les cellules embryonnaires sont *totipotentes*. Chaque cellule totipotente a la capacité de former un embryon par elle-même et d'aboutir au développement d'un individu. Cette cellule totalement indifférenciée peut encore se différencier en n'importe quels types cellulaires qui constitueront le fœtus ainsi que les annexes indispensables à son développement (i.e. le placenta et les membranes entourant le fœtus). Ce ne sont pas des cellules dites souches.

Ensuite, au stade de blastocyste, certaines cellules sont dites *pluripotentes*. *Ce sont elles que l'on nomme* cellules souches embryonnaires **ES** (pour **E**mbyronic **S**tem cells) ; elles sont capables de se différencier en tous les types cellulaires différenciés. A ce stade, en effet, une trentaine de cellules groupées en un petit amas (le *bouton embryonnaire* ou *inner cell mass*) vont donner progressivement les centaines de lignées de cellules différenciées, qui constituent les multiples tissus spécialisés et fonctionnels (cœur, poumons, peau, foie, cerveau...) d'un organisme.

Ces cellules souches embryonnaires (**ES**) présentent une grande disponibilité, parce qu'elles prolifèrent relativement bien en culture. Toutefois, en cas de transplantation de cellules souches ou de tissus obtenus à partir des cellules souches embryonnaires, le risque de rejet par le receveur pour des raisons d'incompatibilité immunitaire² existe, car ces cellules ou ces tissus ne possèdent pas le même patrimoine génétique que le receveur. Le risque de formation tumorale, non évalué à ce jour, est présent, car ces cellules souches embryonnaires se multiplient assez facilement à l'instar des cellules cancéreuses et présentent certains marqueurs tumoraux. Entre les problèmes scientifiques et éthiques soulevés par les cellules souches embryonnaires et les potentialités à peine entrevue des cellules souches adultes, il faudra du temps à la recherche pour lever les incertitudes et déterminer la meilleure voie à suivre. La solution ne sera sûrement pas unique et dépendra vraisemblablement des pathologies concernées.

Pour nombre de chercheurs, la nécessité d'expérimenter sur les cellules **ES** humaines apparaît dès lors évidente tant pour le développement d'applications thérapeutiques et de moyens permettant de favoriser la différenciation et de sélectionner tel ou tel type de cellules différenciées que pour éviter la transformation tumorale des cellules ES résiduelles. Le modèle animal ne pourra vraisemblablement pas suffire pour répondre à l'ensemble de ces questions.

1.3. Le clonage thérapeutique

Il existe un moyen de contourner, d'une part, les inconvénients cliniques pour le patient liés à l'inconfort du prélèvement de ses cellules souches adultes ainsi que l'obstacle dû à leur faible disponibilité et, d'autre part, le risque immunitaire lié aux cellules souches embryonnaires. La méthode consiste à conférer aux cellules souches embryonnaires (plus aisément disponibles) le patrimoine génétique du receveur potentiel de tissus qui seront produits à partir des cellules souches embryonnaires préalablement « modifiées » par *transfert nucléaire*³.

C'est ce qu'on appelle assez improprement le *clonage thérapeutique*, qui serait mieux dénommé *transfert nucléaire pour dérivation de cellules pluripotentes* parce que cette technique permet l'obtention de tissus autologues pour une éventuelle thérapie régénératrice d'organes lésés. En d'autres termes, il s'agit, à des fins de recherche scientifique ou de traitement médical, de la fabrication de cellules somatiques – donc différenciées ou spécialisées – en prélevant une cellule (elle aussi somatique et pleinement différenciée) chez un patient et en transférant son noyau au sein d'un ovocyte énucléé (*i.e.*, dont on a enlevé le noyau propre). En fait, on prélève chez le patient –

² La thérapie à partir de cellules souches ou de tissus obtenus à partir des cellules souches embryonnaires s'accompagne du risque de rejet par le receveur pour des raisons d'incompatibilité immunitaire. Cette thérapie impose un traitement immunosuppresseur au long cours, qui augmente le risque d'infections et de cancers.

³ Clonage thérapeutique qui correspond en fait à un *transfert nucléaire* (transfert du noyau d'une cellule somatique dans un ovocyte énucléé) *pour dérivation de cellules souches pluripotentes*, ou selon l'expression utilisée dans les rapports n°15 et 16 du Groupe Européen d'Éthique : la technique de *clonage en vue d'obtenir des cellules souches*.

receveur potentiel – le noyau d’une de ses cellules somatiques (ou cellules matures spécialisées) qui contient la quasi totalité du patrimoine génétique de ce même patient, et on le transfère dans un ovocyte dont on aurait préalablement enlevé le noyau⁴. Cet ovocyte ayant subi le transfert nucléaire est ensuite mis en culture *in vitro* pour se développer en un embryon dont on prélèvera – au stade de blastocyste (certains diront au stade de pré-embryon) – les cellules souches embryonnaires (ES). Ces cellules souches embryonnaires pourront alors être induites à se différencier en divers tissus qui seront réimplantés pour suppléer les organes ou les fonctions lésés selon les besoins de la pathologie à traiter. Par ailleurs, ces cellules souches embryonnaires modifiées par transfert nucléaire pourraient également servir de banc d’essai pour la mise au point de nouvelles molécules thérapeutiques.

Le clonage *thérapeutique* possède en commun avec le clonage *reproductif* le transfert de noyau, mais il s’en différencie par le fait que l’embryon obtenu *in vitro* n’est pas réimplanté dans un utérus. Les similitudes techniques entre clonage thérapeutique et clonage reproductif se limitent à des manipulations cellulaires *initiales*, mais le projet et le résultat sont différents. Le projet éthique, entendu comme réflexion sur le sens des actions, est lui aussi totalement différent.⁵

Le transfert nucléaire pour dérivation de cellules souches devrait permettre aussi des avancées dans la connaissance de mécanismes génétiques et cellulaires plus fondamentaux. En effet, le patrimoine génétique du clone est quasi identique à celui du donneur. Toutefois, la cellule réceptrice (l’ovocyte énucléé) et plus particulièrement le cytoplasme qu’elle contient, influera sur l’expression des gènes. Jusqu’à présent, seul le cytoplasme ovulaire s’est révélé capable de reprogrammer le noyau d’une cellule somatique pour l’induire à se comporter comme le noyau de l’œuf fécondé. L’importance des facteurs dits *épigéniques* est encore largement inconnue⁶.

L’expression des gènes est influencée par des facteurs intra et extra-cellulaires ; ceci explique pourquoi les organismes pluricellulaires, dont la grande majorité des cellules disposent d’un patrimoine génétique identique, l’expriment différemment pour former une grande variété de lignées cellulaires et de tissus.

⁴ L’ovocyte est énucléé : on aspire au moyen d’une microaiguille le noyau (porteur des gènes donc du patrimoine génétique de la femme qui a donné l’ovocyte) ne laissant que le *cytoplasme*. L’ovocyte énucléé est alors accolé à une cellule somatique (différenciée) et placé entre deux électrodes afin d’opérer la fusion avec le noyau de la cellule somatique. Pour des raisons encore largement inexplicées, le cytoplasme de l’ovocyte (ou un facteur inconnu à ce jour) va induire la reprogrammation du noyau de la cellule fusionnée (qui est le noyau de la cellule somatique différenciée) en un noyau de cellule indifférenciée.

⁵ Cfr. Chapitre III. 7.

⁶ La cellule appelée *zygote* (i.e. œuf fécondé) est totipotente ; elle contient « en puissance » un destin à la fois multiforme et extraordinairement ordonné. Un des enjeux majeurs du développement embryonnaire est de comprendre en quoi consiste cette totipotence. Il faudrait ensuite expliquer comment elle laisse place à sa forme réduite, la pluripotence, marquée par des potentialités de différenciation multiples et enfin, comment survient l’unipotentialité, où la cellule est déterminée à un devenir précis, d’une manière plus ou moins irréversible. Pour ces raisons, les cellules souches ES (*pour cellules souches embryonnaires isolées à partir de la masse cellulaire interne d’un embryon au stade de blastocyste*) et EG (*pour cellules germinales embryonnaires isolées du fœtus*) ont, aux yeux des chercheurs, un intérêt puissant. Elles permettent de disposer de cellules en grande quantité. Les perspectives de recherches sur leurs propriétés et leurs événements moléculaires sont prometteuses, et les perspectives d’applications en médecine sont réelles.

2. Les espoirs suscités par les cellules souches et le clonage thérapeutique

A l'heure actuelle, on devrait se limiter à poser la question suivante : *Est-ce que les espoirs placés dans ces diverses avancées techno-scientifiques seront au rendez-vous de nos attentes dans le domaine de la thérapie cellulaire régénératrice ?* Il est trop tôt pour répondre. Tout au plus, peut-on dire avec modestie que la recherche sur les cellules souches devrait pouvoir faire progresser la connaissance à propos de deux interrogations biologiques fondamentales :

1) *Comment un organisme entier se développe-t-il à partir d'un simple ovule fécondé ?*

2) *Comment des cellules saines remplacent-elles les cellules endommagées dans un organisme adulte ?*

Ces deux interrogations fondamentales ont conduit à l'heure actuelle au développement de plusieurs axes de recherche⁷ :

(a) La recherche sur la biologie du développement de l'embryon humain

La recherche fondamentale sur les cellules souches pourrait aider à comprendre les causes des malformations congénitales et de l'infertilité ; de même que le développement et les anomalies de développement chez l'être humain.

(b) L'étude des maladies humaines sur des modèles animaux

L'incorporation d'un gène humain muté - dont on suspecte l'association à une certaine maladie - dans des cellules souches embryonnaires animales permet d'obtenir ensuite une lignée de souris transgéniques. D'une part, cette stratégie permet de vérifier si le gène en question est impliqué dans la genèse de la maladie considérée.

D'autre part, cette stratégie permet de produire un modèle animal transgénique de la maladie humaine qui permet des études plus efficaces qu'avec des modèles animaux classiques.

(c) Les études pharmacologiques et les essais toxicologiques sur des lignées de cellules souches spécifiques

Il s'agit de l'application probablement la plus proche qui permettrait un meilleur et plus rapide ciblage de molécules pharmacologiques et de substances chimiques. Et ce sur des lignées cellulaires différenciées pures. Les retombées potentielles en oncologie ne peuvent être ignorées. La pression des intérêts financiers stimulés par cet axe de recherche est à prendre en considération également. Notons également que les essais toxicologiques sur les lignées cellulaires constituent une alternative intéressante à l'expérimentation animale.

(d) Cellules souches et thérapie génique

On peut envisager l'utilisation des cellules souches comme vecteurs dans la thérapie génique, par exemple, l'utilisation de cellules souches hématopoïétiques rendues résistantes au virus HIV par modification génétique.

(e) Médecine régénératrice par transplantation thérapeutique de tissus ou organes produits à partir de lignées cellulaires spécifiques

Des chercheurs font l'hypothèse que les cellules souches ES pluripotentes pourront être à la base de nouveaux traitements régénérateurs, à savoir : la thérapie cellulaire, dite *régénératrice*, pour le traitement de maladies répertoriées sous le vocable de maladies *dégénératives*. La thérapie consiste en transplantation de tissus obtenus à partir des cellules souches dans le cas de maladies résultant d'une déficience fonctionnelle d'un organe ou de ses tissus, telles que les maladies de Parkinson et

⁷ Cfr. Les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaines et leur utilisation. Avis n°15 du Groupe Européen d'Éthique des Sciences et des Nouvelles Technologies auprès de la Commission Européenne (14 novembre 2000).

d'Alzheimer, le diabète, certaines affections cardiaques et accidents neurologiques. On peut envisager dans un avenir lointain la confection d'organes entiers (reins, foie...) à partir des cultures de cellules souches. Si ceci relève encore à l'heure actuelle de la science-fiction, il n'empêche qu'une telle piste de recherche apparaît légitime et souhaitable vu la demande actuelle d'organes pour transplantation et les problèmes éthiques et socio-économiques majeurs que pose l'allocation des organes disponibles.

En cas de transplantation de cellules souches embryonnaires ou de tissus obtenus à partir de cellules souches embryonnaires, les risques de formation tumorale et de rejet par le receveur existent.

En cas de transplantation de cellules souches adultes ou de tissus obtenus à partir des cellules souches adultes et greffés au receveur, qui a été en même temps le donneur, le risque immunitaire est inexistant et le risque tumoral est probablement moindre, car la capacité proliférative des cellules souches adultes est moindre que celle des cellules souches embryonnaires. Rappelons aussi que le problème des cellules souches adultes est leur faible disponibilité parce que plus difficiles à identifier et à prélever, et parce que plus laborieuses à cultiver. En outre, les inconvénients pour le patient liés à l'inconfort des techniques de prélèvement de certains types de cellules souches adultes (i.e. inconfort dû à leur localisation anatomique⁸), ne peuvent être ignorés, lorsqu'on envisage les éventuelles alternatives à l'utilisation des cellules souches embryonnaires obtenues sans ou après transfert nucléaire.

3. Bilan provisoire des risques et bénéfices de la technique du transfert nucléaire en vue d'obtenir des cellules souches, dit clonage thérapeutique

a) Ce sont les observations réalisées sur des modèles animaux qui ont montré que des cellules souches multipotentes peuvent être utilisées pour la thérapie somatique. Cependant, à l'heure actuelle, les preuves les plus convaincantes concernant les potentialités de la thérapie somatique ont été jusqu'ici fournies par des cellules spécialisées dérivées de cellules souches embryonnaires et non de cellules souches adultes⁹.

b) Par ailleurs, les cellules souches embryonnaires extraites d'un embryon constitué par transfert nucléaire pourraient tout comme les cellules souches extraites d'un embryon constitué par fusion de gamètes servir de banc d'essai pour la mise au point et l'obtention de nouvelles molécules thérapeutiques.

c) La diminution du risque immunitaire et de l'inconfort pour le patient grâce à la technique *de transfert nucléaire pour dérivation de cellules pluripotentes* (i.e. clonage dit thérapeutique), si elle se confirme dans l'avenir, ne pourra être ignorée, car les retombées en termes de coûts financiers, mais surtout en termes d'évitement de souffrances, de complications et d'inconfort pour le patient font partie aussi de la bonne pratique de la médecine clinique.

d) En médecine clinique, un *traitement effectif* est celui qui a fait la preuve de son action en dehors du contexte expérimental, en atteignant un objectif clinique pratique par une éventuelle amélioration de la *qualité* des soins et de la santé tant en termes de prévention que de traitement des maladies. Quant à *l'efficacité*, qui constitue un concept économique, elle est le rapport entre les moyens alloués (i.e. les dépenses de recherche, les investissements technologiques...) et les

⁸ Par exemple, l'accès aux cellules souches neurales est limité, étant donné que ces cellules sont localisées dans le cerveau. Quant à l'obtention de cellules souches hématopoïétiques, elle peut nécessiter une ponction de la moelle osseuse du donneur sous anesthésie générale, ou un traitement de stimulation qui permet de récolter des cellules souches dans le sang périphérique.

⁹ Cfr. Avis n°15 du Groupe Européen d'Éthique des Sciences et des Nouvelles Technologies auprès de la Commission Européenne. Op.cit.

résultats atteints, en l'occurrence l'effectivité clinique. Un traitement ne sera dit *efficace* que s'il atteint son but au meilleur prix¹⁰. A ce stade de la recherche, il est trop tôt pour tirer des conclusions pertinentes et validées permettant de comparer l'efficacité économique et l'effectivité clinique de l'utilisation des cellules souches embryonnaires (obtenues avec ou sans transfert nucléaire) par rapport à l'utilisation des cellules souches adultes.

e) Il existe théoriquement trois possibilités permettant de contourner le risque immunitaire lié aux cellules souches embryonnaires et les inconvénients des cellules souches adultes, tout en répondant aux objections éthiques et philosophiques relatives à la technique de transfert nucléaire pour dérivation de cellules pluripotentes (i.e. clonage dit thérapeutique).

Premièrement, l'application des techniques de génie génétique aux cellules souches afin de les rendre non antigéniques. Deuxièmement, la manipulation immunologique des patients receveurs pour les rendre tolérants à la thérapie cellulaire. Troisièmement, une voie d'approche (de type clonage thérapeutique) consistant en la re-programmation du noyau en l'introduisant dans le cytoplasme d'une cellule autre qu'un ovocyte. En d'autres termes, on fabriquerait ainsi des *hétérocaryons*¹¹.

Toutefois, il faudra attendre encore plusieurs années, voire des décennies, pour bénéficier d'indications cliniques validées. Par ailleurs, ces manipulations génétiques posent, elles aussi, des questions techniques, de risque et éthiques.

f) Le sang du cordon (ombilical ou placentaire) est une des sources possibles de cellules souches mais en faible quantité. Ces cellules présenteraient l'avantage d'être mieux tolérées sur le plan immunitaire¹². Etant donné que le sang du cordon n'est disponible que lors d'une naissance, l'utilisation de ses cellules souches dans une perspective thérapeutique ne peut s'envisager que si ce sang est conservé dans le cadre d'une « banque de sang de cordon ».

L'utilisation **différée** de cellules souches de sang du cordon conservé pourrait se faire essentiellement selon deux finalités thérapeutiques :

- (1) une finalité thérapeutique *personnelle* consistant en la conservation du sang du cordon de l'individu nouveau-né au moment de sa naissance, de façon à pouvoir utiliser - ultérieurement et en cas de besoin - les cellules souches du sang de son cordon. La constitution de banques de sang *autologue* de cordon s'inscrit dans les espoirs d'une médecine régénératrice qui utiliserait la multipotence des cellules souches de sang du cordon dans l'objectif d'une médecine réparatrice dans la mesure où celle-ci pourra dans l'avenir fournir des tissus de remplacement autologues produits à partir des cellules du sang du cordon de l'individu concerné. Dans l'état actuel des connaissances, ces applications thérapeutiques autologues sont virtuelles¹³.
- (2) une finalité thérapeutique *solidaire* (altruiste) consistant en la conservation du sang du cordon d'un grand nombre d'individus dans le but d'une utilisation *allogénique*, c'est-à-dire au bénéfice d'autrui en fonction uniquement de critères de compatibilité immunologique (comme c'est le cas

¹⁰ Avis n°15 du Comité consultatif de Bioéthique de Belgique du 18 février 2002.

¹¹ La coalescence en une seule cellule de deux cellules somatiques peut être obtenue en culture par différents traitements. Dans le cas présent, on fabriquerait des hétérocaryons entre le noyau d'une cellule du patient (à qui doit être administrée la greffe des cellules réparatrices) et le cytoplasme d'une cellule souche embryonnaire (ES) humaine appartenant à une lignée établie. Le noyau appartenant à la cellule ES initiale pourrait être détruit (par un faisceau laser) et on reconstituerait alors une lignée de cellules ES dont le complexe majeur d'histocompatibilité serait du type du receveur de la greffe. Cette variante du clonage thérapeutique représenterait le double avantage d'éviter toute exploitation médicale d'ovules et de ne pas exposer aux risques qui pourraient résulter du recours à des cytoplasmes non humains. Il reste à prouver la faisabilité de telles expériences.

¹² Le caractère immature des cellules souches de sang du cordon diminuerait le risque de rejet immunitaire, même en cas de compatibilité tissulaire (i.e. compatibilité HLA pour **H**uman **L**eucocyte **A**ntigen) imparfaite et réduirait aussi le risque de réaction du greffon contre l'hôte (i.e. graft versus host disease).

¹³ *Les banques de sang du cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche*. Rapport N°74 du CCNE français du 12 décembre 2002.p.4.

pour la transplantation d'organes). La constitution de banque de sang de cordon à visée allogénique dans le cadre de la santé publique est évidemment utile pour les cas de groupes HLA rares.

Une troisième finalité à l'utilisation des cellules souches de sang du cordon est - tout simplement et plus solidairement - la recherche fondamentale sur les cellules souches.

Le sang du cordon (ombilical ou placentaire) connaîtrait ainsi une destinée autre que l'utilisation commerciale dans la fabrication de produits cosmétiques. La possibilité d'utilisation du sang du cordon pour la recherche doit être mentionnée dans le formulaire de consentement présenté à la mère.

g) Au moment de la rédaction de cet avis, trois publications récentes rapportaient la possibilité d'obtenir des cellules souches embryonnaires humaines dans un but thérapeutique sans devoir recourir à la donation d'ovocytes. Nous savions que les cellules souches embryonnaires ont la capacité de se développer *in vitro* en quasi n'importe quel type de tissu, à l'exception des cellules germinales. Une équipe¹⁴ a démontré que des cellules souches constitutives d'embryons - mâles ou femelles - de mammifères (des souris en l'occurrence) sont susceptibles *in vitro* de se différencier pour donner des ovocytes. Si ces résultats se confirment et s'ils deviennent transposables à l'humain, ils pourraient lever certaines objections relatives à la technique du transfert nucléaire (clonage thérapeutique) en permettant aux biologistes d'obtenir, via les cellules souches, un grand nombre d'ovocytes.

D'autres équipes^{15,16} utilisant des techniques de biologie moléculaire ont identifié les gènes qui sont exprimés spécifiquement dans les cellules souches embryonnaires de la souris. Un « master gene » qui encode une protéine appelée *Nanog* a été identifié. La protéine *Nanog* est responsable de l'expression spécifique d'un groupe de gènes qui sont activés dans les cellules souches embryonnaires. La protéine *Nanog* pourrait entraîner une stimulation indéfinie de la production de cellules souches embryonnaires, y compris en présence de signaux qui habituellement causent la différenciation des cellules souches en d'autres types de cellules. Une protéine similaire à *Nanog* a été trouvée dans les cellules souches embryonnaires humaines. Les signaux qui activent le gène encodant le *Nanog* doivent cependant être encore identifiés.

Toutefois, il reste encore à démontrer que les ovocytes obtenus à partir des cellules souches embryonnaires peuvent être fécondés ou utilisés pour le transfert nucléaire.

Tout ceci illustre le fait que des recherches sérieuses pourraient aboutir non pas à contourner, mais à annuler l'objet de certaines controverses philosophiques et éthiques, de blocages moraux ou d'interdits dogmatiques.

¹⁴ Hübner K et al. Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells. *Science* **300**, publié online le 1^{er} mai 2003 (Science Express Reports 1084238).

¹⁵ Mitsui K et al. The hemoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells. *Cell* 2003 May 30 ; 113 :631-42.

¹⁶ Chambers I et al. Functional expression cloning of Nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells. *Cell* 2003 May 30 ; 113 :643-55.

Chapitre II. L'encadrement juridique actuel au niveau national et au niveau européen

Face à une sémantique techno-scientifique parfois imprécise et à des pistes de recherche constamment mouvantes, il n'est pas étonnant que les concepts et théories juridiques connaissent deux types d'avatars : une maturation relativement confuse et un certain risque permanent d'inadéquation entre texte juridique et réalité scientifique du moment.

A titre d'exemple de *maturation* difficile, citons le régime juridique des cellules souches qui n'est pas fixé de manière spécifique et pour lesquelles on peut poser la question de savoir si le régime juridique à leur appliquer doit dépendre de la 'source' de ces cellules (i.e. cellules souches issues du sang périphérique, du sang de cordon, d'embryons...).

A titre d'exemple du risque *d'inadéquation*, mentionnons que l'avis n° 11 du 20 décembre 1999 du Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique relatif au prélèvement d'organes et de tissus chez des sujets sains vivants en vue de transplantation soulignait que « le statut juridique des cellules souches du *sang périphérique* et plus encore le statut des cellules souches du sang de *cordon* ombilical méritait d'être précisé ». Par contre, cet avis ignorait les cellules souches embryonnaires pour la simple raison que cet avis était en fin d'élaboration lorsque les cellules souches *embryonnaires* humaines furent isolées pour la première fois en 1998. L'avis n° 11 du comité d'éthique - et a fortiori le travail législatif qui pouvait s'en inspirer - était dès lors victime du temps qui passe et des connaissances qui évoluent.

Dans ce chapitre sont présentés les éléments et argumentaires juridiques actuellement disponibles à propos de ce domaine de biotechnologie en perpétuelle et rapide évolution afin de pouvoir alimenter ultérieurement les discussions éthiques, les initiatives législatives et les recommandations éventuelles.

1. De la Recherche sur embryons *in vitro* et cellules souches

1.1. Au niveau national

1.1.1. La Belgique vient d'adopter la loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons *in vitro*. Cette loi proscrit la constitution d'embryons à des fins de recherche et la cantonne aux embryons surnuméraires ; elle prévoit cependant en son article 4, §1er une exception importante en autorisant la constitution d'embryons « si l'objectif de la recherche ne peut être atteint par la recherche sur les embryons surnuméraires et pour autant que les conditions de la présente loi soient remplies ».

Le Comité constate que cette loi permet l'expérimentation sur les cellules souches embryonnaires et, dès lors, le clonage thérapeutique puisque son article 3, 1° a explicitement légitimé la recherche sur les embryons humains *in vitro* qui a un objectif thérapeutique ou vise l'avancement des connaissances en matière de [...] de greffes d'organes ou de tissus, [...] ». Par ailleurs, l'article 6 de la même loi interdit le clonage reproductif humain.¹⁷

Son article 4, §2 mentionne que « la stimulation des ovules est autorisée si la femme concernée est majeure, donne son accord consigné par écrit et si cette stimulation est scientifiquement justifiée. La

¹⁷ Art. 3,1°. «La recherche sur les embryons *in vitro* est autorisée si toutes les conditions de la présente loi sont remplies et notamment si : 1° elle a un objectif thérapeutique ou vise l'avancement des connaissances en matière de fertilité, de stérilité, de greffes d'organe ou de tissus, de prévention ou de traitement de maladies ; [...] . ».

Art.6. « Le clonage reproductif humain est interdit. ».

recherche sur les embryons qui en résulteront devra respecter les règles définies dans la présente loi ».

Cette loi interdit en outre d'implanter des embryons soumis à des recherches chez les humains¹⁸ (article 5,2°) et d'utiliser des embryons, des gamètes et des *cellules souches embryonnaires à des fins commerciales* (article 5,3°).

Plus spécifiquement, en ce qui concerne la possibilité de la création d'embryons pour la recherche (dont la recherche sur les cellules souches embryonnaires), nous renvoyons à notre *Avis n° 18 du 16 septembre 2002 relatif à la recherche sur l'embryon humain in vitro*. Cette question a fait l'objet de la formulation de *points de vue divergents*¹⁹. Dès lors, les positions et arguments en faveur ou en désaccord avec la possibilité de création d'embryons pour la recherche se retrouvent tels quels pour ce qui concerne la création d'embryons sans ou avec transfert nucléaire (i.e., le clonage thérapeutique) aux seules fins de la recherche sur les cellules souches.

Nonobstant l'adoption de cette loi, le régime juridique des cellules souches n'en est pas pour autant clarifié. Isolées pour la première fois en 1998, la relecture et l'interprétation de certaines dispositions légales antérieures à 1998 faites ci-dessous (points 1.1.2 à 1.1.6) permettent de couvrir certains domaines mais laissent un vide juridique dans d'autres.

1.1.2. La loi du 13 juin 1986 sur le prélèvement et la transplantation d'organes

Son champ d'application ne mentionne aucune définition des termes 'organe et tissu'.

Seul l'exposé des motifs relatif au projet de loi relate que les termes susdits se rapportent à tous les éléments d'origine humaine, à l'exception du sang et des sécrétions. Une quelconque énumération serait rapidement dépassée, aussi convient-il d'adopter une acceptation large des termes (Sénat, 1984-1985, N° 832/2, p.4).

A ce stade, le législateur était donc conscient du caractère nécessairement évolutif des techniques de prélèvement et de transplantation, de même que du caractère vraisemblablement transitoire d'un texte normatif dans ce domaine.

Cette loi vise les allogreffes c'est-à-dire le prélèvement d'organes ou de tissus du corps d'une personne, appelée donneur, en vue de la transplantation de ces organes ou tissus à des fins thérapeutiques sur le corps d'une autre personne.

Cette loi exclut de son champ d'application le transfert d'embryon, le prélèvement et la transplantation de testicules et ovaires, et l'utilisation des ovules et du sperme (article 1^{er}, al.2).

Sur avis du conseil supérieur d'hygiène publique, le Roi peut étendre l'application de la loi au prélèvement après le décès d'organes ou de tissus désignés par Lui, en vue de la préparation de moyens thérapeutiques indispensables au traitement de maladies et déficiences graves (article 2).

Cette loi permet au Roi de fixer des règles et d'imposer des conditions au prélèvement, à la conservation, au transport, à la distribution et à la délivrance d'organes et de tissus (article 1^{er} par.3). Voir 1.1.3. et 1.1.4.

1.1.3. L'AR du 15 avril 1988 relatif aux banques de tissus et du prélèvement, de la conservation, de la préparation, de l'importation, du transport, de la distribution et de la délivrance de tissus

Cet arrêté a pour base légale la loi du 13 juin 1986 citée au 1.1.2. ci-dessus.

Cet arrêté ne définit pas les tissus et ne vise pas expressément les cellules souches. Il a été abrogé et

¹⁸ sauf si la recherche a été menée dans un objectif thérapeutique pour l'embryon lui-même ou dans le cadre d'une recherche d'observation ne portant pas atteinte à l'intégrité de l'embryon

¹⁹ Cfr .Chapitre V (5.2.2) de l'avis n°18.

remplacé par l'AR du 23 décembre 2002 mentionné au 1.1.4.

1.1.4. L'AR du 23 décembre 2002 relatif au prélèvement, à la conservation, à la préparation, à l'importation, au transport, à la distribution, à la délivrance de tissus d'origine humaine ainsi qu'aux banques de tissus d'origine humaine

Cet arrêté définit « tissus » par : « tissus et cellules, constituants du corps humain prélevés ou libérés chez un donneur décédé (à cœur battant ou non) ou vivant, en vue d'une transplantation ou d'une implantation autologue²⁰ ou allologue²¹ ».

Cet arrêté comporte une **annexe I** qui donne la liste des tissus visés par cet arrêté ; la liste est fixée comme suit :

« Les tissus oculaires (cornée et sclérotique), les tissus musculosquelettiques (os, cartilages, tissu ostéochondral, tendon, ligament et fascia, ménisque, muscle lisse et muscle strié), les tissus cardiovasculaires (valve cardiaque, les vaisseaux - artères et veines, myoblastes), la peau, les chaînes ostéotympaniques, les tissus hépatiques, les tissus neurologiques, les tissus endocriniens, les tissus dentaires, les *cellules hématopoïétiques souches* (moelle osseuse et sang périphérique) et les *tissus d'origine fœtale* (placenta, cordon et sang du cordon), les *cellules souches mésenchymateuses* et les *cellules souches embryonnaires* ».

Selon cette liste, on pourrait donc « stocker » les cellules souches de toutes origines au même titre que l'on stocke des os, des cartilages et des ligaments dans des banques de tissus en prévision des besoins de la chirurgie orthopédique réparatrice.

Ajoutons que l'**article 1^{er}, §2** de cet arrêté exclut de sa régulation :

« **1°** le sang périphérique, ses composants et ses dérivés (*sauf les cellules souches*) couverts par la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine ;
2° les éléments sécrétés ou produits par le métabolisme cellulaire, utilisés seuls ou en association ;
3° les tissus reproducteurs, les gamètes et les embryons ; [...]».

Cet arrêté est actuellement suspendu par le Conseil d'Etat.

En effet, sur recours d'une firme privée²² - dont la principale activité est la constitution d'une banque de cellules souches fœtales obtenues à partir de sang du cordon à des fins d'utilisation autologue - , le Conseil d'Etat a suspendu l'arrêté en question par **arrêt 116.329 du 24 février 2003** ; la requête en annulation ayant été notifiée à l'Etat belge le 16 avril 2003, la procédure en annulation suit son cours²³. Cette suspension a pour effet de remettre en vigueur l'arrêté suspendu c'est-à-dire l'AR du 15 avril 1988 mentionné au point 1.1.3.

1.1.5. La loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine

Le commentaire relatif au projet de la loi du 5 juillet 1994 relative au sang relate que l'objectif est de limiter le champ d'application de cette loi par rapport à la loi du 7 février 1961 relative aux substances thérapeutiques d'origine humaine (cette dernière a été abrogée par la loi du 5 juillet 1994 relative au sang); cette restriction avait été qualifiée de logique puisqu'une législation distincte réglementant le prélèvement d'organes et de tissus avait été élaborée en 1986 (cfr. 1.1.1.). *Tous les organes et tissus visés par la loi du 13 juin 1986 sont par conséquent exclus du champ d'application de la loi du 5 juillet 1994.*

²⁰ càd sur le corps de la même personne

²¹ càd sur le corps d'une autre personne

²² La firme en question pratique la cryopréservation dans un but autologue et contre paiement privé. En outre, le recrutement des clients est international.

²³ Situation au 31 août 2003.

Remarquons que l'**article 17,§4 de la loi du 5 juillet 1994** fait indirectement cas des cellules souches en stipulant :

«Le recueil de thrombocytes, de leucocytes, de néocytes [sic] et de **cellules souches** peut également se faire par cytophérèse [sic]».

Ce qui fait ressortir les cellules souches *du sang* à cette loi du 5 juillet 1994 et non à celle de 1986 sur les organes. Par conséquent l'AR du 23 décembre 2002 susdit qui trouve son fondement légal dans la loi du 13 juin 1986, vient en outre contrarier cette disposition de la loi du 5 juillet 1994 en ce qu'il s'applique aux cellules souches du sang périphérique.

1.1.6. L' Avis n° 11 du 20 décembre 1999 du Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique relatif au prélèvement d'organes et de tissus chez des sujets sains vivants en vue de transplantation

Il analyse notamment le statut juridique de la **moelle** et conclut qu'elle tombe uniquement sous le champ d'application de la loi du 13 juin 1986 sur le prélèvement et la transplantation d'organes.

Il recommande que « le statut juridique des cellules souches du **sang périphérique** et plus encore celle du sang de **cordons** ombilical mériterait d'être précisé. Le sang de cordon surtout, sang récupéré à la naissance de l'enfant du placenta n'ayant plus aucune fonction, ne devrait requérir que la procédure juridique la plus simple possible afin de promouvoir son utilisation ». L'avis recommande aussi « le recueil du seul consentement de la mère puisqu'il faudra s'assurer ultérieurement de son état de santé. Il conviendra dès lors de conférer à ce sang de cordon qui, autrement serait détruit, un statut qui permet son utilisation optimale ».

Il fait remarquer qu'il n'est pas exclu qu'un organe ou un tissu tombe dans le champ d'application des deux lois et il donne l'exemple du **placenta** qui tombe sous le coup de la loi de 1986 en tant qu'organe ou tissu et sous la loi sur le sang de 1994 en tant que source de sang ou de dérivés du sang.

En conclusion au niveau national

En matière de Recherche sur l'Embryon humain *in vitro*, la loi du 11 mai 2003 a modifié considérablement les règles de surveillance dans ce domaine en les rendant plus sévères et plus restrictives.

Pour ce qui concerne l'accès, la production et l'utilisation de lignées de cellules souches de diverses origines - en ce compris les cellules souches embryonnaires « modifiées » par *transfert nucléaire* -, force est de constater au vu des points 1.1.1. à 1.1.6. ci-dessus que leur régime juridique n'est pas fixé de manière claire et univoque. En attente de la décision du Conseil d'Etat quant à l'annulation de l'AR de décembre 2002 susdit, faut-il s'en tenir à l'application du régime juridique correspondant à la source de ces cellules souches²⁴ ?, convient-il de se référer à la législation générale relative à la Recherche sur l'embryon *in vitro* ?, ou convient-il d'élaborer un statut juridique sui generis des cellules souches indépendamment de leur source ?

²⁴ A savoir : la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine pour les cellules souches issues du sang périphérique ; la loi du 13 juin 1986 sur le prélèvement et la transplantation d'organes pour les cellules issues de la moelle et d'autres tissus somatiques ; quid alors du régime juridique des cellules souches issues du sang de cordon et des cellules souches issues des embryons humains ?

1.2. Au niveau européen

1.2.1. Etat de la situation

En ce qui concerne la recherche sur l'embryon, la production de lignées et la recherche sur les cellules souches embryonnaires, la situation tant au niveau des lois en vigueur que de la volonté de légiférer diffère d'un État membre de l'Union Européenne à l'autre.

Il paraît utile de faire référence ici à la Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine (Oviedo, 1997), même si celle-ci n'a été à ce jour ni signée, ni ratifiée par la Belgique, Convention qui prévoit "l'interdiction de la constitution d'embryons humains aux fins de recherche". L'adoption de la loi sur la Recherche sur l'embryon humain *in vitro* s'écartant de certaines dispositions de la Convention permettrait d'ailleurs à l'Etat belge, s'il décidait de la signer et de la ratifier, d'émettre ses réserves selon la procédure prévue à l'article 36 de la Convention²⁵.

Par ailleurs, s'il n'existe au niveau de l'Union Européenne aucune compétence législative pour réglementer la recherche sur l'embryon, plusieurs directives²⁶ abordent la question de la recherche sur l'embryon et de ses applications.

C'est le cas de la *directive 98/79/CE* du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (incluant les tissus humains) qui prévoit que le prélèvement, la collecte et l'utilisation de tissus, de cellules et de substances d'origine humaine sont régis, pour les aspects éthiques, par les principes énoncés dans la convention du conseil de l'Europe pour la protection de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine (Convention déjà mentionnée - Oviedo 1997), ainsi que par les réglementations qui peuvent exister en la matière dans les États membres.

La *directive 2002/98/CE* du 27 janvier 2003 à propos des normes de qualité, de sécurité et de traçabilité des composants et produits sanguins, recommande la mise en place d'un système adéquat pour garantir la traçabilité intégrale de ces composants et produits du donneur au receveur.

Au stade actuel de la recherche, il est raisonnable d'exiger l'organisation au niveau national, européen et probablement mondial, d'un système contraignant de *traçabilité des ovocytes et des sources de lignées de cellules souches*. Les raisons étant, d'une part, de prévenir la marchandisation incontrôlée des ovocytes et, d'autre part, d'assurer un suivi effectif permettant de retracer un ovocyte en cas d'anomalie génétique ou cellulaire se manifestant ultérieurement. Une telle traçabilité relève de la vertu de *prudence* et entre dans le cadre de l'application raisonnée et raisonnable du *principe de précaution* dans le domaine de la santé publique. En considérant l'ampleur de l'utilisation thérapeutique des composants et produits sanguins, l'application d'un tel système de *traçabilité* aux ovocytes destinés à la recherche, ainsi qu'aux sources de lignées de cellules souches, apparaît comme techniquement réalisable.

1.2.2. Le clonage thérapeutique

La création d'embryons par transfert nucléaire aux seules fins de la recherche sur les cellules souches (i.e., le clonage thérapeutique) s'accompagne, pour certains, de la crainte que cette technique ne débouche sur le clonage reproductif humain. En dépit des demandes exprimées par une large partie de la communauté scientifique et médicale, malgré les avis rendus par diverses institutions qui conseillent les pouvoirs publics et les instances communautaires en matière de techno-science et de biomédecine, le parlement européen n'a pas autorisé le financement communautaire des recherches sur cellules souches embryonnaires, la question étant à ce jour pendante devant la commission de l'Union européenne.

²⁵ Il n'y a pas à ce jour d'engagement de la Belgique dans ce sens.

²⁶ Avis n°15 du Groupe Européen d'Ethique des Sciences et des Nouvelles Technologies auprès de la Commission Européenne (14 novembre 2000). Op.cit.

En France, le législateur a choisi d'assimiler la création d'un embryon par transfert nucléaire destiné à fournir des cellules souches à des fins thérapeutiques à celle d'un embryon destiné à se développer dans le corps d'une femme. Cette position française est en opposition complète avec la solution pragmatique retenue par le Royaume-Uni, qui, s'il a choisi de criminaliser le clonage reproductif, encadre le clonage dit thérapeutique contrairement à la France qui continue à l'interdire.

Par ailleurs, en Allemagne, de larges débats démocratiques sont nourris actuellement par la question de l'amointrissement, pour des raisons en même temps médicales et économiques, des obstacles socio-moraux et juridiques susceptibles de freiner le progrès biotechnologique.

Une étude européenne récente analysant les régulations, les « guidelines », ainsi que les débats de société à propos de l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines dans huit pays de l'Union Européenne montre la variété des réglementations et les pratiques au niveau européen²⁷. Néanmoins, « les perspectives thérapeutiques apparaissent, dans plusieurs pays, comme un catalyseur en faveur de l'introduction de régulations moins restrictives concernant la recherche sur les embryons surnuméraires ». La même étude pose, toutefois, la question de savoir si : « la perspective de pouvoir traiter dans l'avenir des patients souffrant d'affections sévères par des transplantations de tissus produits à partir de la technique de clonage thérapeutique va diminuer la résistance morale et sociétale vis-à-vis de la création d'embryons en vue d'une utilisation "instrumentale" ».

2. De la brevetabilité du 'vivant'²⁸

Nous traiterons ici cette question sous son aspect juridique, l'aspect éthique étant traité au chapitre III.

2.1. La Directive 98/44/CE du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques définit comme brevetable les inventions nouvelles impliquant une activité inventive et susceptibles d'application industrielle, même lorsqu'elles portent sur un produit composé de matière biologique ou en contenant, ou sur un procédé permettant de produire, de traiter ou d'utiliser de la matière biologique (article 3.1). Elle stipule encore qu'une matière biologique isolée de son environnement naturel ou produite à l'aide d'un procédé technique peut être l'objet d'une invention, même lorsqu'elle préexistait à l'état naturel (article 3.2).

Son article 5.2. précise qu'un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel.

A l'heure actuelle, on ne sait pas encore clairement si cette disposition s'applique aux cellules souches humaines.

La directive stipule ensuite que les procédés de clonage des êtres humains, les procédés de modification de l'identité génétique germinale de l'être humain et les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales ne sont pas brevetables (article 6.2). Les implications de ces dispositions sur les cellules souches humaines ne sont pas ici non plus très claires.

²⁷ De Wert G, Berghmans RLP, Boer GJ et al. *Ethical guidance on human embryonic and fetal tissue transplantation : a European Overview*. Medicine, Health Care and Philosophy 5 : 79-90 (2002).

²⁸ que la directive européenne 98/44/CE dénomme 'la matière biologique'.

2.2. L'avis n°16 du Groupe Européen d'Ethique (GEE) des Sciences et des Nouvelles Technologies auprès de la Commission Européenne²⁹

Dans un essai de clarification juridique, le Groupe d'Ethique Européen a rendu le 7 mai 2002, à la demande de R. Prodi, l'avis n°16 relatif aux aspects éthiques de la brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches humaines. Le GEE est d'avis que sont seules brevetables des « lignées de cellules souches modifiées par des traitements *in vitro* ou génétiquement, pour acquérir les caractéristiques nécessaires en vue d'applications industrielles précises³⁰ » ; il en est de même pour toute méthode impliquant des cellules souches humaines, quelle que soit leur source, à condition que ces méthodes répondent aux critères de brevetabilité (nouveau, activité inventive, application industrielle).

Pour pouvoir se prononcer ultérieurement sur divers aspects éthiques et économiques de la brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches humaines, il apparaît indispensable de mentionner la façon dont cet avis n°16 définit la nature, l'objet et le champ d'application des brevets.

2.2.1. Critères auxquels doit répondre un brevet

En Europe, un brevet peut être délivré sous réserve que trois exigences soient remplies : nouveauté, activité inventive, application industrielle³¹. *Nouveauté* : l'invention doit représenter une avancée par rapport à ce qui est considéré comme étant l'état de la technique dans son domaine. *Activité inventive* : l'invention ne doit être évidente pour aucune personne spécialiste du domaine concerné ; une simple *découverte* ne peut constituer une invention brevetable alors qu'une *invention* est brevetable.

Le Comité souligne que l'avis n°16 ne mentionne pas un quatrième critère figurant à l'article 83 de l'European Patent Convention (EPC) de 1973, considérée comme la « bible » du European Patent Office (EPO), à savoir : la *divulgation suffisante* (*sufficiency of disclosure*).

L'article 83 mentionne : « La demande de brevet européen doit divulguer l'invention d'une manière telle qu'elle soit suffisamment claire et complète pour pouvoir être réalisée par une personne compétente dans le domaine concerné »³².

2.2.2. L'objet des brevets

Le droit des brevets vise à promouvoir l'innovation technologique et la dissémination de ses résultats. Dans ce but, la directive européenne 98/44/EC du 6 juillet 1988 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques garantit une sécurité juridique dans ce domaine et vise à aider les sociétés européennes de biotechnologie à promouvoir plus efficacement leurs innovations et donc à attirer les investissements financiers.

Il est intéressant de signaler que l'approche de l'Union européenne concernant les brevets en matière de biotechnologie diffère de celle des USA dont la réglementation dans ce domaine ne se réfère pas explicitement à l'éthique³³. L'octroi d'un brevet ne signifie pas une autorisation d'utilisation de l'invention. C'est ainsi que la directive mentionne qu'« un brevet d'invention n'autorise pas son titulaire à mettre l'invention en œuvre, mais se borne à lui conférer le droit

²⁹ Les aspects éthiques de la brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches humaines (7 mai 2002).
(voir : http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/avis3_en.htm).

³⁰ Avis n°16 du Groupe Européen d'Ethique. Op cit. p.18.

³¹ Avis n°16 du Groupe Européen d'Ethique. Op.cit. p.10.

³² Article 83 : « The European patent application must disclose the invention in a manner sufficiently clear and complete for it to be carried out by a person skilled in the art ». *Biotechnology Patents and Morality*. (Ashgate. Second Edition), Ed. Sigrid Sterckx. pp.18-22.

³³ Avis n°16 du Groupe Européen d'Ethique. Op.cit. p.8.

d'interdire aux tiers de l'exploiter à des fins industrielles et commerciales»³⁴. L'autorisation de commercialiser une invention ou de l'utiliser pour la recherche relève de réglementations autres que celle relative aux brevets. Ce point est important s'agissant de l'utilisation de cellules souches et de clonage thérapeutique.

2.2.3. *Champ d'application d'un brevet*

On distingue le brevet portant sur un *produit* (e.g., cellules souches, lignées de cellules souches, cellules souches différenciées, cellules souches génétiquement modifiées), ou sur un *procédé* ou *méthode* (e.g., procédé d'isolement de cellules souches à partir d'embryons ou de tissus adultes, procédés d'enrichissement en cellules souches, procédés de culture, procédés d'induction de différenciation et de transdifférenciation des cellules souches).

Toutefois, une revendication de brevet relative à un produit confère une protection plus étendue au titulaire du brevet et davantage de restrictions pour les utilisations ou les recherches ultérieures qu'une revendication concernant un procédé ou une méthode.

On peut à ce stade poser la question de la légitimité de créer des conditions favorables à la constitution de quasi monopole sur des lignées de cellules souches.

Si l'avis n°16 du GEE aborde un certain nombre d'aspects éthiques généraux, il aborde également les aspects éthiques plus spécifiquement liés à la brevetabilité dans le domaine des cellules souches. A cet égard, le Comité souligne l'importance majeure de la position susdite du GEE: en effet, elle propose de limiter le droit de prendre un brevet sur les cellules souches en considérant que le critère général du brevet « activité inventive » n'est rencontré qu'après modification de la lignée. Elle contredit donc, dans le domaine des cellules souches en tout cas, l'option de la directive européenne 98/44/CE sur le brevetage du vivant, qui dit que le seul isolement par rapport à l'état natif suffit à établir l'activité inventive. Le GEE considère que l'isolement ne suffit pas en considérant qu'il s'agit plutôt alors d'une découverte et non d'une invention. Ce faisant, elle éloigne l'embryon et ses cellules de la possibilité d'être brevetés et apporte une précision bienvenue sur l'importante séparation à faire entre découverte et invention, la découverte n'étant bien entendu pas brevetable.

³⁴ Une invention brevetée ne pourra être exploitée par un tiers à des fins industrielles et commerciales que s'il a obtenu une licence contre paiement.

Chapitre III. Discussion éthique

Il est utile de rappeler que la quête du savoir étant à la base de la démarche scientifique, on peut comprendre, admettre, souhaiter et encourager le fait que des équipes de chercheurs se soient lancées dans ce champ prometteur de la biologie et de la médecine. Mais comme tout champ d'investigation scientifique en expansion, la recherche sur les cellules souches suscite de nouveaux questionnements bioéthiques aussi rapidement qu'elle génère de nouvelles découvertes techno-scientifiques. Les questions éthiques soulevées par l'utilisation des cellules souches concernent leur origine et les méthodes pour les recueillir, leurs propriétés, leur brevetabilité, leur commercialisation, etc.

Si pour certains membres la recherche sur les cellules souches constitue un des domaines les plus fascinants et les plus prometteurs de la biologie moderne, il leur paraît cependant souhaitable d'en appeler à la vertu de prudence avant une application hâtive d'innovations techno-scientifiques particulièrement dans le domaine des sciences de la vie où le *faire* (la technologie) prend parfois le pas sur le *savoir* (la science). Ils ajoutent que le risque de précipitation et de non respect de la vertu de prudence est accentué, d'une part, par l'éclairage parfois ambigu et ambivalent que jettent les médias sur les innovations – parfois non validées – que proposent certains « chercheurs » et, d'autre part, par la course pour les financements potentiels. Pour ces membres, un travail sur les hypothèses de risques est indispensable à réaliser et ce, sous l'égide du principe de précaution.

D'autres membres, par contre, considèrent qu'il existe un risque réel de voir les traditionnels désaccords éthiques sur le statut de l'embryon retarder, voire empêcher, le développement des connaissances et d'éventuelles avancées thérapeutiques que permettrait la technologie des cellules souches embryonnaires. Ils plaident donc pour un investissement franc et résolu dans ces recherches, vu leurs potentialités, afin de connaître aussi vite que possible quelles applications sont envisageables. Ils considèrent que cette clarification sera essentielle pour mener un débat éthique constructif sur le choix social à faire d'utiliser ou non la technologie des cellules souches embryonnaires.

1. Discussion éthique à propos de l'origine des cellules souches

L'origine des cellules souches pose par elle-même des problèmes techno-scientifiques spécifiques et des interrogations bioéthiques. En effet, selon qu'on les obtient de manière invasive ou non, avec ou sans le consentement de leur donateur, selon que l'obtention exige ou pas la destruction ou le non-développement de l'organisme porteur, les problèmes éthiques se posent différemment.

1.1. Cellules souches adultes

L'utilisation des cellules souches adultes ne pose pas de problème spécifique qui échapperait aux règles éthiques habituelles dans le domaine de l'action médicale et de l'expérimentation humaine (consentement libre et éclairé, respect de l'intégrité du corps humain, qualité scientifique du protocole, etc.).

Un premier groupe de membres du Comité qui reconnaissent un statut moral intrinsèque à l'embryon, est d'avis qu'il est indiqué d'encourager surtout les recherches sur les cellules souches adultes qui poseraient moins de problèmes éthiques que d'autres types de cellules souches.

Les membres d'un second groupe pensent que les cellules souches adultes ne posent pas nécessairement moins de problèmes éthiques que les cellules embryonnaires, car d'autres éléments doivent aussi être pris en compte, tels que la charge qui pèse sur la personne chez qui on les prélève, la sécurité du traitement médical et l'utilité potentielle des cellules souches autres qu'adultes pour le traitement de plusieurs affections.

Les membres d'un troisième groupe qui, tout comme ceux du premier groupe reconnaissent un statut moral intrinsèque à l'embryon, tiennent cependant à prendre en considération les éléments

avancés par le deuxième groupe. En outre, ils insistent sur l'importance d'une information complète du patient d'autant que les méthodes d'extraction des cellules souches adultes peuvent être très invasives et posent donc la question de la proportionnalité des gestes médicaux proposés (balance entre les risques pour les intéressés et les bénéfices escomptés de la recherche). Se pose donc pour eux le choix du moindre mal ; choix pour lequel le patient est le premier concerné.

1.2. Cellules souches fœtales et sang de cordon

a) L'utilisation des cellules souches provenant de fœtus pose des problèmes éthiques particuliers, car ces cellules sont obtenues suite à une interruption de grossesse. On s'interrogera sans doute sur la qualité de cellules fœtales recueillies lors d'une interruption médicale de grossesse. Selon certains membres, l'interruption volontaire ou médicale de la grossesse ne peut être liée directement ou indirectement à l'obtention de ces cellules. Pour d'autres, la provocation et l'interruption d'une grossesse en vue d'obtenir des cellules souches peut se justifier éthiquement dans des circonstances exceptionnelles. Ce serait le cas, par exemple, quand il y a une chance raisonnable de sauver la vie d'une personne avec des cellules souches obtenues d'une telle façon.

A ce propos, il est utile de signaler que l'étude européenne,³⁵ citée précédemment, mentionne « l'existence d'un « large consensus³⁶ » au niveau européen à propos de conditions telles que :

- la décision d'avorter ne peut pas influencer la transplantation ultérieure de tissus embryonnaires et fœtaux. Une restriction plus spécifique étant que la femme ne doit pas être dans la situation de pouvoir désigner le receveur.
- un consentement informé doit être obtenu. Toutefois, l'avis n°1 du Comité consultatif de bioéthique français recommande que le consentement informé soit obtenu en cas d'avortement spontané ou thérapeutique. En cas d'avortement non-thérapeutique électif, le comité français recommande de donner à la femme un droit de veto préalable (opting out) plutôt que d'imposer l'obligation de demander son consentement.
- la décision de mettre fin à la grossesse doit être prise avant que le consentement de donner des tissus embryonnaires et fœtaux pour transplantation ait été sollicité. »

b) Parmi les sources possibles de cellules souches, le sang de cordon ombilical occupe une place particulière. Bien que présentes en petites quantités, ces cellules souches se trouvent encore à un stade immature et on peut dès lors présumer qu'elles peuvent donner lieu à une diversification relativement élevée et sont mieux tolérées sur le plan immunitaire.

Dans son Avis n°11 susdit du 20 décembre 1999, le Comité a évoqué l'utilisation du sang du cordon ombilical. Il indique que « la grande majorité des prélèvements est mise à la disposition d'une banque internationale et n'est donc que rarement utilisée pour des receveurs familiaux. Ce prélèvement inoffensif, n'est effectué qu'après accord écrit de la mère qui renonce à tout contrôle sur l'usage ultérieur et accepte le principe d'une prise de sang lors du prélèvement et après 3 mois pour le dépistage d'affections transmissibles éventuelles. Elle s'engage à renseigner le centre de prélèvement sur ses problèmes de santé ultérieurs ainsi que sur ceux de son enfant. »³⁷.

Etant donné que le sang de cordon ombilical n'est présent qu'à la naissance, une application thérapeutique n'est possible que dans la mesure où ce sang est conservé dans ce que l'on appelle une '*banque de sang de cordon*'. Une pareille banque peut être axée sur (1) le stockage du sang de cordon d'individus en vue d'un développement ultérieur de tissus au profit de ces mêmes individus (*banque pour usage autologue*), ou axée sur (2) le stockage du sang de cordon d'un grand nombre

³⁵ G. de Wert et consorts, « Ethical guidance on human embryonic and fetal tissue transplantation : a European overview », *Medicine, Health Care and Philosophy*, 2002, Op. cit.

³⁶ 'strong consensus' i.e., an almost unanimous agreement.

³⁷ voir avis n°11 du Comité du 20 décembre 2002, point A.4.

d'individus, la classification des prélèvements en fonction de *leurs caractéristiques immunologiques* et la mise à disposition de ceux-ci au profit de tous les individus, sur la base de ces caractéristiques (*banque pour usage allogénique* en vue d'un développement ultérieur de tissus au profit de tous les individus).

Certains membres estiment qu'avant de porter un jugement éthique sur ces deux types de banques de sang, il importe d'apporter une réponse qui soit fiable à long terme à une question scientifique importante, à savoir : *est-il établi que le sang de cordon d'un individu ne fournira aucun avantage supplémentaire à cet individu par rapport à du sang de cordon non individualisé mais compatible avec son type immunologique?*

A l'heure actuelle, il n'existe aucune réponse scientifique claire et définitive à cette question.

Dès lors le Comité pense qu'il est souhaitable à l'heure actuelle que les autorités soutiennent la création et le fonctionnement de *banques à usage allogénique*, accessibles à tous, ou du moins, soutiennent de manière croissante pareilles initiatives. En outre, étant donné les avantages éventuels que pourraient présenter les banques à usage autologue par rapport aux banques à usage allogène, le Comité pense que les Autorités devraient prendre les mesures qui s'imposent pour soumettre à un contrôle adéquat les initiatives privées lancées dans ce domaine, dont le financement incomberait, dans un premier temps, à des institutions privées quitte ultérieurement à les voir soutenues financièrement par les Autorités voire à les voir ériger en service public si les données scientifiques venaient à prouver leur bien fondé. Toutefois, de tels choix devraient se faire dans le respect des principes de justice distributive qui, dans une société démocratique, inspirent les décisions relatives à l'équitable allocation des ressources disponibles pour les soins de santé.

1.3. Cellules souches embryonnaires

En raison de leur origine, les cellules souches embryonnaires posent des problèmes éthiques à divers niveaux. Le *statut* de l'embryon est naturellement mis en cause ici dans la mesure où, pour obtenir ces cellules souches, l'embryon est empêché de poursuivre son développement, voire détruit. Comme le Comité l'a montré en détail dans son Avis n°18 (chapitre 4), la question est complexe et reçoit plusieurs réponses très différentes. Cette question du statut de l'embryon engage naturellement un problème connexe fondamental : le mode de *constitution* de l'embryon, selon l'objectif poursuivi et selon la procédure biologique de constitution.

L'*objectif* de la *constitution* pose question. Il peut s'agir d'embryons constitués dans le cadre d'un projet parental qui a abouti, auquel les géniteurs ont renoncé ou bien qui n'a plus lieu. Ou encore, sous les réserves de la loi actuelle, il peut s'agir d'embryons constitués à des fins de recherches. Il importe de distinguer clairement ces finalités au moment où l'on entame le protocole clinique de fécondation in vitro.

La *méthode* de *constitution* est également sujette à discussion éthique. En effet la constitution par fusion des gamètes ou par transfert nucléaire pose des problèmes spécifiques en particulier du point de vue des risques de dérapage vers le clonage reproductif³⁸.

Le *consentement* des donneurs d'embryons ou de gamètes est nécessaire, mais plusieurs questions éthiques se posent, car l'embryon qui ne pourrait être la « propriété » de quiconque n'est pas non plus un « bien public » ou commun.

Selon certains membres, l'embryon, tout comme ses cellules souches, ne peut être assimilé purement et simplement à une « matière première » qui serait soit utilisable librement sur le plan médical, soit exploitable dans le cadre d'une licence commerciale.

³⁸ Cfr. Chapitre III. 7.

Pour d'autres membres, les cellules souches (dont les cellules souches embryonnaires) n'ont pas un statut différent de celui d'autres matériels corporels tels que la moelle osseuse et peuvent ainsi être utilisées comme matière première. Cependant, il revient aux donneurs de gamètes de donner un consentement effectif, libre et éclairé pour que les embryons surnuméraires (voir avis n°18 relatif à la destination des embryons congelés) ou les embryons constitués à partir de leurs gamètes à des fins de recherche puissent être utilisés dans un protocole dont la qualité scientifique et éthique aura été reconnue par un comité d'éthique (loi du 11 mai 2003).

1.4. Remarques générales

En tenant compte de l'origine humaine commune aux divers types de cellules souches, certains membres estiment qu'à résultat scientifique équivalent, les recherches pouvant être réalisées avec du matériel animal doivent recevoir la priorité sur des recherches réalisées avec des cellules souches humaines.

D'autres membres pensent que cette décision doit dépendre d'un grand nombre de critères, tels que la rapidité avec laquelle des résultats pourront être enregistrés, le caractère prometteur ou non de la piste de recherche, la validité pour l'espèce humaine de données recueillies chez l'animal alors que l'expérience montre que ces résultats ne sont pas toujours transposables chez l'homme. L'expérimentation animale est d'ailleurs toujours seulement une « pré-expérimentation » dont les résultats doivent nécessairement être confirmés sur du matériel humain. En outre, il n'y a pas de raison de retarder une expérimentation sur du matériel humain si ce matériel est disponible en surplus comme le sont les embryons surnuméraires.

Des membres tiennent à mentionner le risque de voir un certain dogmatisme moral s'opposer à la connaissance scientifique et empêcher la recherche ainsi que l'évolution des connaissances. A titre d'exemple, imaginons que seules les cellules souches embryonnaires conduisent à des traitements effectifs du fait de leur plus grande plasticité. Si tel était le cas, la concentration des moyens sur les seules cellules souches adultes pour des raisons dogmatiques se traduirait par un retard dans la mise au point de traitements effectifs et se ferait donc au détriment des malades.

Pour ces membres, il est impératif de favoriser les diverses pistes raisonnables de recherche sans aucun préjugé et de laisser la collectivité faire le choix en aval de la recherche d'appliquer ou non l'une ou l'autre des innovations thérapeutiques. Ce choix devant être fondé sur des éléments tels que l'intérêt du traitement, son efficacité, son effectivité, les alternatives disponibles et les aspects éthiques.

2. La brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches humaines

Rappelons qu'en Europe, un brevet peut être délivré sous réserve que quatre critères soient remplis : nouveauté, activité inventive, application industrielle³⁹ et divulgation suffisante (*sufficiency of disclosure*)⁴⁰.

Cependant, en biotechnologie, il peut être bien difficile de faire la part des choses entre simple découverte et invention. Pourtant le dépôt de brevet en biotechnologie est devenu pratique courante. Toutefois, ce n'est pas parce qu'il est possible d'obtenir des brevets pour des "inventions" telles que des gènes, des lignées cellulaires souches ou des lignées cellulaires cancéreuses que toute interrogation éthique cesse. D'ailleurs, l'avis n°8 du 25 septembre 1996 du Groupe Européen d'Éthique, relatif à la brevetabilité des inventions impliquant des éléments d'origine humaine, signale que: « la distinction traditionnelle entre découverte (non brevetable) et invention

³⁹ Avis n°16 du Groupe Européen d'Éthique. Op.cit. p.10.

⁴⁰ Article 83 de la European Patent Convention (EPC). Cfr *Biotechnology Patents and Morality*. (Ashgate. Second Edition), Ed. Sigrid Sterckx. pp.18-22.

(brevetable) implique, dans le domaine de la biotechnologie, une dimension éthique particulière »⁴¹. Plusieurs membres tiennent à rappeler qu'en fait les cellules souches existent. On les a découvertes. On ne les a pas inventées ! Par contre, on a simplement mis au point des procédés de culture permettant de les isoler afin d'obtenir des lignées cellulaires. Quant au critère d'*application industrielle* impliquant que l'invention est susceptible d'application industrielle, les mêmes membres soulignent que la biomédecine ne peut être considérée, à l'instar de l'agriculture, comme une simple "industrie".

2.1. Brevetabilité des cellules souches - Etat de la situation

Dans le monde, plus de 2000 demandes de brevet ont été déposées pour des cellules souches humaines et non humaines, dont un quart concerne des cellules souches embryonnaires. La délivrance d'un brevet a été octroyée dans un tiers des cas pour l'ensemble des demandes, et dans un quart des demandes relatives à des cellules souches embryonnaires⁴².

Ces brevets sont relatifs à des lignées cellulaires considérées comme des *produits* et relatifs à des *procédés* d'isolement, d'enrichissement, de culture, d'induction de différenciation et de transdifférenciation des cellules souches.

D'autres brevets concernent déjà des techniques de clonage en vue d'obtenir des cellules souches ; des procédés de parthénogénèse pour produire des cellules souches autologues en évitant la destruction d'embryons potentiellement viables créés pour l'isolement des cellules souches ; des procédés de transformation de cellules somatiques en cellules souches en leur injectant du cytoplasme de cellules souches ou d'ovocyte (i.e., le transfert ovoplasmique)⁴³.

Cette course aux brevets dans le domaine particulier des cellules souches traduit les potentialités et les espoirs de ce secteur de la recherche en biologie. Il n'en reste pas moins que se pose à nouveau ici - comme lorsque fut annoncé (il y a environ une décennie) le décryptage moléculaire du génome humain⁴⁴ - la question de la pertinence de la brevetabilité du vivant et du risque des dérives marchandes.

2.2. Dilemme éthique posé par l'assimilation des cellules souches humaines à une matière première susceptible de marchandisation (commodifying stem cells)⁴⁵

Ce n'est pas parce qu'il est possible d'obtenir des brevets pour des "inventions" telles que des lignées cellulaires souches que toute interrogation éthique cesse. En amont des aspects techniques et juridiques, il reste le dilemme éthique de fond posé par la *brevetabilité* des inventions impliquant des cellules souches humaines. Si la brevetabilité est un moyen classique dans une société de marché d'encourager l'innovation - ainsi que le progrès scientifique pouvant aider à améliorer les soins de santé - par le biais d'une compensation éventuellement financière à l'inventeur (ou au chercheur qui a trouvé) en échange de la transparence et de la publication de ses résultats, le brevet peut aussi devenir source de restriction pour l'accès aux soins étant donné qu'il impose une licence pour l'utiliser et donc le paiement de droits au titulaire de ce brevet.

Par ailleurs, certains membres du comité tiennent à souligner l'importance du fossé qui se creuse entre ceux qui mènent une réflexion sur le statut ontologique de l'embryon humain et ceux qui, sur le terrain, avancent, stimulés par les considérations technico-commerciales liées à la brevetabilité

⁴¹ voir : http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/avis3_en.htm .

Cette dimension éthique particulière que rappelle le GEE est quelque peu occultée dans la Directive 98/44/CE du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques qui stipule qu'une matière biologique isolée de son environnement naturel ou produite à l'aide d'un procédé technique peut être l'objet d'une invention, même lorsqu'elle préexistait à l'état naturel (article 3.2).

⁴² Avis n°16 du Groupe Européen d'Éthique. Op.cit. p.13.

⁴³ Avis n°16 du Groupe Européen d'Éthique. Op.cit. p.14.

⁴⁴ Le décryptage moléculaire de notre patrimoine génétique commun - le génome humain - avait été présenté jadis, c'est-à-dire il y a environ une décennie, comme la prochaine révolution thérapeutique.

⁴⁵ La littérature anglo-saxonne se réfère à la marchandisation des cellules souches en utilisant la formule de : *commodifying stem cells*.

des cellules souches, qu'elles soient obtenues à partir d'embryons humains (production sexuée) ou à partir du transfert nucléaire d'une cellule somatique dans un ovocyte énucléé (production asexuée de cellules souches par le clonage dit thérapeutique).

A ce niveau, le Comité souhaite attirer l'attention sur les points suivants.

2.2.1. *Le risque de conflits d'intérêts*

D'une part, la licence et le paiement de droits d'utilisation au titulaire du brevet pourraient constituer un obstacle à l'accès équitable aux soins améliorés ou rendus plus performants par la recherche sur les lignées de cellules souches ; d'autre part, le principe du brevet et de la licence peut promouvoir la recherche et l'innovation, et donc l'amélioration des soins. La sauvegarde d'un juste équilibre entre les intérêts du titulaire du brevet et les intérêts de la société est impérative. Par ailleurs, cette sauvegarde est d'autant plus légitime quand les recherches de *l'inventeur-titulaire du brevet* ont été financées par des fonds publics.

2.2.2. *Organisation et financement de la recherche*

L'approche éthique de l'organisation et du financement de la recherche peut être très différente d'une société à l'autre. A cet égard, les différences entre les Etats-Unis et l'Europe sont à souligner.

Aux États-Unis, lorsqu'il s'agit de financement public de la recherche médicale, on accorde une attention particulière aux convictions morales, philosophiques et/ou religieuses du citoyen-contribuable (*tax-payer citizen*). Concrètement, cela signifie que l'argent des contributions (qui provient de tout un chacun) ne peut pas servir à financer des recherches et des pratiques contraires au point de vue moral de certains, voire au point de vue moral dominant⁴⁶.

En ce qui concerne plus particulièrement la recherche sur les cellules souches, il est, par exemple, interdit d'utiliser des crédits fédéraux pour créer des lignées de cellules souches lorsque cette opération implique la destruction d'embryons humains. L'autorité démocratiquement élue répercute de la sorte l'opinion des contribuables qui refusent ces types de recherches ou toute forme d'instrumentalisation de l'embryon.

La vision de la responsabilité morale personnelle est un deuxième élément qui intervient dans l'acceptation, par l'administration américaine actuelle, de l'utilisation de lignées de cellules souches déjà existantes à des fins de recherche. Cette acceptation se fonde, en effet, sur le principe que l'utilisation de lignées de cellules souches déjà existantes à des fins de recherche est acceptable en raison des avantages potentiels susceptibles d'en résulter et parce que le préjudice (la mort des embryons) est d'ores et déjà accompli. Par analogie : de même qu'un chirurgien ayant transplanté les organes d'un homme assassiné n'est pas responsable du meurtre, un chercheur qui utilise des cellules souches d'embryons qui ont été préalablement détruits indépendamment de ses propres actions, n'est pas responsable de la mort de ces embryons. Toutefois, bien que ce raisonnement puisse être défendable sur le plan de la responsabilité individuelle du chercheur, cette position est difficile à soutenir quand on est conscient que la recherche sur cellules souches embryonnaires suppose la destruction d'embryons humains.

La logique sous-jacente à cette pratique anglo-saxonne réside non seulement dans son pragmatisme opérationnel, mais aussi dans le respect qu'elle assure aux convictions des contribuables refusant soit ces types de recherches, soit toute instrumentalisation de l'embryon humain.

En fait, si cette logique se résume - pour ceux qui la tolèrent - au caractère irréductible au-delà d'un

⁴⁶ Certains membres soulignent la naïveté qu'il y aurait à prendre pour argent comptant l'idée que les restrictions du financement public de certaines recherches sont dues à l'extrême attention du législateur aux convictions des citoyens-contribuables dans la mesure où on ne leur a même pas demandé récemment leur avis à propos d'armes de destruction massive. D'autres membres - probablement plus naïfs mais moins cynico-sceptiques - se refusent de céder à ce type de désenchantement démocratique et continuent à croire que la bien imparfaite démocratie occidentale n'avance et ne se renouvelle qu'avec des idées, donc avec des débats en ce compris la confrontation des diverses convictions.

certain point de la règle des « deux poids et deux mesures », pour d'autres elle témoigne de l'application d'un double critère (parfois repris sous le vocable de double standard), à savoir: des règles et normes différentes pour l'accès des organismes de recherche aux financements privés ou publics. La dichotomie ainsi créée relève pour ces derniers d'un certain degré d'hypocrisie.

Vue d'Europe, cette dichotomie est contestée par d'aucuns qui y discernent un mécanisme privant de facto des citoyens – que sont aussi les chercheurs du secteur public – de l'accès au financement d'activités de recherche, par ailleurs strictement légales. En fin de compte, ces chercheurs sont victimes d'une discrimination par rapport à leurs collègues du privé qui se voient ainsi offrir le monopole de la recherche concernée, donc des brevets potentiels ainsi que de la commercialisation qui en découle.

A ce propos, il est utile de mentionner que depuis septembre 2001, **le National Institute of Health de Bethesda (NIH)** a développé un memorandum de bonne entente avec les détenteurs des brevets relatifs aux 64 lignées de cellules souches embryonnaires. Ceci afin de faciliter l'accès à ces lignées, dans des conditions raisonnables et équitables, par toutes les équipes dont les recherches non commerciales sont financées par des fonds fédéraux^{47 48} ajouter ici la note de bas de page 55.

Pour certains membres, proposer de contourner les contradictions par des accords négociés de transfert de technologie⁴⁹ ne répond pas à la question de l'impact social, culturel et symbolique de cette logique scientifique et financière.

En Europe encore, l'avis n°15 du Groupe européen d'éthique⁵⁰ précise qu'il "est crucial de placer la recherche sur les cellules souches embryonnaires (ES), dans les pays où elle est autorisée, sous le contrôle public strict d'une autorité centrale [...] et de prévoir que les autorisations données pour ce type de recherche soient très sélectives et reposent sur un examen cas par cas, tout en assurant un maximum de transparence. Cette règle doit s'appliquer, que les recherches en question soient menées par le secteur public ou le secteur privé." Ajoutons qu'en Europe, la scission entre fonds publics et fonds privés est nettement moins courante et plus difficile à justifier, eu égard à la tradition européenne et à sa hiérarchie de valeurs.

Certains membres posent la question de savoir si l'idéal démocratique doit nécessairement s'accommoder du principe de l'affectation des deniers publics aux seules recherches dont l'objet serait moralement acceptable par tous.

Enfin, certains membres souhaitent rappeler que dans une société démocratique dont la solidarité est une valeur de base (fondatrice), la santé est un bien public et non pas un bien de consommation que l'on pourrait s'offrir ou non. Dans cet ordre de valeurs, si les lignées de cellules souches sont assimilées à une matière première, leur usage doit être régulé avec comme unique ligne d'horizon celle de permettre de satisfaire l'accès à ce bien public par le plus grand nombre.

⁴⁷ i.e. Negotiated technology transfer agreement, tel que le memorandum de bonne entente négocié par le National Institute of Health de Bethesda (NIH) avec les détenteurs des brevets relatifs aux 64 lignées de cellules souches embryonnaires.

⁴⁸ Zerhouni E. Stem cell programs. *Science* 300, 911 (2003).

⁴⁹ i.e. Negotiated technology transfer agreement and compulsory licensing schemes. JJ. Fins, M. Schachter. *Patently controversial: Markets, Moral, and the President's proposal for embryonic stem cell research*. Kennedy Institute of Ethics journal. 2002 ; 12 : 265-278.

⁵⁰ Avis n°15 du Groupe Européen d'Ethique des Sciences et des Nouvelles Technologies auprès de la Commission Européenne (14 novembre 2000) ; op cit. p.14 (§2.6).

2.2.3. Encadrement légal – Droits de l'individu – Retombées économiques

Un encadrement légal du type de celui proposé le 9 août 2001 aux USA⁵¹ a cependant soulevé de la part de certains milieux un questionnement éthique tant au niveau de la liberté de décision de chaque *individu* (i.e., le droit d'entraver la liberté d'un couple de donner les cellules souches issues de la fusion de leurs gamètes pour un programme de recherche financé par des fonds fédéraux) qu'au niveau de la *société* (i.e., le droit de laisser libre court aux laboratoires privés – donc au marché – pour le développement de nouvelles lignées de cellules souches et, paradoxalement, de renforcer la valeur des brevets [*patents rights*] liés aux 64 lignées de cellules souches embryonnaires déjà existantes et produites par la recherche privée⁵²).

En effet, cette nouvelle politique condamne simultanément l'utilisation de fonds fédéraux pour la production et le développement de nouvelles lignées de cellules souches, et autorise l'exploitation des fruits potentiels des lignées produites et développées avant l'application de cette politique. Le résultat paradoxal est de bouleverser le délicat équilibre obtenu par l'exclusivité temporaire que confère normalement la législation sur les brevets (*patents laws*). En conséquence, cette politique accentue le contrôle du marché des 64 lignées existantes de cellules souches embryonnaires par les détenteurs actuels de leur brevet respectif ; elle crée ainsi un goulot d'étranglement au niveau de l'accès aux futurs financements fédéraux qu'elle autorise⁵³.

Certains milieux scientifiques regrettent l'aspect contraignant de cette politique à un double titre. Premièrement, cette politique contraignante risque d'entretenir le manque de diversité *génétique* des lignées actuellement disponibles⁵⁴. Deuxièmement, en transformant les 64 lignées de cellules souches embryonnaires en matière première⁵⁵ exclusivement disponible sur le marché, cette politique est en porte-à-faux avec la conception de l'administration Bush. Celle-ci se veut en effet respectueuse de l'opinion d'une partie de l'électorat, à savoir que les embryons à partir desquels ces cellules souches ont été prélevées possèdent un statut moral particulier, qui doit les protéger de toute exploitation commerciale ou autre. Enfin, ce compromis est en contradiction avec la logique du libéralisme économique.

2.2.4. Exemption du droit des brevets et recherche académique

En Europe, les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales sont en général exclues des brevets. Cette exclusion vise à préserver les échanges de savoir-faire et des connaissances nécessairement évolutives en biomédecine, et ce dans l'intérêt des patients. Cette exemption ne concerne pas les médicaments ou les équipements médicaux. Cependant, une exemption supplémentaire existe traditionnellement en Europe : l'exemption pour la recherche académique. Bien qu'elle soit mentionnée souvent dans les législations nationales, elle est peu à peu battue en brèche par les intérêts financiers en présence. Son objet est pourtant louable puisqu'il est de permettre à des chercheurs de mener leurs travaux sans payer de droits de licence à l'inventeur, dès lors que cette recherche n'a pas de but commercial. C'est évidemment lorsqu'il s'agit de définir ce qui est « commercialement correct » que les conditions sont à nouveau réunies pour que la pratique du double standard ou d'attitudes hypocrites se développent dans la clandestinité de certains laboratoires. La législation américaine est plus claire dans ce domaine : elle ne comporte aucune exemption en faveur de la recherche académique ; qui plus est, le droit américain ne prévoit pas non plus d'exemption pour les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales.

⁵¹ G.W. Bush. Address of President George W. Bush on Federal financing for Research with Embryonic Stem Cells. 2001b. White House Fact Sheet. Disponible à : <http://www.whitehouse.gov/news/releases/2001/08/20010810.html>.

⁵² « As a result of private research, more than 60 genetically diverse stem cell lines already exist. I have concluded that we should allow federal funds to be used for research on the existing stem cell lines where the life and death decision has already been made ». 2001b. White House Fact Sheet. Op.cit.

⁵³ JJ. Fins, M. Schachter. *Patently controversial : Markets, Moral, and the President's proposal for embryonic stem cell resarch*. Kennedy Institute of Ethics journal. 2002 ; 12 : 265-278.

⁵⁴ Kennedy D. Stem cells : still here, still waiting. *Science* **300**, 865 (2003).

⁵⁵ i.e. commodifying stem cells .

Outre l'exemption dont devraient continuer à bénéficier les chercheurs académiques dans une plus grande transparence, il est important que les brevets couvrant les lignées de cellules souches ne soient ni trop larges ni exhaustifs, parce que si tel devait être le cas, cela constituerait un obstacle monopolistique aux activités de recherche fondamentale et à l'innovation dans le domaine des applications cliniques ; donc un obstacle indéfendable à l'amélioration de la qualité, de l'efficacité et de l'effectivité des soins de santé.

2.2.5. La brevetabilité et le dilemme du financement public/privé de la recherche biomédicale

Même en ne tenant pas compte du fait que beaucoup considèrent que les cellules souches humaines ont un statut particulier par rapport à d'autres matériaux chimiques ou biologiques, il faut reconnaître que le dilemme du financement public/privé n'est en rien propre à la recherche sur les cellules souches. L'essentiel de la recherche pharmacologique est assuré par le secteur privé où la brevetabilité des innovations est la règle. Le droit des brevets vise à promouvoir l'innovation technologique et la dissémination de ses résultats, donc à stimuler les investissements qui leur sont indispensables. Cela peut entraîner pour les utilisateurs potentiels⁵⁶ une augmentation du coût des éventuelles innovations issues de la recherche sous brevet. Il n'en reste pas moins que, sans financements importants et réguliers, la recherche court le risque de ralentir, voire de s'interrompre, au détriment des patients qui auraient pu bénéficier des avancées thérapeutiques.

Dès lors, le dilemme pour le législateur pourrait se résumer soit à laisser faire la concurrence, soit à interdire purement et simplement la brevetabilité du vivant en général et des cellules souches en particulier. Ce dilemme éthique est déjà bien connu en pharmacologie traditionnelle.

En fait, la *logique* conduisant à interdire de breveter le vivant, sans prévoir des moyens publics alternatifs, reviendrait à empêcher la possibilité de développements thérapeutiques ou diagnostiques effectifs. Quant à la logique conduisant à laisser faire la concurrence⁵⁷ en biomédecine, elle est tout sauf univoque. En effet, elle ne permet pas de faire l'impasse sur un *choix* politique incontournable entre : soit construire une recherche et une industrie de production publique de nouveautés thérapeutiques issues de cette recherche en ayant préalablement dégagé les moyens budgétaires publics suffisants (en vue de remplacer le marché); soit laisser le privé, dans un premier temps, prendre les risques d'une recherche aléatoire (pouvant ne déboucher sur rien de concret tant en termes thérapeutiques que financiers) pour, dans un deuxième temps, faire un investissement différé en acceptant de payer en aval les applications thérapeutiques validées.

Ce dilemme se réduit en fait à une ambivalence - étant entendue dans le sens de ce qui se présente sous deux aspects, sans qu'il y ait nécessairement opposition ou ambiguïté. Car il y a des avantages et des désavantages dans les deux logiques et dans les deux versants du choix politique. Cette ambivalence, loin de simplifier la tâche du législateur, rend compte cependant de la nécessité de faire preuve d'esprit d'ouverture, de discernement, de flexibilité et de transparence lors des choix engageant la vie en société et la recherche du bien commun.

A l'heure actuelle, la tâche du législateur se complique par le fait que l'image d'une économie régie en principe par les lois « naturelles » d'un marché autorégulé capable de répondre à tous les besoins sociaux - dont les besoins en soins de santé - est quelque peu ternie. En fait, le libéralisme économique poussé trop loin menace les libertés fondamentales et ne rencontre plus les besoins élémentaires ainsi que les anticipations d'agents que ce même libéralisme économique voulait

⁵⁶ A ce propos, rappelons que les thérapies du SIDA sont pratiquement toutes produites par l'industrie privée et sont couvertes par des brevets ; avec comme conséquence directe que leur prix les rendent inaccessibles à la vaste majorité des patients surtout dans les zones déshéritées de la planète. Et à propos de la découverte éventuelle d'un vaccin qu'en sera-t-il, alors que le vaccin relève du domaine dans lequel la notion de *bien public* devrait prendre toute sa signification.

⁵⁷ La concurrence, c'est-à-dire la « *main invisible* du marché » selon la formule d'Adam Smith qui connaît à nouveau une incroyable renommée bien qu'elle n'apparaisse qu'une seule fois dans son livre publié en 1776 *Recherche sur la nature et les causes de la richesse des nations*.

rationnels. Les excès sont dans la nature du libéralisme économique : il les porte en lui comme d'ailleurs dans tout système où la responsabilité des hommes peut se dissimuler derrière celle des structures. Le marché et la règle de droit constituent l'avertissement et le revers indissociables du système et, si le premier démarre toujours plus vite, la seconde finit par le rattraper (ou devrait idéalement le rattraper)⁵⁸.

En conclusion, la question de la brevetabilité des cellules souches est un des éléments parmi d'autres du dilemme entre financement public et/ou privé de la recherche biomédicale et de la commercialisation ultérieures de ses résultats et produits. Dilemme loin d'être résolu, car si dans notre système de soins le motif du profit (donc du marché) sans guidance morale est aveugle, par contre l'inspiration morale (ou l'altruisme désintéressé) sans soutien financier aboutit à la faillite du système.

Il appartient au politique de garder l'équilibre entre ces deux tendances.

Le fond du dilemme, c'est qu'il n'y a pas de définition généralement acceptée de ce qu'est un « juste profit » en soins de santé⁵⁹. Un modèle pragmatique de financement de la recherche biomédicale, où le libéralisme saurait s'accompagner d'une gestion solidaire respectant à long terme l'intérêt général, reste à inventer.

A ce propos, il est utile de mentionner que la Commission européenne a publié, en mai 2003, un *Livre Vert*⁶⁰ sur les services d'intérêt général⁶¹ posant, entre autres, la question du rôle joué par les autorités publiques dans une économie de marché, qui est à la fois de veiller au bon fonctionnement du marché et de garantir l'intérêt général. « Le marché assure habituellement la répartition optimale des ressources au bénéfice de l'ensemble de la société. Néanmoins, certains services d'intérêt général ne sont pas entièrement satisfaits par les marchés seuls, parce que les prix du marché sont trop élevés pour les consommateurs à faible pouvoir d'achat ou parce que le coût de la fourniture de ces services ne pourrait être couvert par les prix du marché. C'est pourquoi les autorités publiques ont toujours eu comme responsabilité première de veiller à ce que les besoins de base collectifs et qualitatifs soient satisfaits et que les services d'intérêt général soient préservés lorsque les forces du marché ne peuvent y parvenir. Cette responsabilité revêt aujourd'hui encore une importance capitale »⁶².

3. L'allocation équitable des ressources

L'allocation équitable des ressources dans un système de soins de santé fondé sur la solidarité dans une société démocratique suppose de la part de ses représentants qu'ils imposent de la retenue aux éventuelles prétentions du chercheur - devenu parfois un *inventeur-titulaire de brevet* -, mais aussi aux exigences des investisseurs privés et publics, des organismes d'assurances sociales et privées, des divers acteurs du système de santé. Ces nombreux intervenants ne peuvent, en effet, s'exonérer de la qualité éthique de leur activité respective en s'extrayant du sens social de cette même activité. En d'autres termes, il faut évaluer spécifiquement les conséquences des brevets sur la poursuite des

⁵⁸ Cfr. X. Greffe. *La nouvelle main invisible ?* Le Monde. 10 décembre 2002, passim.

A.Minc. *Capitalisme : l'esprit contre l'éthique*. Le Monde. 24 Août 2002, passim.

A. Smith. *Théorie des sentiments moraux*. PUF, 1999, passim.

M. Weber. *L'éthique protestante et l'esprit du capitalisme*. Plon, 1964, passim.

⁵⁹ HT. Engelhardt. *Morality for the Medical-Industrial complex. A code of Ethics for the mass marketing of health care*. N Engl J Med 1988; 319:1086-9. et cfr *Lettres à l'éditeur* N Engl J Med 1989; 320:1082-4.

⁶⁰ Livre Vert sur les services d'intérêt général, présenté par la Commission des Communautés européennes, Bruxelles 21.5.2003, COM (2003) 270.

⁶¹ L'expression "services d'intérêt général" couvre «les services marchands et non marchands que les autorités publiques considèrent comme étant d'intérêt général et soumettent à des obligations de service public». Livre Vert, Op.cit., p.7.

⁶² Livre Vert, Op.cit., p.8.

travaux de recherche sur les cellules souches et sur l'accès aux soins de santé, particulièrement en ce qui concerne l'accès équitable aux nouvelles méthodes thérapeutiques et diagnostiques qui en découleront au prix d'investissement élevés.

Si la recherche sur les cellules souches aboutit à de nouvelles thérapies offrant une alternative clinique aux dons d'organes, il ne faudrait pas que, faute de discernement, on en arrive à remplacer le manque chronique d'organes disponibles pour transplantation par des verrous liés aux droits sur les brevets et la propriété intellectuelle. Les aspects éthiques de la brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches humaines comprend donc non seulement une approche de précaution pour leurs conséquences physiopathologiques et médicales à long terme, mais également une approche de précaution pour leurs éventuelles conséquences juridiques et commerciales.

Une évaluation éthique complémentaire indépendante devrait devenir partie intégrante du processus d'examen des offices nationaux de brevets ou d'institutions européennes, telles que l'Office Européen des Brevets (OEB).

4. La commercialisation des ovocytes

Les membres du comité sont unanimes à refuser toute commercialisation des ovocytes, donc tout achat d'ovocytes aux femmes.

Certains membres condamnent la vente de matériel corporel en raison surtout de l'atteinte que cela implique quant à la dignité de la personne qui ne peut être considérée comme un simple moyen.

Pour d'autres membres, ce refus est fondé sur les conséquences qu'impliqueraient une acceptation par la société du caractère commercialisable du corps humain. Si une personne se voyait reconnaître le droit de vendre des parties et/ou produits de son corps, ceci entraînerait la reconnaissance sociale d'un tel caractère marchandisable. Une telle acceptation du caractère commercialisable du corps humain ferait s'effondrer les dernières barrières interdisant qu'une personne ne soit forcée de vendre des parties et/ou produits de son corps pour couvrir ses dettes, par exemple. En outre, cette assimilation du corps à une marchandise impliquerait qu'une partie croissante des relations interpersonnelles dans notre société serait soumise à l'emprise du marché. Ceci conduirait à un appauvrissement et à une uniformisation de la vie en société.

5. Les droits des donneurs

5.1. La protection du donneur de cellules souches

L'avis n°16 du Groupe Européen d'Ethique⁶³ mentionne que « lorsque les cellules souches ayant fait l'objet d'un don ont vocation à faire l'objet d'une demande de brevet, le donneur doit être informé de cette éventualité et il peut refuser une telle utilisation potentielle de ses cellules. A l'exception d'une juste compensation, le donneur ne peut recevoir aucune rémunération qui pourrait enfreindre le principe de non commercialisation du corps humain. Ces exigences éthiques devraient, autant que possible, s'appliquer également aux cellules souches humaines importées ». La relation de don de cellules souches comme celui de don d'organes ou de sang porte sur des valeurs de respect et d'altruisme.

Toutefois, certains membres soulignent l'anomalie qui réside dans le fait d'attendre de la part du donneur de cellules souches la gratuité du don alors que le détenteur d'un brevet obtenu à partir de ces cellules pourra rentabiliser celui-ci.

Par ailleurs, les nombreuses inconnues imposent une *traçabilité* intégrale des lignées de cellules souches tant pour des raisons de précaution sur le plan de la santé publique que pour des raisons de

⁶³ L'avis n°16 du Groupe Européen d'Ethique (7 mai 2002). Op. cit., p.20.

vigilance sur le plan des dérives mercantilistes potentielles⁶⁴, ⁶⁵.

5.2. La protection des donneuses d'ovocytes

On a dit l'intérêt encore hypothétique mais potentiel à terme de la technique du transfert nucléaire. Celle-ci est encore grevée d'un fort pourcentage d'échecs et la production de lignées de cellules souches embryonnaires obtenues par transfert nucléaire risque d'augmenter considérablement la demande d'ovocytes pour la recherche, bien au-delà du nombre actuellement produit par la stimulation ovarienne dans le cadre de la FIV. Un problème éthique particulier se pose à cause de cette nécessité de disposer d'ovocytes humains en grande quantité pour diverses pistes de recherche alors même que le pourcentage de succès obtenu dans ces expériences est faible. Dans ces conditions, il existe un conflit de valeurs entre, d'une part, l'intérêt des perspectives thérapeutiques de la thérapie cellulaire et, d'autre part, les risques pour la femme, source nécessaire des ovocytes, soumise aux effets secondaires de la stimulation ovarienne. Ce problème éthique n'est pas étranger aux questions éthiques posées par les expérimentations sur des volontaires sains auxquelles le Comité destine un prochain avis.

A ce propos, rappelons que l'article 4, §2 de la loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons *in vitro* mentionne que « La stimulation des ovules [sic] ⁶⁶ est autorisée si la femme concernée est majeure, donne son accord consigné par écrit et si cette stimulation est scientifiquement justifiée. La recherche sur les embryons qui en résulteront devra respecter les règles définies dans la présente loi ».

Certains membres, se posent une double question : comment respecter de fait et de façon transparente le principe d'autonomie de la femme sollicitée pour l'obtention de ses ovocytes à des fins de recherche ? comment faire la balance entre, d'une part, les risques réels pour la femme d'être l'objet d'une stimulation hormonale (éventuellement itérative) et, d'autre part, le bénéfice potentiel pour le progrès biomédical ? Ce conflit de valeurs pourrait être accentué encore par le fait que dans le vaste champ de la recherche sur les cellules souches l'utilisation des cellules souches embryonnaires pourraient présenter des avantages par rapport aux cellules souches fœtales et adultes.

D'autres membres pensent que des abus possibles pourront être prévenus et que les droits des femmes pourront être respectés par l'interdiction du paiement, direct ou indirect, pour des ovocytes. Ils insistent sur la responsabilité des chercheurs et des chefs de protocoles expérimentaux : ceux-ci ont à considérer l'origine des ovocytes qu'ils utilisent dans leurs recherches et ils rappellent que la protection des sujets est la mission principale des comités d'éthique locaux

Dans le même ordre d'idées, il incombe aux pouvoirs publics d'instaurer un système de « traçabilité » de ces ovocytes qui, tout en maintenant l'anonymat du don, permettra d'identifier d'éventuelles « filières » sous le couvert desquelles les donneuses pourraient être soumises à une véritable exploitation.

Il est utile de rappeler ici (cfr. Chapitre 1.§3.g) que des recherches récentes semblent⁶⁷ démontrer

⁶⁴ Cette phrase doit être interprétée pour ce qu'elle relaie, à savoir un message de prudence, et non pas comme un amalgame entre commercialisation et risque sanitaire. Les membres du comité gardent en mémoire le scandale du sang contaminé qui était typiquement un scandale lié au dysfonctionnement du système de santé publique dans un domaine basé sur le bénévolat du don. Dysfonctionnement dramatique dans ses conséquences, qui aurait pu être évité peut-être dans un système privé qui aurait cependant répercuté le surcoût de la sécurité sanitaire dans ses facturations aux utilisateurs. Il s'agit ici d'un autre exemple de l'ambivalence signalée au *point 2.2.5*.

⁶⁵ Marcel Hénaff. *Le prix de la vérité. Le don, l'argent, la philosophie*. Paris, Le Seuil, 2002. P.317.

⁶⁶ La formule « stimulation des ovules » devrait être remplacée par « stimulation ovarienne ».

⁶⁷ Hübner K et al. Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells. *Science* **300**, publié online le 1^{er} mai 2003 (Science Express Reports 1084238).

que des cellules souches constitutives d'embryons - mâles ou femelles - de mammifères (des souris en l'occurrence) sont susceptibles in vitro de se différencier pour donner des ovocytes. Si ces résultats se confirment et s'ils deviennent transposables à l'humain, ils permettraient aux biologistes d'obtenir, via les cellules souches, un grand nombre d'ovocytes sans devoir recourir à des donneuses d'ovocytes pour la recherche.

6. La pratique du secret en recherche biomédicale

Comme déjà dit, le jeu des financements privés et le manque de subsides publics favorisent peu à peu la main mise du marché sur des pans entiers de la recherche biomédicale. Ce pourrait être le cas aussi pour la recherche sur les cellules souches comme pour d'autres domaines scientifiques biomédicaux.

Il y a une certaine naïveté à déclarer que le marché – qui s'il n'est pas fondamentalement mauvais – va toujours s'autoréguler et s'équilibrer au profit du plus grand nombre. Par ailleurs, si la recherche scientifique est le plus souvent animée par la curiosité et un réel désir de comprendre, il n'en reste pas moins que la recherche médicale présente une dimension supplémentaire spécifique. Pour le médecin confronté quotidiennement avec des patients souffrant de pathologies qui ne peuvent être traitées adéquatement, ainsi que pour le scientifique qui a choisi d'étudier ces pathologies, la recherche doit représenter plus qu'une simple aventure intellectuelle. C'est pourquoi elle doit rester située socialement ; elle doit tenir compte, entre autres, du principe du respect de la dignité humaine et du principe de proportionnalité ; elle doit pratiquer aussi l'approche de précaution relevant de la vertu de prudence et de la sagesse de jugement.

Que la recherche soit réalisée à partir de fonds publics ou de fonds privés, elle a pour but de contribuer au bien commun par l'accumulation de nouvelles connaissances afin de réduire la souffrance humaine. Il convient donc d'en faire partager les bénéfices en rendant tous les résultats accessibles, qu'ils soient positifs ou négatifs

Certains membres défendent le point de vue que le brevetage est la meilleure façon d'éviter la pratique du secret en recherche biomédicale, puisque la prise de brevet oblige en principe l'inventeur à rendre public les produits ou procédés issus de l'invention. Ce serait l'absence de brevet en présence d'une commercialisation potentielle qui générerait la pratique du secret.

Cependant, d'autres membres, moins optimistes sur la réalité du fonctionnement du marché et sur la pertinence de ses vertus d'autorégulation, rappellent une étude de 1996 qui montre que les compagnies industrielles ayant développé un partenariat avec des institutions académiques dans le domaine biomédical stipulent souvent dans leurs contrats que le secret à propos des résultats de recherche peut être gardé au-delà du délai nécessaire pour obtenir un brevet⁶⁸.

Idéalement, la législation sur les brevets devrait permettre le partage des innovations et nouvelles techniques, tout en protégeant les droits commerciaux et les droits relatifs à la propriété intellectuelle du chercheur et/ou des compagnies industrielles qui les ont développées, indépendamment du fait qu'elles aient été révélées ou non. Il semble que les pratiques actuelles seraient moins critiquables si les scientifiques pratiquaient plus systématiquement l'échange d'informations souvent gardées confidentielles suite à la poursuite d'intérêts personnels et/ou suite à la signature d'un contrat limitant le transfert d'informations relatives aux résultats d'un programme de recherche⁶⁹.

En conclusion, la pratique du secret à propos de résultats de recherche sur les cellules souches,

⁶⁸ Blumenthal D, Causino N, Campbell E, Seashore K. *Relationships between academic institutions and industry in the life sciences – An industry survey*. New Engl J Med 1996; 334: 368-373.

⁶⁹ Rosenberg SA. *Secrecy in medical research*. (Sounding board). New Engl J Med 1996; 334: 392-394.

comme dans d'autres domaines, devrait être découragée par l'autorité publique et/ou par les instances européennes. Et ce d'autant plus lorsqu'elles sont à la source du financement des recherches et des brevets qui en résultent.

S'agissant de santé, des découvertes dans le domaine des cellules souches ne peuvent générer uniquement des profits privés, qu'elles aient été rendues possibles par des financements publics ou non.

7. Clonage thérapeutique

Certains membres continuent à penser que techniquement le clonage thérapeutique débouchera sur le clonage reproductif humain. Ce dernier étant jusqu'à présent contraire à diverses résolutions du parlement européen⁷⁰, à l'article 6 de la loi belge du 11 mai 2003 susmentionnée et à l'avis n°9 du Groupe européen d'éthique du 28 mai 1997⁷¹.

Pour d'autres membres, l'argument selon lequel le clonage dit thérapeutique serait la porte ouverte au clonage reproductif tient difficilement. Ce n'est pas parce qu'il existe une barrière à ne pas franchir, qu'elle sera inéluctablement franchie. Ce n'est pas parce qu'il existera toujours une frange irrémédiable d'irresponsables que le chercheur responsable doit voir son champ d'action limité préventivement par une contrainte législative figée.

Pour eux, l'argument de la pente savonneuse (*slippery slope*) ne tient pas non plus, car le passage du clonage thérapeutique au clonage reproductif n'a rien de fortuit ou d'accidentel, mais nécessite une préméditation organisée et financée. Qui plus est, les critères de succès ou d'échec sont complètement différents dans les deux cas : pour le clonage reproductif, le critère de succès est de faire naître un enfant au patrimoine génétique quasi identique au donneur de noyau (donc au donneur du patrimoine génétique) ; pour le clonage thérapeutique, le critère de succès est d'obtenir des cellules douées des propriétés thérapeutiques escomptées tout en contournant les pièges immunitaires.

Le clonage dit thérapeutique relève de l'action de ceux qui se fixent pour ligne d'horizon la mise au point de nouvelles thérapeutiques équitablement disponibles par le plus grand nombre. Il n'en reste que cette ligne d'horizon doit être balisée par des garde-fous législatifs, qui devront vraisemblablement être évolutifs étant donné les avancées rapides de la techno-science dans ce domaine⁷².

⁷⁰ Résolutions du parlement européen A2-327/88 du 16 mars 1989, B3-1519/93 du 28 octobre 1993 et B4-0209 du 12 mars 1997.

⁷¹ Point 2.6 (page 8) de l'avis n°9 du Groupe européen d'éthique du 28 mai 1997 : « ...toute tentative pour faire naître un être humain génétiquement identique par transfert nucléaire à partir d'une cellule humaine – d'adulte ou d'enfant – ("clonage reproductif") doit être interdite ».

⁷² Israël a été un des premiers pays à se doter d'une loi (1998) qui interdit le clonage reproductif, mais n'inclut pas le clonage sans implantation dans l'utérus. Une situation semblable existe au Royaume-Uni.

Chapitre IV. Conclusions et Recommandations

La question de la nécessité et de l'acceptabilité de l'utilisation des cellules souches embryonnaires à des fins thérapeutiques (clonage thérapeutique) et les alternatives à l'utilisation de telles cellules fait l'objet du présent avis.

Cependant, le comité a décidé d'élargir sa réflexion à l'ensemble de la problématique et donc à l'utilisation de tous les types de cellules souches.

1.

Une recherche de qualité implique la liberté de recherche. Une hypothèse de travail est proposée lorsqu'elle est compatible avec un édifice conceptuel qu'il faudra confronter à l'expérience pour éprouver sa validité. Cette *réfutabilité*, consubstantielle à toute théorie scientifique, transforme le processus de recherche en une sorte d'évolution permanente. Une recherche de qualité implique aussi que son champ d'investigation soit suffisamment large pour ne pas se priver de conditions permettant des avancées fortuites, *le hasard ne souriant qu'aux esprits préparés* (Pasteur).

Il est souvent impossible de prédire les résultats d'une recherche fondamentale, ni son intérêt pour l'application clinique ultérieure. Interdire purement et simplement certaines pistes de recherche portant, par exemple, sur les mécanismes d'un processus physiologique ou pathologique, revient à décider qu'il faudrait en revenir uniquement à la recherche empirique dans le domaine concerné.

La recherche sur les cellules souches constitue un tout ne pouvant être compartimenté hermétiquement entre cellules souches adultes, fœtales et embryonnaires. Même si le potentiel pour la recherche fondamentale et clinique est prometteur, il est prématuré de le quantifier ou de le qualifier. Il est donc tout aussi prématuré de priver les chercheurs de l'une ou l'autre piste d'investigation. Des avancées récentes tendent d'ailleurs à démontrer que des recherches pourraient aboutir non pas à contourner mais à rendre sans objet certaines controverses philosophiques, blocages moraux ou interdits dogmatiques (cfr. Chapitre I^{er}.3.g.).

2.

Les potentialités des cellules souches en général et l'impossibilité actuelle de mesurer les mérites respectifs des cellules souches de diverses origines conduisent le comité à recommander que cette recherche - sous ses divers aspects - soit considérée comme indispensable et soit plus largement subsidiée par des fonds publics.

Le Comité s'inquiète particulièrement du blocage fait au niveau de la commission européenne pour le financement public européen de ces recherches même dans les pays où ces recherches sont légales. Ce blocage est contraire au principe de subsidiarité. Le Comité insiste pour que la Belgique tente d'obtenir un plus large financement de ces domaines de recherche et un meilleur accès des chercheurs du secteur public aux crédits européens.

Par ailleurs, dans un domaine où les évolutions et les avancées se succèdent à un rythme rapide, voire exponentiel, la commission fédérale belge d'évaluation prévue par la loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons humains *in vitro*, devrait permettre une coordination de l'ensemble des recherches dans ces domaines pour autant que des moyens raisonnables lui soient attribués.

3.

S'il faut encourager les diverses pistes de recherche sur les trois types de cellules souches en les faisant bénéficier de financements nationaux et européens spécifiques, il faut aussi les soumettre à des critères communs de validation et diffuser plus largement les résultats obtenus. Tenir au *secret* les résultats de recherches applicables en clinique humaine pour des motifs de compétition intellectuelle et/ou commerciale est indéfendable et ajoute au conflit de valeurs un *conflit d'intérêts*, car il existe une objection éthique contre la pratique du secret en recherche biomédicale.

Il est difficile d'imaginer que les « obligations » du *chercheur inventeur-titulaire de brevet* ou du *chercheur-entrepreneur* soient sans effet sur leur pratique scientifique. Au pire, la démarche expérimentale et la présentation des résultats, quand ils obéissent uniquement aux lois de la stratégie commerciale, peuvent franchir parfois les limites de l'honnêteté scientifique.

On ne peut ignorer délibérément le fait que la démarche en recherche biomédicale, en tant que pratique (conduite expérimentale, énoncé des hypothèses et des résultats), n'est pas la même pour un projet de brevet que pour une publication scientifique: la première se faisant en partie dans le secret, la seconde portant d'emblée les résultats obtenus à la connaissance de la communauté scientifique.

La science ne s'accommode ni de certitudes ni du secret. Les chercheurs doivent pouvoir confronter en permanence leurs résultats à ceux de leurs collègues au travers des publications et des collaborations entre laboratoires.

En conclusion, la pratique du secret à propos de résultats de recherche sur les cellules souches devrait être découragée par l'autorité publique et/ou par les instances européennes. Et ce, d'autant plus lorsque celles-ci sont à la source du financement des recherches ayant abouti aux résultats concernés et à leur éventuelle brevetabilité. S'agissant de santé, des découvertes dans le domaine des cellules souches ne peuvent générer uniquement des profits privés, qu'elles aient été rendues possibles par des financements publics ou non.

4.

Si la recherche scientifique est le plus souvent animée par la curiosité et un réel désir de comprendre, il n'en reste que *la recherche biomédicale présente une dimension supplémentaire spécifique* : pour le médecin confronté à la souffrance des patients atteints de pathologies incurables, ainsi que pour le scientifique qui étudie ces pathologies, la recherche doit représenter plus qu'une simple aventure intellectuelle. Elle doit rester située socialement et toujours tenir compte du principe du respect de la dignité humaine et du principe de proportionnalité (balance entre les risques pour les intéressés et les bénéfices escomptés de la recherche).

Que la recherche soit réalisée à partir de fonds publics ou de fonds privés, elle a pour but l'accumulation de connaissances afin de réduire la souffrance humaine. Il convient donc d'en faire partager les bénéfices en rendant tous les résultats accessibles qu'ils soient positifs ou négatifs.

5.

Certains membres pensent qu'il est indispensable que l'expérimentation animale, notamment l'expérimentation sur les embryons de primates, précède plus systématiquement toute expérimentation humaine. Notons toutefois qu'une étude récente semble démontrer que la technique du transfert nucléaire pour produire des cellules souches embryonnaires chez le primate est

probablement non effective⁷³.

D'autres membres pensent que la recherche sur les cellules souches embryonnaires obtenues à partir d'embryons surnuméraires peut immédiatement commencer, car cela permettrait de gagner du temps pour la recherche de nouvelles thérapies. Pour eux, la prolongation de la congélation d'embryons surnuméraires, qui sinon seraient détruits, ne signifie d'ailleurs pas plus de respect pour ces embryons que leur affectation à la recherche.

6..

Le sang du cordon et du placenta est une des sources possibles de cellules souches qui y sont présentes en faible quantité. Ces cellules présenteraient l'avantage d'être mieux tolérées sur le plan immunitaire. Etant donné que le sang du cordon n'est disponible que lors d'une naissance, l'utilisation de ses cellules souches dans une perspective thérapeutique ne peut s'envisager que si ce sang est conservé dans le cadre d'une « banque de sang de cordon ».

Une *répartition équitable des ressources* - forcément limitées - en soins de santé doit interpellier les pouvoirs publics quant au caractère impératif ou non de la constitution de banques de sang du cordon à destinée essentiellement allogénique et/ou de la constitution de banques pour un usage strictement autologue .

Le Comité pense qu'avant de porter un jugement éthique sur ces deux types de banques de sang, il importe d'apporter une réponse qui soit fiable à long terme à la question suivante : *est-il établi que le sang de cordon d'un individu ne fournira aucun avantage supplémentaire à cet individu par rapport à du sang de cordon non individualisé mais compatible à son type immunologique?* Il faut bien constater qu'il n'existe, à l'heure actuelle, aucune réponse scientifique claire et définitive à cette question.

Dès lors, le Comité estime prudent de poursuivre des recherches afin que des données scientifiques futures permettent une prise de position des autorités en pleine connaissance de cause quant au soutien et l'encadrement de banques à usage allogénique et/ou autologue.

Entre-temps, le Comité estime que si le financement et le développement de banques de sang du cordon à destinée essentiellement allogénique semblent utiles dès maintenant, la constitution de banques pour un usage strictement autologue ne répond, selon lui, à aucun intérêt thérapeutique actuellement établi⁷⁴.

Etant donné les incertitudes scientifiques en cette matière, certains membres ajoutent, en outre, qu'ils se refusent à interdire à des parents le droit de « mettre en banque » des cellules souches fœtales autologues pour leur enfant moyennant leur contribution personnelle et volontaire.

7.

Certains membres reconnaissent qu'il existe bien un dilemme éthique et un conflit de valeurs entre, d'une part, les *perspectives thérapeutiques* (encore éloignées et relativement hypothétiques) de la thérapie cellulaire et, d'autre part, le risque de banalisation de l'embryon et de l'instrumentalisation croissante de la femme, source des ovocytes pour lesquels la demande et la valeur marchande pourraient être croissantes.

Le risque de dérive commerciale conduisant à l'exploitation pure et simple des cellules souches au

⁷³ Simerly C. et al. Molecular correlates of primate nuclear transfer failures. *Science* **300**, 297 (11 April 2003).

⁷⁴ Rapport n°74 du Comité d'Éthique français «Les banques de sang du cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche ». (12 décembre 2002).

titre de « *matières premières* » ne peut être ignoré.

Les conséquences directes de cette *marchandisation* pourraient se traduire par l'altération du principe d'autonomie de la femme sollicitée pour l'obtention de ses ovocytes à des fins de recherche et par la présentation tronquée de la balance entre les risques réels pour la femme et le bénéfice potentiel pour le progrès biomédical. En outre, pour certains membres du Comité, la *charge symbolique* des embryons et des cellules souches embryonnaires est un élément supplémentaire pour refuser la marchandisation.

Par contre, au nom d'une démarche altruiste, une personne ou un couple peut décider de mettre du matériel corporel à la disposition de la recherche et du développement de thérapies sans aucune rémunération. C'est la raison pour laquelle certains membres n'éprouvent pas de problème quant à l'utilisation des embryons et des cellules souches embryonnaires comme "matériel" pour l'expérimentation et le développement de thérapies, tout en marquant leur réticence vis-à-vis de toute dérive de commercialisation.

En outre, si l'évolution des pratiques cliniques et de la législation devait conférer à l'individu le droit de vendre son "matériel" corporel, elle impliquerait alors la reconnaissance sociale dudit matériel en tant que marchandise. Une fois cette reconnaissance établie, l'individu perdrait sa liberté de décider si son matériel corporel est commercialisable. La reconnaissance du matériel corporel humain comme marchandise conduirait à des situations particulièrement néfastes et inévitables pour les personnes moins bien nanties financièrement. Les membres se rejoignent unanimement sur cette dernière remarque.

8.

Certains membres souhaitent rappeler aussi que dans une société démocratique où la solidarité est une valeur de base, la santé est un *bien public* et non pas un *bien de consommation* - que l'on pourrait s'offrir ou non. Dans cet ordre de valeurs, si les lignées de cellules souches sont assimilées à une matière première, leur usage doit être régulée dans la perspective de permettre l'accès à ce bien public par le plus grand nombre.

9.

La course aux *brevets* dans le domaine particulier des cellules souches traduit les potentialités et les perspectives de ce secteur de la recherche en biologie. Cependant se pose à nouveau ici - comme lorsque fut annoncé (il y a environ une décennie) le décryptage moléculaire du génome humain - la question de la pertinence de la brevetabilité du vivant et du risque des dérives marchandes. Ce n'est pas parce qu'il est possible d'obtenir des brevets pour des "inventions" telles que des lignées cellulaires souches que toute interrogation éthique cesse.

Si la brevetabilité est un moyen d'encourager l'innovation en soins de santé dans une société de marché, le brevet pourrait aussi devenir source de restriction pour l'accès aux soins s'il devait entraîner le paiement de droits excessifs au titulaire de ce brevet. Or, le renforcement mondial du système des brevets (d'une durée minimale de vingt ans) pourrait aboutir, de fait, à rendre impossible pour certains l'accès aux avancées thérapeutiques. Cette inégalité est des plus injustes. Il faudrait donc chercher à développer un modèle pragmatique de financement par lequel le libéralisme économique intégrerait une gestion solidaire à long terme des soins de santé et de la recherche biomédicale moyennant une définition largement acceptée du « juste profit ».

10.

En Europe, les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales sont en général exclues des brevets. Cette exclusion vise à préserver les échanges de savoir-faire et de connaissances nécessairement évolutives en biomédecine, et ce dans l'intérêt des patients. Cette exemption ne concerne pas les médicaments ou les équipements médicaux. Cependant, une exemption supplémentaire existe traditionnellement en Europe : l'exemption pour *la recherche académique*, qui doit être préservée, protégée et développée.

Outre l'exemption dont devraient continuer à bénéficier les chercheurs académiques dans une plus grande transparence, il est important que les brevets couvrant les lignées de cellules souches ne soient ni trop larges ni exhaustifs afin de ne pas constituer un monopole faisant obstacle aux activités de recherche fondamentale et à l'innovation dans le domaine des applications cliniques.

11.

Certains membres du Comité tiennent à souligner l'importance du fossé qui se creuse entre la réflexion sur le statut ontologique de l'embryon et les considérations technico-commerciales sur la brevetabilité de la matière première que constitueraient les cellules souches obtenues soit à partir d'embryons humains (production sexuée) soit à partir du transfert nucléaire d'une cellule somatique dans un ovocyte énucléé (production asexuée de cellules souches par le clonage dit thérapeutique).

12.

Le comité insiste sur l'importance d'organiser au niveau national, européen et probablement mondial un système de *traçabilité* des ovocytes et des sources de lignées de cellules souches. Les raisons étant, d'une part, de prévenir la marchandisation incontrôlée des ovocytes et, d'autre part, d'assurer un réel suivi permettant de retrouver l'origine d'un ovocyte en cas d'anomalie génétique ou cellulaire se manifestant ultérieurement. Une telle traçabilité relève de la vertu de *prudence* et entre dans le cadre de l'application raisonnée et raisonnable du *principe de précaution* dans le domaine de la santé publique.

Cette recommandation du comité à propos de la traçabilité va dans le même sens que celui de la directive 2002/98/CE du 27 janvier 2003 à propos des normes de qualité, de sécurité et de traçabilité des composants et produits sanguins. Cette directive recommande la mise en place d'un système adéquat pour garantir la traçabilité intégrale de ces composants et produits du donneur au receveur.

Une telle traçabilité des ovocytes et des sources de lignées de cellules souches ne semble pas devoir constituer une contrainte bureaucratique ingérable. A titre de comparaison, le Comité rappelle l'ampleur de l'utilisation thérapeutique des composants et produits sanguins pour lesquels la traçabilité fonctionne. Dès lors, l'application d'un tel système de *traçabilité* aux ovocytes destinés à la recherche ainsi qu'aux sources de lignées de cellules souches, apparaît comme techniquement réalisable tout en ne représentant pas une menace pour le développement de ce domaine de la recherche.

13.

Les textes de lois belges - tant la loi du 13 juin 1986 que l'AR du 23 décembre 2002 - relatifs au prélèvement d'organes et/ou tissus - excluent de leur champ d'application sperme et ovules. Il persiste dès lors un vide législatif quant au statut des gamètes qui constituent le premier maillon d'une chaîne pouvant conduire, entre autres, à la création d'embryon pour la recherche, en ce

compris la production de cellules souches embryonnaires. Le Comité plaide ici pour une clarification du régime juridique applicable aux gamètes.

14.

Le Comité rappelle que le régime des cellules souches embryonnaires n'est toujours pas clarifié depuis leur isolement pour la première fois en 1998. Au moment de la finalisation du présent avis, l'interprétation de diverses dispositions légales antérieures à 1998 (cfr points 1.1.2. à 1.1.6.) laissait persister un vide juridique à leur propos, vide qu'est venu combler l'arrêté royal du 23 décembre 2002 relatif *au prélèvement, à la consommation, à la préparation, à l'importation, au transport, à la distribution, à la délivrance de tissus d'origine humaine ainsi qu'aux banques de tissus d'origine humaine* qui mentionne explicitement les cellules souches embryonnaires dans son annexe I. Toutefois, au moment de la finalisation du présent avis, cet arrêté royal était toujours suspendu par le Conseil d'Etat suite au recours d'une firme privée.

L'avis a été préparé en commission restreinte 2001/1 –Bis- composée de :

Co-présidents	Co- rapporteurs	Membres	Membre du Bureau
L. Michel G. Pennings	L. Michel E. Vermeersch M. Dupuis G. Pennings	M. Baum L. Cassiers J. Dalcq-Depoorter E. Heinen G. Leunens G. Verdonk R. Winkler	J.-A. Stiennon

Membre du Secrétariat : M. Bosson

Les documents de travail de la commission restreinte 2001/1 - Bis – questions, contributions personnelles des membres, procès-verbaux des réunions, documents consultés – sont conservés sous forme d'Annexes 2001/1 - Bis au centre de documentation du Comité, et peuvent y être consultés et copiés.