

ESCP-EUROPE

Les interactions de l'industrie pharmaceutique et des gouvernements autour des cellules souches humaines

Thèse professionnelle

Anne-Caroline BERTHELOT

Mai 2009

à *Elisée*

Je tiens à remercier mon père fr. François-Marie pour son soutien permanent, ses encouragements, ses axes de réflexion et ses conseils. Je le remercie pour sa présence fidèle du premier au dernier jour de la rédaction de ce document.

Je remercie profondément ma famille, mes frères et sœurs, et mes amis pour leur soutien, leur affection, leur présence et leurs encouragements.

Je souhaite également remercier Atika Abelin, ma Maître de stage, directrice des Affaires Publiques de sanofi-pasteur, ainsi que l'ensemble de son équipe, pour la confiance qu'ils m'ont accordée, le témoignage de leur engagement dans un travail qu'ils aiment et la disponibilité qu'ils m'ont montrée dans cette expérience de découverte du travail en milieu professionnel.

Je tiens aussi à remercier Elisabeth Poy, Christophe Girard, Patrick Louis, Albert Garcia, Hélène Charrondière, Jacques Wolkmann, P. Patrick Vespieren, Alain Bernal, Jacques Cholat, John Alexander, fr. Marie-Olivier Rabany, fr. Michael-Paul DeVries et fr. Samuel Rouvillois pour leurs compétences, leurs enseignements, leur disponibilité et leurs conseils.

Enfin, je remercie mon directeur de thèse Jean-Claude Andréani, l'ensemble de mes professeurs et l'équipe pédagogique de l'ESCP-EUROPE pour leur confiance et leur tutorat.

Sommaire

INTRODUCTION.....	7
METHODOLOGIE	9
PREMIERE PARTIE	11
LE CONTEXTE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	11
1.1 - Le métier des laboratoires pharmaceutiques	11
1.1.1 - Des laboratoires tournés vers la Recherche et le Développement	12
1.1.2 - Une industrie de production.....	13
1.1.3 - Une entreprise commerciale	14
1.2 - Les acteurs de l'industrie pharmaceutique	16
1.2.1 - Les Big Pharma.....	16
1.2.2 - Les stratégies différenciées des laboratoires pharmaceutiques.....	18
1.3 - Les freins à la croissance de l'industrie pharmaceutique	20
1.3.1 - Une concurrence accrue des laboratoires de médicaments génériques.....	21
1.3.2 - Un long et coûteux processus de mise sur le marché des produits	23
1.3.3 - La difficulté à trouver de nouvelles molécules toujours plus efficaces	24
DEUXIEME PARTIE.....	28
CE QUE SONT ET CE QUE REPRESENTENT LES CELLULES SOUCHES	28
2.1 - Comprendre les cellules souches	28
2.1.1 - Définition d'une cellule	28
2.1.2 - Caractéristiques des cellules souches.....	29
2.2 - Techniques de prélèvement des cellules souches.....	31
2.2.1 - Techniques et conséquences lorsqu'elles proviennent d'un embryon	31
2.2.2 - Techniques et conséquences lorsqu'elles proviennent du sang de cordon	32
2.2.3 - Techniques et conséquences lorsqu'elles proviennent d'un individu né	33
2.3 - Résultats de la Recherche sur les cellules souches	33
2.3.1 - Résultats de la Recherche sur les cellules souches embryonnaires	33
2.3.2 - Résultats et applications des cellules souches issues du sang de cordon.....	35
2.3.2.1 Des résultats historiques	35
2.3.2.2 Les applications cliniques des cellules souches issues du sang de cordon	35
2.3.2.3 Les principales voies d'avenir	37
2.3.3 - Résultats et application de la Recherche sur les cellules souches adultes	38
2.3.3.1 Le succès des cellules souches pluripotentes induites ou iPS.....	38
2.3.3.2 Une nouvelle méthode de reprogrammation cellulaire	41
2.3.3.3 Le cas de la moelle épinière humaine adulte	42
2.3.3.4 Premières créations de cellules souches humaines « malades »	43
2.3.3.5 Premiers cas de guérison du diabète de type I par cellules souches adultes	45
2.4 - Partenariats de recherche de l'industrie pharmaceutique.....	46

TROISIEME PARTIE.....	52
LE CADRE ANTHROPOLOGIQUE ET SOCIETAL	52
3.1 - De l'importance des dimensions politique et juridique	52
3.1.1 - Le rôle des gouvernements dans l'encadrement des recherches.....	52
3.1.2 - Les limites du pouvoir des gouvernements.....	53
3.2 - Une régulation législative des recherches sur cellules souches	54
3.2.1 - Comparaison des différentes lois mises en place par les gouvernements.....	54
3.2.1.1 L'embryon humain : statut moral et légal.....	55
3.2.1.2 Analyse des pays de régime permissif.....	57
3.2.1.3 Analyse des pays permissifs avec restrictions, ou pays intermédiaires	58
3.2.1.4 Analyse des pays de politique d'interdiction	61
3.2.2 - Vers une harmonisation internationale du cadre de loi ?	62
3.2.2.1 Les Déclarations de l'UNESCO	62
3.2.2.2 La Déclaration des Nations Unies.....	63
3.2.2.3 En Europe, la Convention de biomédecine ou Convention d'Oviedo	64
3.3 - Le cas de la France.....	67
3.3.1 - Une loi révisable	67
3.3.1.1 Le processus de révision de la loi, en 2009	68
3.3.1.2 Les points de révision de la loi, en 2009.....	71
3.3.2 - Le contenu de la loi, concernant les cellules souches humaines.....	72
3.3.2.1 Comparaison des lois de 1994 et de 2004.....	72
3.3.2.2 La loi de 2010	76
QUATRIEME PARTIE.....	81
VERS UNE POLITIQUE INTEGREE DE DEVELOPPEMENT DURABLE.....	81
4.1 - La Bioéthique ou la nécessité d'une éthique en Biomédecine	81
4.1.1 - Avoir une « éthique ».....	82
4.1.2 - Avoir un comportement éthique en biomédecine	83
4.2 - La recherche sur cellules souches embryonnaires et l'éthique	84
4.3 - L'éthique au service du Développement durable.....	85
CONCLUSION.....	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	90
Ouvrages	90
Rapports, Recherches, Etudes.....	90
Articles.....	92
Articles scientifiques.....	93
Textes de loi, par pays	96
Documents électroniques	101
INDEX DES FIGURES	104
ANNEXES.....	107

Introduction

Promulguées par les uns, protégées par les autres, les cellules souches humaines ne cessent de faire parler d'elles en raison de leur fabuleuse capacité à se renouveler sans cesse.

Aujourd'hui, l'ensemble de la communauté scientifique aperçoit en elles une magnifique opportunité de mettre en place de nouveaux traitements, pouvant potentiellement guérir des maladies génétiques jusqu'alors incurables. De fait, les chercheurs espèrent utiliser cette capacité naturelle à se multiplier dans un processus ininterrompu et envisagent la conception de médicaments permettant un jour de guérir des maladies telles que Parkinson ou Alzheimer.

Forts de ces annonces, le grand public en général et les laboratoires pharmaceutiques en particulier, s'intéressent de plus en plus aux résultats des dernières parutions scientifiques. Ils découvrent avec enthousiasme les exploits des chercheurs annonçant tour à tour les succès de greffes de cellules souches de sang de cordon ombilical permettant la guérison complète de 85 pathologies, l'isolation de cellules souches embryonnaires, le clonage d'une brebis, la reprogrammation de cellules souches adultes en cellules souches indéterminées, le lancement du premier médicament à base de cellules souches, la nouvelle possibilité pour les diabétiques de type I de ne plus être dépendant d'injections pluriquotidiennes d'insuline, etc.

Face à ces succès, les laboratoires leaders de l'industrie pharmaceutique, par ailleurs en pleine mutation car traversant une « crise de l'innovation » caractérisée par la diminution drastique de la productivité de sa R&D et de la mise sur le marché de nouvelles molécules, constituent de nouveaux partenariats avec les laboratoires de recherche et de biotechnologies.

De leur côté, les différents gouvernements, pour la plupart conscients du potentiel incroyable que révèle l'exploitation des cellules souches humaines, encouragent les recherches et favorisent le développement de leurs propriétés.

Ainsi, tout porte à croire que l'intérêt grandissant que suscitent les cellules souches humaines, conjugué aux moyens mis en œuvre pour favoriser leur exploitation engendreront de réelles innovations thérapeutiques.

Néanmoins, il paraît juste de rappeler que parmi les cellules souches humaines, toutes ne sont pas identiques, puisque pouvant provenir de sources diverses. Elles sont ainsi caractérisées, selon leur origine : d'embryonnaires, d'adultes, ou de sang de cordon ombilical.

La différence de leur origine et de leur dénomination est en réalité capitale puisque selon leur provenance et ainsi, selon la technique nécessaire à leur extraction, les conséquences éthiques, et par conséquent politiques puis juridiques qui en découlent changent du tout au tout. De plus, on observe une différence concrète dans la vitalité, le comportement et la stabilité de ces cellules, entraînant de multiples divergences quant à la possibilité de leurs exploitations pratiques. Il est donc important, juste et nécessaire de les distinguer.

Pour autant, et alors que nous allons développer dans cette thèse, les différents succès et nécessités induites par la recherche sur cellules souches embryonnaires, de sang de cordon et adultes, que nous allons comprendre l'enjeu qu'elles représentent notamment pour l'industrie pharmaceutique et pour les gouvernements, il reste apodictique de se poser cette question :

Concernant spécifiquement la recherche sur cellules souches humaines, la réflexion bioéthique donne-t-elle toujours, dans le contexte actuel de la vitesse des innovations technologiques et des moyens considérables de la recherche médicale, une lumière suffisante pour un discernement éthique et politique des gouvernements nationaux et des entreprises pharmaceutiques globales ?

L'objectif de cette thèse sera donc de comprendre quelle place doit jouer l'éthique par-delà la définition d'un contexte récent où les laboratoires pharmaceutiques et les gouvernements s'intéressent désormais conjointement à l'exploitation des cellules souches humaines.

Dans un premier temps, nous développerons la raison de cette attraction récente des leaders de l'industrie pharmaceutique pour ces cellules particulières, puis préciserons, ce qu'elles sont vraiment, ce qui les définit, les caractérise et où en sont réellement les dernières recherches les concernant.

Nous appréhenderons ensuite dans quel cadre sociétal les recherches sur cellules souches humaines sont autorisées et encadrées par les lois des différents gouvernements politiques. Nous saisirons alors l'importance mais également les limites des diverses législations mises en place.

Enfin, dans une dernière partie, nous tenterons de découvrir quels outils éthiques peuvent convenir aux recherches sur cellules souches humaines et considérerons les nouveaux enjeux de la bioéthique s'y appliquant.

De fait, nous dresserons une analyse économique, scientifique, juridique, politique et enfin éthique des recherches actuelles sur les cellules souches humaines.

Notre travail sera centré sur l'importance stratégique d'une réflexion éthique, pour un avenir social et responsable de l'entreprise pharmaceutique.

Méthodologie

Cette thèse suit un découpage méthodologique réparti en 4 matières abordées distinctement dans les 4 parties du texte, et toutes orientées, suivant leurs thématiques spécifiques, autour des caractéristiques des cellules souches humaines.

La première partie traite ainsi des cellules souches abordées selon une orientation économique, aux vues des nouveaux besoins de recherche des laboratoires pharmaceutiques.

Intitulée, *le contexte de l'industrie pharmaceutique*, elle tente de dresser une monographie de la situation actuelle des plus gros laboratoires internationaux, analyse leurs stratégies, et présente les raisons de leur récente nécessité à s'orienter vers de nouveaux axes de recherche, dont celui sur cellules souches humaines.

Ce travail a été réalisé à partir des derniers chiffres des cabinets d'études et de conseil aux industries de santé, tels IMS Health, Bionest Partners et PricewaterhouseCoopers, également à l'aide de ceux de l'Office statistique Eurostat. Par ailleurs, ont été utilisées les dernières données publiées par les syndicats, et fédérations de syndicats, des laboratoires pharmaceutiques, principalement le PhRMA¹ pour les Etats-Unis et l'Efpia² pour l'Europe, mais aussi celles émises par les ICH³, ayant pour mission d'évaluer les produits de santé avant, pendant et après leur mise sur le marché. Ce sont notamment la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, l'European Medicines Agency (EMA) en Europe et le Ministère Japonais de la Santé (MHLW) au Japon.

Enfin, pour compléter ce travail d'analyse, les différents sites internet des 20 plus gros laboratoires pharmaceutiques mondiaux, ainsi que les rapports annuels de l'année 2008, ont également servi à l'élaboration de ce chapitre.

La deuxième partie, *ce que sont et ce que représentent les cellules souches*, définit les cellules souches humaines selon leur aspect scientifique. Elle présente leurs spécificités biologiques, leurs différentes origines, les techniques et conséquences de leur extraction et l'ensemble des résultats de la recherche scientifique à mai 2009. Sont ensuite relevés et décrits les derniers partenariats de l'industrie pharmaceutique avec les centres de recherche les plus performants, les laboratoires de biotechnologies les plus productifs, de prestigieuses universités, mais aussi avec certaines instances gouvernementales.

Pour mener à bien l'ensemble de ces points, la littérature la plus précise et la plus renseignée a été requise. Ainsi, la majorité des données scientifiques ont été extraites de revues spécialisées, principalement Science, Nature, Cell, New England Journal of Medicine et Cell Proliferation. Parallèlement, ces mêmes données ont toujours été vérifiées et complétées des informations directement émises par les centres de recherche ayant publié leur nouvelle découverte.

¹ PhRMA est l'abréviation usuelle pour: The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Ce syndicat américain inclut les laboratoires leaders dans la recherche scientifique ainsi que les compagnies de biotechnologies. Selon les dernières estimations publiées concernant l'année 2008, les membres du PhRMA auraient investis, à eux seuls, 50,3 milliard de dollars dans la recherche et le développement de nouveaux produits de santé.

² L'Efpia, pour European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, regroupe 31 associations pharmaceutiques nationales et 44 laboratoires leaders de l'industrie pharmaceutique en Europe.

³ ICH signifie initialement: International Conference on Harmonisation of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

Quant aux politiques de partenariats des laboratoires pharmaceutiques, elles ont été relevées à partir de leurs déclarations (sites internet, revues de presse, rapports d'activités, plan de business development), et confirmées par les informations émises par leurs partenaires.

La troisième partie présente les différentes politiques d'encadrement des recherches sur cellules souches humaines, à un niveau national et international, ainsi que les diverses applications juridiques s'y reportant.

Par un travail d'analyse approfondie, 3 catégories de politiques d'encadrement de ces recherches ont été relevées, toutes concernant particulièrement la recherche sur cellules souches embryonnaires. Ce sont ainsi les politiques permissives, dans le cas où les recherches peuvent être menées à partir d'embryons détruits, et lorsqu'elles légalisent la production de ceux-ci dans un but d'expérimentation scientifique pouvant mener à la création de thérapies ou de produits pharmaceutiques. Ce sont ensuite les politiques qualifiées de permissives avec restrictions, ou encore d'intermédiaires, autorisant la recherche à partir de l'embryon, dans le cas unique où il ne ferait plus l'objet d'un désir parental. Les embryons ne sont, ici, pas conçus directement pour la recherche. Enfin, ont été reportées les politiques dites d'interdiction ne permettant aucune recherche à partir de l'embryon, dans la mesure où celui-ci serait détruit par l'expérience.

La totalité des pays ayant appliqué une législation juridique en fonction de l'une de ces 3 catégories, soit une cinquantaine de pays dans le monde, ont été analysés selon le texte propre de leur loi particulière. Pour plus de clarté et pour une meilleure lisibilité, les pays analysés ont été marqués, selon l'orientation de leur politique gouvernementale en matière de recherche sur cellules souches embryonnaires humaines, sur des cartes légendées en conséquence (cf. figures 24, 25, 26 et 27). Les textes de loi ayant servi à l'élaboration de ces cartes ont tous été consignés dans la partie *Références bibliographiques* de cette thèse.

Concernant, le cas particulier des Etats-Unis, la même méthodologie a été reproduite pour chacun des 50 états constituant ce pays.

Par ailleurs, les diverses déclarations ou tentatives d'harmonisation internationale ont également été utilisées.

Enfin, une analyse approfondie du cas de la France a été menée. Pour ce pays, les différents textes de loi, dits de bioéthique, mais aussi les avis, rapports et articles des nombreux comités, instances et journaux concernés, ont été examinés et employés pour la rédaction de cette section.

Pour finir, la quatrième et dernière partie, intitulée *vers une politique intégrée de développement durable*, traite du caractère éthique, ou non éthique, des recherches sur cellules souches humaines, menées par certains laboratoires pharmaceutiques et encadrées par des politiques gouvernementales nationales. Dans ce chapitre, une réflexion est menée sur la nécessité d'une éthique en biomédecine, encore appelée bioéthique, et sur la source qu'elle représente dans l'application concrète d'une politique active de développement durable.

La réalisation de ce travail s'appuie sur une démarche philosophique et réaliste, aidée notamment de rapports de l'UNESCO et de l'ONU et soutenue par les idées, propos et écrits de scientifiques, chefs d'entreprises, juristes, religieux, écrivains et philosophes tels Jacques Testart, Bernard Beigner, Jean-Loup Dherse, Hugues Minguet, Hans Jonas, George Orwell et Marie-Dominique Philippe.

Première Partie

Le contexte de l'industrie pharmaceutique

1.1 - Le métier des laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires pharmaceutiques effectuent un travail complexe centré sur la recherche scientifique, la production à échelle industrielle et la commercialisation de produits de santé, dans un contexte international et concurrentiel. Les produits de santé se répartissent globalement selon 3 catégories :

- **Les médicaments dits éthiques**, encore appelés princeps, à savoir les médicaments de prescription médicale obligatoire (PMO), protégés par leurs brevets. La grande majorité de ces médicaments sont, en France, remboursables par l'Assurance-maladie. Toutefois, pour des raisons économiques, certaines catégories de ces produits ne sont pas remboursables (ce sont, par exemple, les pilules contraceptives de 3^e génération, et certaines spécialités comme Viagra®, Xenical®, Champrix®...),
- **Les produits génériques**, à savoir les copies légales des médicaments (de PMO ou PMF) tombées dans le domaine public,
- **Les produits d'automédication**, dont la définition varie sensiblement d'un pays à l'autre en raison de réglementations différentes et de classifications de molécules hétérogènes. Au sens large, les produits d'automédication sont les médicaments de prescription médicale facultative. En France, un nombre relativement important de ces médicaments est remboursable par l'Assurance-maladie¹ et forme ce que l'on désigne par les semi-éthiques. L'automédication au sens strict désigne les médicaments de PMF non remboursables. Certains de ces produits sont accessibles en libre-service, on parle alors de produits « OTC » (pour *over-the-counter*).

L'analyse des ventes pharmaceutiques au niveau mondial fait apparaître une très forte concentration au profit de trois zones géographiques : l'Amérique du Nord, le Japon et l'Europe de l'Ouest. En effet, 85 à 90 % des ventes pharmaceutiques en valeur sont effectuées sur ces trois zones, qui forment ce que les analystes du secteur appellent « la triade pharmaceutique ». Cette concentration s'explique pour deux raisons :

- L'origine géographique des groupes leaders de la pharmacie, principalement américains et européens,
- La solvabilité de la demande de soins dans ces trois zones, assurée par des systèmes de protection sociale publics et privés permettant de financer toute ou partie des dépenses pharmaceutiques.

Relevons cependant qu'il existe aujourd'hui un différentiel de croissance très important entre la « Triade pharmaceutique », marché mature dont la croissance annuelle s'établit en valeur

¹ Les produits d'automédication ne peuvent être remboursés, en France, que dans le contexte d'une prescription sur ordonnance. C'est par exemple le cas du Doliprane®, qui est un produit vigneté.

aux alentours de 3-4 %, et les marchés pharmaceutiques émergents, qui connaissent, depuis plusieurs années, des taux de croissance annuels à deux chiffres¹.

1.1.1 - Des laboratoires tournés vers la Recherche et le Développement

À l'échelle planétaire, l'industrie pharmaceutique est l'industrie investissant le plus en Recherche et Développement (en % de son chiffre d'affaires), et tous secteurs d'activité confondus (Figure 1).

Elle représente, à elle seule, 18,5% de tous les investissements mondiaux en Recherche et Développement et se classe ainsi en deuxième position, peu de points derrière l'industrie de matériels technologiques et d'équipements (19,2% du total), ceci tout en étant 1,5 fois moins nombreuse, en termes de nombre de sites.

Figure 1 : Investissements en R&D par secteur d'activité, en 2007

Secteur d'activité (par nom ICB*)	Investissements en R&D (en % du total)	Ratio R&D/Ventes nettes (en %)
Produits pharmaceutiques et de biotechnologies (164)	18,5	14,9
Software et services informatiques (129)	6,7	10,1
Matériels technologiques et équipements (235)	19,2	8,2
Industrie du loisir (29)	4,3	7,0
Électronique et équipements électriques (107)	7,4	4,7
Aérospatial et défense (35)	4,1	4,6
Automobiles (79)	17,5	4,2
Chimie (97)	4,6	3,2
Ingénierie industrielle (76)	2,5	2,7
Industrie générale (41)	2,5	2,2
Télécommunications (17)	1,8	1,7
Industrie du pétrole (18)	1,2	0,3
Autres 24 secteurs restants (311)	9,7	-
Total (33 secteurs)	100,0	3,6

* ICB : Industrial Classification Benchmark (réalisé par FTSE & Dow Jones)

Note : Données relatives aux tops 1 338 sociétés enregistrées dans l'UE (338 entreprises), au Japon (237 entreprises), aux EU (587 entreprises) et dans le reste du monde (176 entreprises), et classées selon leurs investissements en R&D (supérieur à 24,91 millions d'euros).

Source : Commission Européenne, 2008

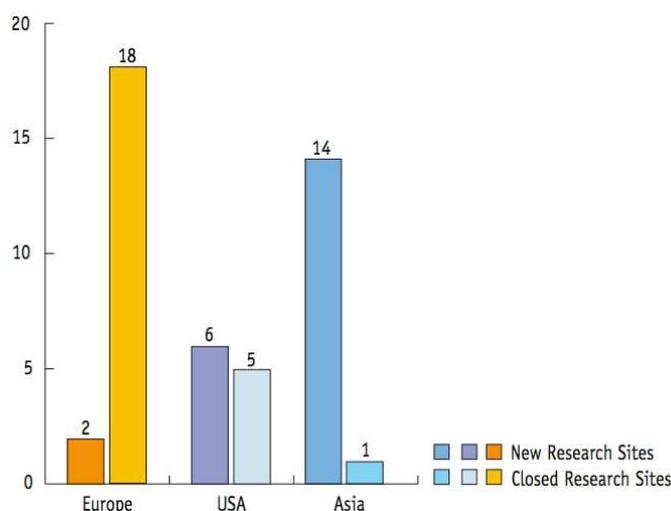
¹ Prévission par IMS Health, d'une moyenne de croissance de 14 à 15% pour 2009, dans les marchés pharmaceutiques émergents (Brésil, Mexique, Argentine, Inde, Chine et Russie). Cette évolution est liée au développement économique de ces pays et à l'émergence d'une classe moyenne ayant les moyens de financer ses dépenses de soins.

On observe, là encore, une forte concentration des investissements de R&D.

En effet, on relève qu'entre 1990 et 2006, les investissements de l'industrie pharmaceutique en Recherche et Développement ont été multipliés par cinq aux Etats-Unis, quand ils n'étaient multipliés que par 2,9 en Europe.

Par ailleurs, on assiste à une rapide croissance de l'activité de Recherche et de Développement dans les pays émergents tels que la Chine et l'Inde. La tendance actuelle montre la fermeture de nombreux sites de R&D en Europe¹, pendant que l'on ne cesse d'en ouvrir de nouveaux en Asie.

Figure 2 : Ouvertures et fermetures des sites de recherches (2001-2006)



Note : Données collectées sur 22 laboratoires pharmaceutiques

Source : IMI (EFPIA Research Directors Group & IFPMA), 2008

On remarque toutefois, dans l'industrie spécifique des vaccins, que les 2/3 de la Recherche et du développement sont effectués en Europe.

1.1.2 - Une industrie de production

Les premières zones productrices de médicaments sont l'Amérique du Nord, puis l'Europe avec son extension aux pays de l'Est, et enfin les pays émergents, particulièrement l'Inde et la Chine.

Les derniers chiffres publiés par l'Efpia² en 2008 évaluent la production pharmaceutique européenne à 171 952 millions d'euros, pour l'année 2005.

¹ À savoir que la recherche pharmaceutique est pourtant l'une des hautes technologies employant le plus de personnel qualifié en Europe, puisqu'elle employait directement 99 859 personnes en 2005, selon les chiffres officiels de l'Efpia.

² Efpia : Fédération Européenne des Industries et des Associations Pharmaceutiques.

La France en reste le premier producteur¹ (34 316 millions d'euros), loin devant le Royaume-Uni (22 935 millions d'euros), l'Allemagne (22 653 millions d'euros), et la Suisse (16 034 millions d'euros).

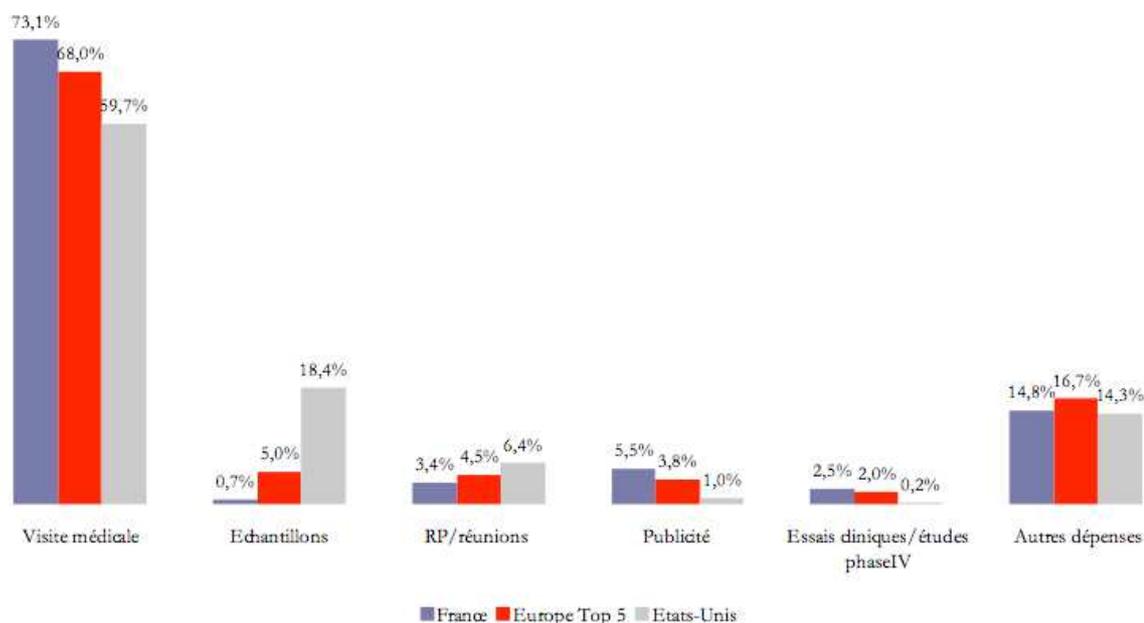
Comme pour la Recherche et le Développement, l'industrie du vaccin se distingue encore, puisque 89,4% de la production planétaire est réalisée en Europe², et notamment en France, avec la présence à Marcy l'Étoile, en région lyonnaise, du plus gros site de production de vaccins au monde³.

1.1.3 - Une entreprise commerciale

Après un travail de Recherche et Développement, puis une mise en production à échelle industrielle, les laboratoires pharmaceutiques se caractérisent ensuite par une lourde activité commerciale.

Ainsi, selon les estimations du cabinet expert Arthur D. Little, les groupes leaders de la pharmacie consacrent en moyenne 36% de leur chiffre d'affaires à la promotion de leurs produits, soit plus du double de la part allouée à la R&D.

Figure 3 : Répartition comparée des dépenses promotionnelles de l'industrie pharmaceutique



Source : Cegedim/CAM, 2008

¹ À savoir cependant que l'industrie pharmaceutique prévoit de réduire ses effectifs de production de 30% entre 2005 et 2015. Ainsi, depuis 2005, 7 usines de production ont été fermées (Pfizer (2), Abbott, Schering, Boehinger Ingelheim, AstraZeneca, GSK), et 3 sont en cours de liquidation. D'autres sites sont en restructuration, ainsi le site de sanofi-aventis à Vitry-sur-Seine, où sont prévus 350 licenciements.

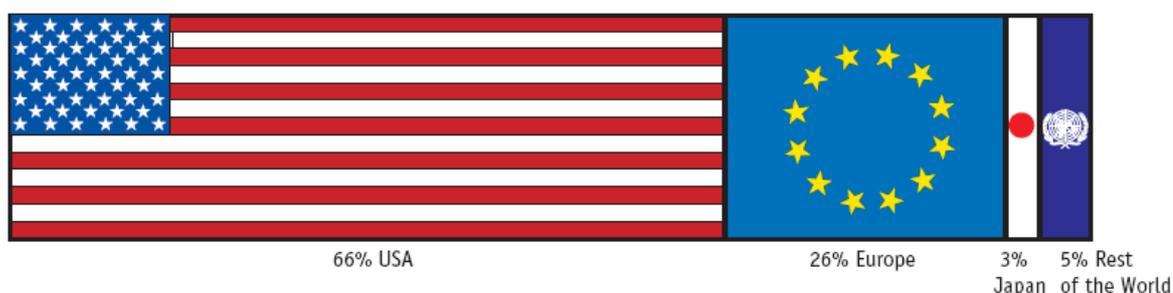
² Pourcentage de la production de vaccins en 2004, publié par l'Efpia en 2008.

³ 1,6 milliard de doses de vaccins sont fabriquées chaque année sur le site de Marcy l'Étoile, permettant de protéger plus de 500 millions de personnes dans le monde (Intranet sanofi pasteur, données de novembre 2008).

Aux Etats-Unis, le nombre de visiteurs médicaux, qui représente le plus gros poste budgétaire des dépenses promotionnelles, a presque doublé en moins de dix ans, frôlant les 100 000 salariés. On observe néanmoins un réel « désarmement commercial »¹ pour l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques depuis 2006, se traduisant par des réductions massives du nombre de visiteurs médicaux dans la quasi-totalité des grands groupes pharmaceutiques (Pfizer, Merck & Co, AstraZeneca, Novartis, Sanofi-Aventis, BMS, Wyeth...).

Les lancements commerciaux des nouvelles spécialités pharmaceutiques sont généralement effectués sur le marché américain², avant de pénétrer le marché européen³, puis le reste du monde. Le marché japonais, tout en étant important compte tenu de sa part de marché, reste pour autant un marché relativement fermé aux laboratoires internationaux, et privilégie un commerce national issu des laboratoires pharmaceutiques japonais.

Figure 4 : Répartition géographique des ventes de nouveaux produits lancés entre 2004 et 2008



Source : IMS Health MIDAS MAT, décembre 2008

Dans plusieurs pays européens, l'industrie pharmaceutique est classée parmi les cinq plus gros exportateurs de produits manufacturés. Ainsi, et à l'échelle de l'Europe entière, l'industrie pharmaceutique représente le plus haut poste des échanges économiquement positifs dans le secteur des Hautes Technologies.

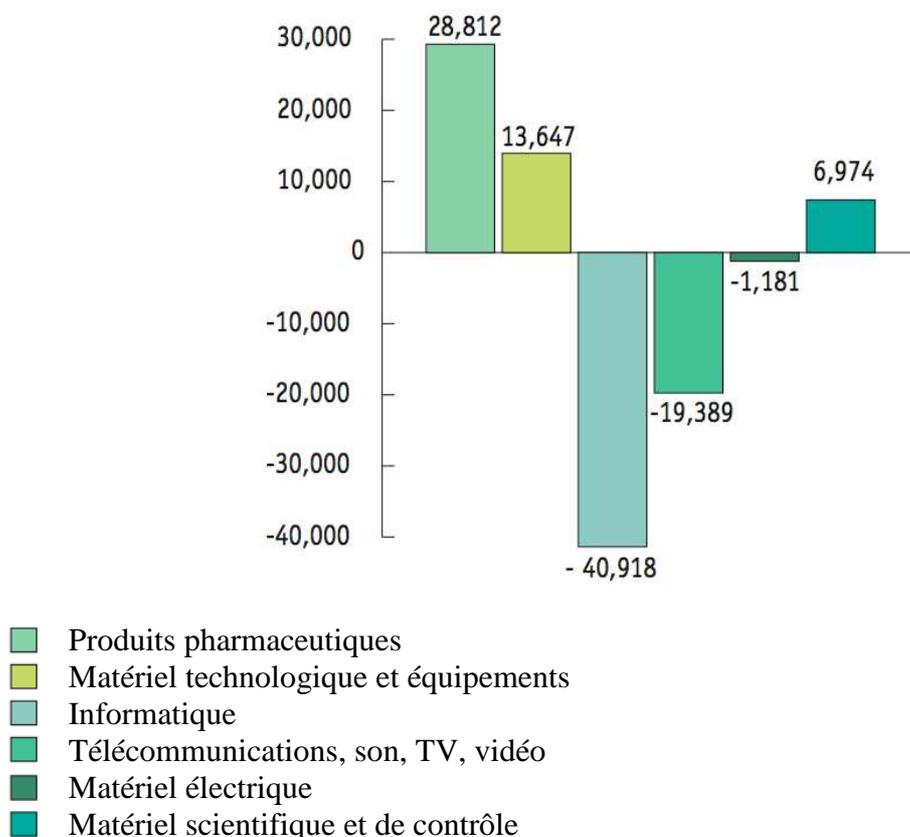
¹ Au total, on prévoit une réduction des forces de ventes en France de l'ordre de 12%, sur la période 2005-2015 : GSK prévoit de réduire ses forces de ventes de 17% sur les 2 années à venir, soit une amputation de 225 postes sur l'hexagone. Pfizer réduit sa force de vente mondiale de 20%, correspondant à 2 000 postes rien qu'aux Etats-Unis et à environ 350 en France. Sanofi-aventis, quant à lui, réduit de 15% ses forces de ventes françaises, ce qui correspond à une diminution de 700 emplois.

² Les laboratoires pharmaceutiques ont en réalité un intérêt économique à effectuer leurs lancements sur le territoire américain. En effet, contrairement à la majorité des pays européens, les prix des médicaments sont fixés sur ce marché, de manière relativement libre, par les laboratoires. Ils peuvent ainsi proposer leurs produits pharmaceutiques à un prix élevé et obtenir un retour sur investissement plus rapide pendant le temps de leur exclusivité commerciale (et donc avant la régulation du marché par les médicaments génériques).

Les pays à prix administrés, comme la France ou l'Espagne, ont tendance à proposer des prix bas aux laboratoires, en se basant sur l'existence de produits ayant plus ou moins des effets de guérison similaires. Ce sont des marchés où tout l'enjeu pour les laboratoires est de maximiser les volumes prescrits (d'où les lourds investissements consentis à la visite médicale) afin de compenser le niveau relativement faible des prix réels de vente.

³ Les laboratoires pharmaceutiques négocient le prix de vente de leurs spécialités pharmaceutiques avec chaque gouvernement national (ou du moins avec l'une de leurs institutions), indépendamment des autres Etats ou de leur adhésion à l'Union européenne. En France, il s'agit du Comité économique des Produits de Santé (CEPS), dirigé par Noël Renaudin.

Figure 5 : Balance commerciale de l'Union Européenne pour les secteurs de Hautes Technologies (en millions d'euros, 2005)



Source : Eurostat, 2008

En 2006, le chiffre d'affaires industriel mondial des laboratoires pharmaceutiques, soit le prix de la vente totale de leurs médicaments lors de leur sortie d'usine¹, était évalué par l'Efpia à 484 151 millions d'euros. Selon l'analyse des dernières études publiées, le marché Nord Américain représentait, toujours pour l'année 2006, 47,7% de l'ensemble des ventes mondiales de produits pharmaceutiques, contre 29,9% pour l'Europe et 9,3% pour le Japon.

1.2 - Les acteurs de l'industrie pharmaceutique

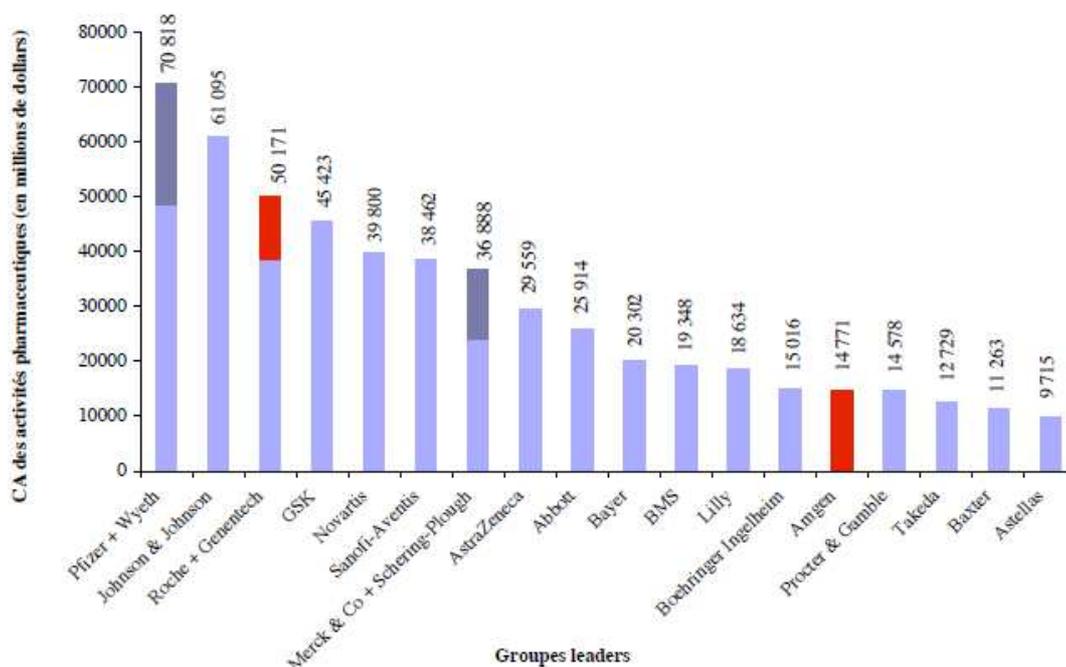
1.2.1 - Les Big Pharma

Sont considérés comme des Big Pharma, les grands groupes pharmaceutiques d'envergure internationale et dont les chiffres d'affaires consolidés annuels dépassent les 10 milliards de dollars. On en compte une vingtaine, dont plus de la moitié sont américains.

¹ Ce chiffre correspond à, en moyenne, 65% de ce que paiera le consommateur final, après ajout de la marge des répartiteurs pharmaceutiques, des officinaux, et des taxes dont la TVA.

Le leader de l'industrie pharmaceutique est actuellement le laboratoire américain Pfizer. Celui-ci a racheté son concurrent Wyeth en janvier 2009 pour 68 milliards de dollars¹. La part de marché du nouvel ensemble est de 12% aux Etats-Unis, 10% en Europe et 6% au Japon², pour un chiffre d'affaires cumulé de 70 818 millions de dollars (chiffre pro forma 2007). Dans son portefeuille de médicaments, le groupe possède ainsi 17 "blockbusters", médicaments dont le chiffre d'affaires annuel dépasse 1 milliard de dollars, et est détenteur des droits de Lipitor®, un anticholestérol, qui est le médicament le plus vendu au monde.

Figure 6 : Classement des Big Pharma, sur la base de leur chiffre d'affaires pharmaceutique 2007



Source : réalisé à partir de la revue américaine Med Ad News, septembre 2008

Aujourd'hui, on observe l'arrivée sur ce marché de quelques grandes sociétés de biotechnologies³ (en rouge sur le graphique, figure 6). C'est le cas du leader de ce marché, le laboratoire américain Amgen, basé à San Francisco.

Cependant, les nouveaux entrants sur ce marché sont très rares, car il nécessite des capacités d'investissement et des moyens commerciaux très importants, notamment pour financer les développements cliniques des nouveaux produits⁴. De plus, le cadre réglementaire de cette industrie est particulièrement strict, ce qui contribue à élever les barrières à l'entrée et limiter l'arrivée de nouveaux entrants.

¹ La transaction sera normalement bouclée d'ici le troisième trimestre 2009.

² Sur la base des données du cabinet d'étude IMS Health.

³ Les biotechnologies sont l'ensemble des méthodes et des techniques qui utilisent comme outils des organismes vivants (cellules, bactéries, levures), ou des parties de ceux-ci (gènes, enzymes) pour fabriquer un produit fini.

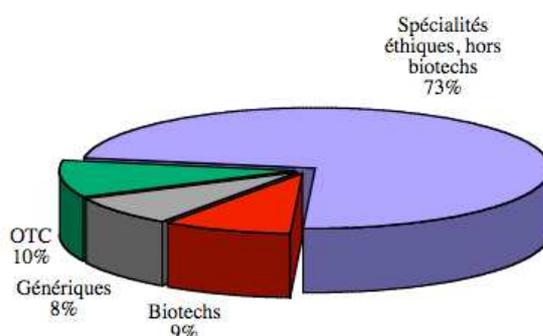
⁴ Le développement clinique représente les 2/3 du budget nécessaire à la R&D dans le secteur de l'industrie pharmaceutique.

1.2.2 - Les stratégies différenciées des laboratoires pharmaceutiques

Pour mieux cerner les stratégies des laboratoires, il est important de comprendre les enjeux de ce secteur.

Actuellement, il est primordial pour l'industrie pharmaceutique de renouveler son portefeuille de produits éthiques¹, qui constituent la majeure partie de ses ventes². En effet, face à l'expiration des brevets de ses produits leaders³, les Big Pharma cherchent à retrouver des situations de monopole et d'exclusivité commerciale octroyées par les brevets et les certificats complémentaires de protection.

Figure 7 : Segmentation du marché pharmaceutique en 2008 (en valeur)



Source : Réalisé à partir des estimations Eurostaf-Les Echos et des données IMS, 2008.

De ce fait, et cela depuis 3 à 4 ans tout au plus, on peut observer que les gros laboratoires se développent selon trois axes stratégiques différents.

Le premier des axes stratégiques consiste au rachat et à l'intégration de sociétés de biotechnologies, quand auparavant, on assistait principalement à de simples accords de partenariats. Les cas du rachat de Medimmune par AstraZeneca⁴, de l'acquisition de Reliant Pharmaceuticals et de Sirtis Pharmaceuticals par GSK ou plus récemment la prise de contrôle de Genentech par le laboratoire Roche⁵ en sont de parfaites illustrations.

Le deuxième axe choisi pour enrayer le déclin des portefeuilles éthiques est de mener des opérations de croissance externe. Les laboratoires se rachètent entre eux par des opérations de fusions ou d'acquisitions. C'est le choix du laboratoire Pfizer avec le rachat de son concurrent Wyeth, mais aussi de l'Américain Merck & Co avec le rachat de son compatriote Schering-

¹ Définis page 8.

² En 2007, en France, les médicaments éthiques représentaient près de 90% du marché des médicaments vendus en officine (Mutualité Française, Mémento 2008).

³ Développé dans la partie 1.3.1. *Une concurrence accrue des laboratoires de médicaments génériques*, page 20.

⁴ Acquisition en mai 2007 pour 15,2 milliards de dollars, soit 10 fois plus que son chiffre d'affaires et 40 fois plus que son bénéfice.

⁵ En mars 2009, le laboratoire suisse s'est accordé avec les actionnaires minoritaires de Genentech pour prendre le contrôle de la société de biotechnologies. Roche devra donc déboursier 46,8 milliards de dollars pour détenir 100% du capital de Genentech, dont il en détenait déjà 55,8%.

Plough¹. Cet axe permet aux nouveaux groupes ainsi constitués de renforcer leur taille critique au niveau mondial et de dégager des gains de marge opérationnelle² grâce aux réductions de coûts et aux économies d'échelle réalisées.

Le dernier axe observé est la redéfinition des portefeuilles d'activités. Après s'être massivement recentrés sur la pharmacie éthique, les laboratoires leaders cherchent à se rediversifier vers des activités connexes au médicament éthique.

C'est le cas de Novartis/Sandoz, sanofi-aventis³/Winthrop et Pfizer⁴, avec une diversification dans le domaine des médicaments génériques, de sanofi-aventis, avec l'acquisition, en septembre 2008, de la société australienne Symbion Consumer⁵ spécialisée dans la nutraceutique (vitamines et compléments minéraux) et l'automédication, de Roche avec sa spécialisation dans le diagnostic, de Novartis, GSK et sanofi-aventis⁶ avec leur extension dans le domaine des vaccins, ou encore de Johnson&Johnson avec sa branche Matériel Médical représentant 50% de son activité.

Figure 8 : Marchés stratégiques investis par les Big Pharma

	Ethique	Biotech	Vaccins	Diagnostic	Génériques	OTC	Matériel médical
Pfizer							
GSK							
AstraZeneca							
Sanofi-aventis							
Roche							
Novartis							
Merck & Co							
BMS							
Abbott							
Johnson&Johnson							

Source : Groupe Les Echos, 2008

¹ Rapprochement annoncé en mars 2009, une semaine avant la mégafusion de Roche et de Genentech, pour un montant de 41 milliards de dollars. Le nouveau groupe, dont le chiffre d'affaires cumulé en 2008 est de 42,4 milliards de dollars, dispose ainsi d'un portefeuille de produits plus vaste, avec des médicaments vedettes tels que Cozaar/Hyzaar® (hypertension artérielle), Fosamax® (ostéoporose) ou Remicade® (anti-inflammatoire), mais aussi d'un budget de R&D plus significatif.

² Les niveaux de profitabilité de l'industrie pharmaceutique sont globalement élevés, avec une moyenne des taux de marge opérationnelle allant de 20 à 25%.

³ Sanofi-aventis a par ailleurs développé cette activité par le rachat, le 25 février 2009, du laboratoire tchèque de médicaments générique, Zentiva, dont il détient désormais 94% du capital.

⁴ Pfizer lance une gamme de 150 molécules génériques.

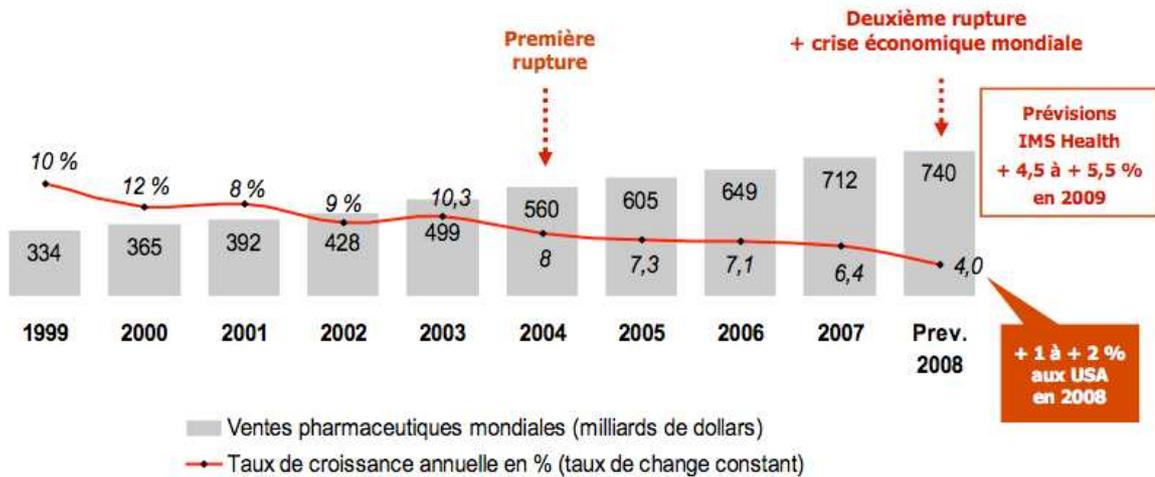
⁵ Présente en Australie et en Nouvelle-Zélande, où elle détient quelque 20 % de part de marché, Symbion Consumer est propriétaire des marques Natures Own, Cenovis, Bio-organics, Golden Glow et Microgenics. En 2007, elle a dégagé un chiffre d'affaires d'environ 117 millions d'euros.

⁶ Sanofi pasteur, la division vaccins de sanofi-aventis, a acquis le laboratoire anglais Acambis pour un montant final de 285 millions de livres sterling, le 25 septembre 2008. Le but majeur de cette acquisition est un projet de développement et de commercialisation de vaccins contre l'encéphalite japonaise, la dengue et le virus du Nil occidental.

1.3 - Les freins à la croissance de l'industrie pharmaceutique

Malgré une évolution positive des ventes de médicaments au niveau mondial, puisque sa croissance absolue a été de 44 milliards de dollars entre 2005 et 2006 et de 63 milliards de dollars entre 2006 et 2007, on assiste néanmoins à une baisse sensible du taux de croissance annuelle du marché pharmaceutique. En effet, on a pu observer ces dernières années, que celui-ci a été divisé par deux, en seulement cinq ans.

Figure 9 : Observation du taux de croissance annuelle des ventes pharmaceutiques mondiales, entre 1999 et 2008



Source : *L'industrie pharmaceutique mondiale à l'horizon 2012*, Eurostaf-Les Echos, décembre 2008.

On explique ce ralentissement par différents facteurs dont le ralentissement du marché américain, puisque désormais 70% des unités prescrites aux Etats-Unis sont des médicaments génériques¹, également par les phénomènes de déremboursements des médicaments² sur les principaux marchés pharmaceutiques, dernièrement en Italie et en Allemagne, ce qui joue sur les volumes, mais aussi par le renforcement de la pharmacovigilance et du suivi post-AMM³. Enfin, les expirations de brevets des médicaments éthiques ont eu un impact de 18 milliards de dollars en 2008, qui tombent dans le champ du marché des laboratoires génériques.

¹ Cette part relative des génériques (en volume), dans les médicaments de prescription, aux Etats-Unis, a plus que triplé en 20 ans.

² Les mesures des Etats, visant à contrôler et réduire le prix des médicaments, vont du déremboursement pur et simple des molécules n'ayant pas prouvé leur valeur ajoutée (cas de la France), aux schémas de remboursement variables en fonction de la performance du traitement (cas de la Grande Bretagne).

³ Notamment aux Etats-Unis, par la création, au sein de la FDA, d'une structure indépendante chargée d'évaluer les médicaments après leur commercialisation : le *Center for Post-Market Drug Evaluation and Research* (CPDER), disposant d'un budget de 500 millions de dollars sur 5 ans. En Europe, l'EMA demande aux laboratoires des études post-marketing sur une durée de 4 ans.

1.3.1 - Une concurrence accrue des laboratoires de médicaments génériques

L'un des premiers facteurs compromettant la croissance à court et moyen terme des Big Pharma est la perte de brevets¹ de nombreux « blockbusters ».

Ceux-ci ont un poids énorme dans les revenus de l'industrie pharmaceutique puisque leurs ventes totalisaient un peu plus de 230 milliards de dollars en 2006, soit plus du tiers du chiffre d'affaires global.

On observe ainsi, depuis quelques années, une nette évolution de la part des médicaments génériques dans les ventes totales de médicaments. En effet, la croissance de ce segment est deux fois supérieure à celle du marché et est d'environ 10% quand celle des médicaments éthiques (hors biotech) n'évolue pas (croissance quasi nulle).

On explique la croissance de ce marché par un élargissement important du champ des médicaments généricables : nous assistons actuellement à une période sans précédent d'expiration de brevets de médicaments leaders. On considère qu'un tiers du chiffre d'affaires des laboratoires AstraZeneca, BMS, Pfizer et sanofi-aventis sera exposé à la concurrence des génériques à l'horizon 2012.

Figure 10 : Exposition des laboratoires à la concurrence des génériques d'ici 2012

Laboratoires	2010		2011		2012		En % du CA
AstraZeneca	2,2	Arimidex	4,7	Seroquel	3,7	Symbicort	38 %
BMS			6,1	US Plavix, Avapro	2,1	Abilify	30 %
GSK	3,8	Advair			2,5	Avandia	23 %
Lilly			4,8	Zyprexa			22 %
Merck & Co	3,2	Cozaar/Hyzaar			4,5	Singulair	22 %
Novartis	1,1	Femara			6,0	Diovan	14 %
Pfizer	0,8	Aricept	13,7	Lipitor, Xalatan	3,7	Viagra, Detrol, Geodon	41 %
Sanofi-aventis	2,0	Taxotère	5,9	US Plavix, Avapro	3,1	Lovenox	34 %

En milliards de dollars.

Source : Pharma 2020, PricewaterhouseCoopers, 2008

¹ Un produit pharmaceutique original est protégé par son brevet, et dispose donc d'une exclusivité commerciale, pour une durée de 20 ans à compter de la date de dépôt de son dossier. On estime actuellement qu'un médicament sera effectivement protégé dans sa commercialisation pour une durée d'environ 10 ans, compte tenu du processus de plus en plus long pour l'amener sur le marché. À savoir qu'il existe par ailleurs un *Certificat Complémentaire de Protection* (CCP, ou SPC en anglais) prenant effet à l'expiration du brevet de base et prolongeant le monopole d'une durée maximale de cinq ans et dans la condition d'une durée totale d'exclusivité limitée à quinze ans.

Par ailleurs et en plus d'un climat d'incitation, aux Etats-Unis, à contester tôt les brevets, de politiques volontaristes en faveur des médicaments génériques, justifiées par un différentiel de prix¹ entre princeps et versions génériques concurrentes, et favorisées par de réelles sollicitations, auprès des médecins, à prescrire en DCI² ou, auprès des pharmaciens, à substituer³, sont mises en place par les gouvernements souhaitant ralentir la croissance de leurs dépenses pharmaceutiques.

Figure 11 : Comparaison des politiques nationales en faveur des génériques

	États-Unis	Royaume-Uni	Allemagne	Pays-Bas	France
Tarif forfaitaire de prise en charge	Non*	Oui, limité aux médicaments génériques	Oui, 3 niveaux de tarifs de référence	Oui, sauf spécialités innovantes	Oui, mais champ limité
Droit de substitution	Oui	Non, sauf accord express du médecin	Oui	Oui	Oui
Incitations financières du pharmacien	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Incitation à la prescription en DCI	Oui, par les assureurs privés	Oui (depuis 2002)	Oui	Oui	Oui
Incitation financière du médecin	Non	Oui	Oui	Non	Non**

*Dans le cadre du programme public Medicaid, le tarif de remboursement des médicaments s'aligne sur celui des génériques, quand ils existent.

**En juin 2002, les représentants des médecins ont signé un accord avec l'Uncam⁴, s'engageant à établir 25% de leur prescription en DCI, en échange du passage de la consultation à 20 euros, soit à percevoir une augmentation de 1,5 euros par consultation.

Source : réalisé à partir des données Eurostaf-Les Echos, 2008

Le taux de substitution de la molécule princeps peut atteindre, dans certains pays, de 80 à 95% quelques semaines après la tombée du brevet dans le domaine public.

C'est à ce moment que la R&D devrait prendre le relais pour compenser les brevets arrivant à expiration, mais les nouveaux produits sont de plus en plus rares sur le marché et leurs coûts pour les y amener, de plus en plus élevés.

¹ De l'ordre de 40 à 50% en France, 45% au Royaume-Uni et 70% aux Etats-Unis.

² La *Dénomination Commune Internationale* (DCI) est le nom scientifique de la molécule active du médicament, en opposition au nom de marque. Elle est ainsi la même dans chaque pays et permet de ne pas favoriser la prescription d'une marque princeps.

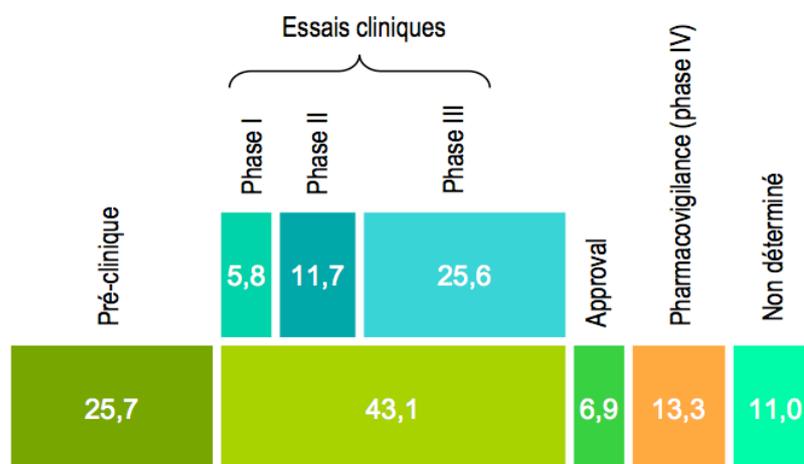
³ Le droit de substitution accordé aux pharmaciens d'officine leur permet de délivrer un médicament générique, quand bien même le nom d'un médicament princeps est inscrit sur l'ordonnance. Les pharmaciens ont souvent un intérêt financier à effectuer la substitution (marge plus importante sur le médicament générique que sur le princeps).

⁴ Union nationale des caisses d'assurance maladie.

1.3.2 - Un long et coûteux processus de mise sur le marché des produits

De manière pratique, on évalue à 12-13 ans le temps moyen pour que, de la synthèse d'une nouvelle substance active, émerge le lancement d'un produit sur le marché pharmaceutique. Ce processus se décompose en une phase pré-clinique d'extraction de la molécule, puis en trois phases de recherche et de tests cliniques à l'issue desquelles le nouveau médicament pourra postuler auprès des différentes instances et autorités de régulation¹, afin d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), nécessaire à sa commercialisation.

Figure 12 : Les phases de Recherche et Développement et leurs coûts (en %)



Source : PhRMA, Annual Membership Survey 2007 (calculs à partir des données 2005).

La recherche et le développement d'un nouveau médicament s'effectue ainsi selon 5 phases distinctes :

- La phase pré-clinique consiste en l'étude de la molécule, de sa structure, de son effet sur les cellules, sur les organes cibles et enfin sur l'animal d'un point de vue comportemental et biologique. Si les résultats de l'expérimentation animale ont été jugés prometteurs et non dangereux, les phases d'essais cliniques s'ensuivent.
- La phase I permet d'évaluer les grandes lignes du profil de tolérance du produit et de son innocuité. Elle mesure en effet l'absence d'effets secondaires chez des sujets (20 à 80 participants), le plus souvent volontaires, sains et rémunérés pour cela.

¹ Encore appelées les ICH (initialement pour *International Conference on Harmonisation of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*), ce sont par exemple, la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis, l'*European Medicines Agency* (EMA) en Europe et le *Ministère Japonais de la Santé* (MHLW) au Japon.

- La phase II vérifie l'efficacité du produit, sur un petit nombre de patients hospitalisés (20 à 300 participants) et recherche la dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires.
- La phase III s'effectue dans des conditions aussi proches que possible que celles habituelles d'utilisation des traitements. Elle est l'étude comparative d'efficacité proprement dite et compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence sur des groupes de taille importante (souvent plusieurs milliers de participants).
- La phase IV enfin, encore appelée phase post-marketing (ou post-AMM), consiste au suivi à long terme et en vie réelle du traitement et permet le dépistage des effets secondaires rares ou des complications tardives, une fois le médicament lancé sur le marché.

Le cycle de développement d'un nouveau médicament jusqu'à sa commercialisation coûte aujourd'hui en moyenne entre 800 millions et 1,2 milliard de dollars, et ceci avec un taux très élevé d'échec, puisqu'on considère, que d'environ 10 000 substances synthétisées en laboratoires, seulement une ou deux accéderont à l'état de médicament efficace et commercialisable. En 2008, le coût des échecs représentait 73% des dépenses de développement et était évalué à 460 millions de dollars.

On justifie les échecs de la R&D pharmaceutique par une efficacité thérapeutique non confirmée¹, des effets indésirables trop fréquents ou trop graves, ou des résultats cliniques non supérieurs aux médicaments déjà commercialisés.

Par ailleurs, les laboratoires subissent également des échecs en phase d'enregistrement du produit², ou même en aval, avec des risques de retrait post-AMM ou encore de restrictions des indications³.

1.3.3 - La difficulté à trouver de nouvelles molécules toujours plus efficaces

En 2008, on estimait à 4,5 milliards de dollars, la dépense annuelle moyenne en Recherche et Développement des 20 Big Pharma. Ce chiffre est en évolution constante.

On peut remarquer qu'il est de plus en plus difficile de synthétiser la bonne molécule qui produira un médicament de qualité pharmaceutique⁴. En effet, même si 11 des 16 nouvelles molécules approuvées par la FDA en 2007 provenaient des Big Pharma, reflétant leurs réelles capacités de maîtrise des process réglementaires, le nombre de produits homologués⁵ est en baisse constante année après années, pour un coût toujours plus important.

¹ Cas d'*Iressa*® (association avec d'autres chimiothérapies) d'AstraZeneca dont les essais cliniques avaient été arrêtés.

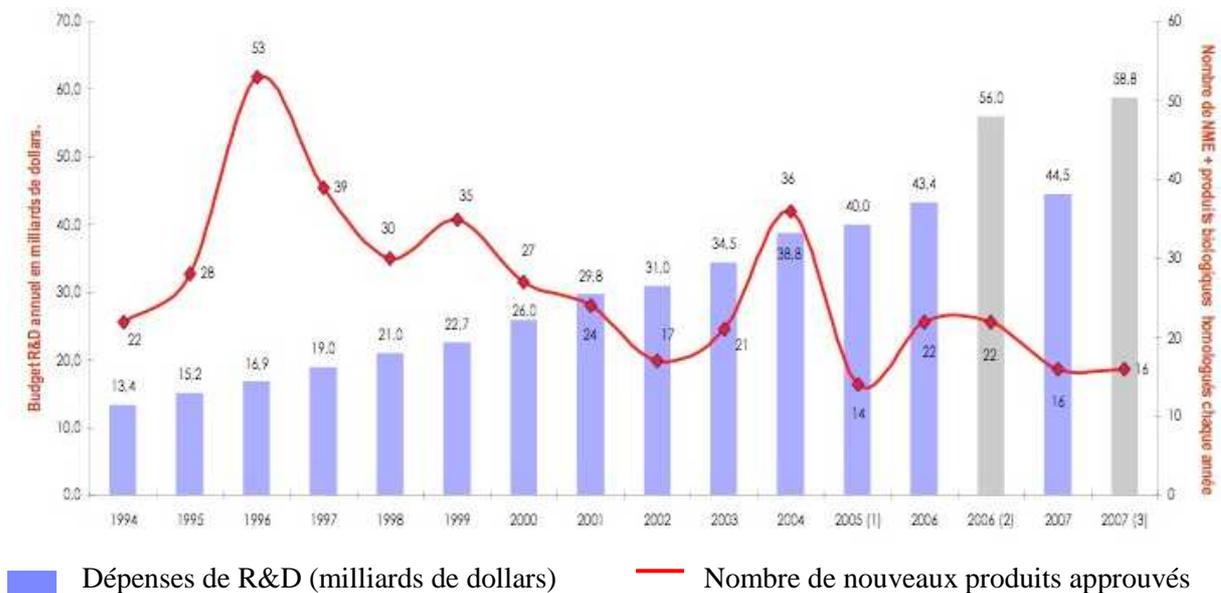
² En 2006, près de 50% des nouvelles molécules approuvées par la FDA ont subi des retards à l'enregistrement, et donc au lancement.

³ En phase IV, les échecs sont dus aux apparitions d'effets secondaires graves. Cas de *Bextra*® de Pfizer, de *Posicor*® de Roche, de *Baycol*® de Bayer et de *Vioxx*® de Merck & Co.

⁴ La qualité pharmaceutique d'un médicament est garantie par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), délivrée par les ICH, chargées d'évaluer les demandes d'AMM et de les délivrer, selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité.

⁵ Correspondant aux nouvelles entités moléculaires ou NME, et aux produits de biotechnologies.

**Figure 13 : Une recherche de moins en moins productive
- Exemple des Etats-Unis -**



(1) Sur 11 mois, janvier à novembre 2005.

(2) Cumul 2006 : budget R&D, PhRMA + sociétés de biotechnologies investissant aux US

(3) Cumul 2007 : budget R&D, PhRMA + sociétés de biotechnologies investissant aux US

Source : FDA, PhRMA, PhRMA Annual Membership Survey, 2008

Par ailleurs, pour combler le déficit de leur propre recherche, les grands laboratoires ont multiplié les opérations de fusions-acquisitions avec les biotechs et l'acquisition de produits « late stage »¹. On a ainsi pu observer une accélération très nette des transactions, avec 41 fusions-acquisitions d'un montant supérieur à 50 millions de dollars, conclues entre janvier 2006 et décembre 2007. Parmi elles, les 2/3 étaient supérieures à 300 millions de dollars et 11 dépassaient le milliard de dollars. Cette frénésie s'est accompagnée d'une montée très rapide des prix, tout en voyant apparaître la raréfaction des cibles, mais aussi des produits.

On relève que malgré une évolution du nombre de produits en phase III, passant de 369 en 2000 à 408 en 2005, et à 539 en 2007, la part de ces produits dans le pipeline des Big Pharma ne cesse de décroître, régressant de 60%, à 41% à 30%, au profit des laboratoires de biotechnologies, pour ces 3 mêmes années. Le nombre d'achat de licences de ces produits de phase III a décliné de moitié entre 2001 et 2007, tandis que le montant moyen de ces transactions évoluait de 31,2 millions à 382,8 millions de dollars sur cette même période, atteignant une somme totale de 3,063 milliards de dollars.

¹ Comprend les produits de phase III et les produits en cours de procédure d'obtention d'AMM (encore appelés NDA pour *New Drug Application*).

Figure 14 : Comparaison des accords de licences, entre 2001 et 2007

	2001		2007	
	Nombre	Prix moyen*	Nombre	Prix moyen*
Pré-clinique / phase I	1	> 20	15	> 20
Phase II	9	13,3	17	52,9
Phase III / NDA	16	31,2	8	382,8

* en millions de dollars

Source : réalisé à partir des données de Bionest Partners, 2008

En conséquence, face à la difficulté grandissante de trouver des produits de phase III, les Big Pharma s'impliquent de plus en plus dans des partenariats appelés « deals early stage », c'est-à-dire tournés vers l'acquisition de produits allant du pré-clinique à la phase II.

Le nombre d'options d'un montant supérieur à 20 millions de dollars sur des produits très en amont, donc en pré-clinique et phase I, est ainsi passé de 1 en 2000, à 15 en 2007. De même, les deals de phase II ont suivi une évolution similaire, avec une valeur d'investissement qui a triplé, pour atteindre une moyenne de 52,9 millions de dollars en 2007, les investissements totaux de cette catégorie évoluant de 120 millions en 2001 pour 9 deals, à 898 millions de dollars en 2007 pour 17 deals.

Face aux mutations actuelles du marché pharmaceutique mondial, les leaders de l'industrie pharmaceutique doivent sans cesse faire évoluer leurs stratégies et maintenir leurs activités de veille et de Business Development en état d'alerte permanent.

Depuis peu, les géants du secteur s'intéressent à différentes possibilités et explorent d'inhabituelles pistes de recherches. Récemment, de nouveaux partenariats ont ainsi été signés entre l'industrie pharmaceutique et des centres de recherches, mais également entre l'industrie pharmaceutique et de prestigieuses universités, afin de favoriser et développer leurs recherches sur les cellules souches, qui, dans leur capacité à se renouveler sans cesse, mobilisent de plus en plus de scientifiques à travers le monde.

Les recherches concernant les cellules souches reposent sur l'idée qu'en maîtrisant leur potentiel régénératif, de nombreuses applications thérapeutiques majeures pourraient voir le jour et permettraient des réparations tissulaires¹ et organiques, potentiellement vitales. C'est, de fait, le fondement de la médecine régénératrice².

¹ La thérapie cellulaire est basée sur la greffe de cellules souches dans un organe endommagé. Celles-ci vont se multiplier en cellules filles du même type que les cellules altérées dans l'organe concerné, afin de développer de nouveaux tissus et prévenir ou traiter des pathologies. La thérapie cellulaire consiste ainsi à remplacer, réparer ou améliorer la fonction des tissus ou organes. Par exemple, après un infarctus, des cellules souches du patient peuvent être injectées à l'endroit précis du cœur où a eu lieu l'accident afin de tenter de rétablir ou d'améliorer la fonction de cette zone nécrosée.

² La médecine régénérative, qui comprend la thérapie cellulaire, utilise non seulement des cellules mais aussi des biomatériaux conçus par ingénierie tissulaire, et/ou des petites molécules pour restaurer les fonctions biologiques dans l'organe défaillant. Elle vise aussi à restaurer ou à améliorer les fonctions des tissus défaillants et les

Aujourd'hui, les recherches menées sur les mécanismes de communication intercellulaire, sur les mécanismes de différenciation puis de spécialisation cellulaire, sur les conditions de récolte des cellules souches, de leur mise en culture, de leur prolifération, et enfin de leur administration locale ou systémique, suggèrent l'idée qu'en maîtrisant leur potentiel régénérateur de nombreuses applications thérapeutiques majeures pourraient voir le jour.

Elles font, par conséquent, l'objet de nombreux travaux, dont l'un d'eux a été récompensé par le prix Nobel de médecine¹ 2007, et il n'est plus utopique, à ce jour, d'imaginer, par exemple, la reconstitution d'une section de moelle épinière², et ainsi, la guérison de certaines personnes paralysées. En effet, véritables « pièces de rechange universelles », les cellules souches constituent un immense espoir de traitement de nombreuses pathologies, comme le diabète, le cancer, l'arthrite, les maladies cardiaques, les brûlures ou encore la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer.

Elles pourraient également être utilisées, par les laboratoires pharmaceutiques, pour tester des molécules à effet thérapeutique, afin de ne plus avoir recours aux patients eux-mêmes.

Par ailleurs et d'un point de vue économique, de nombreux experts estiment que le potentiel des nouvelles thérapies cellulaires est considérable. Selon eux, le marché économique des cellules souches représentait 24,6 milliards de dollars en 2005, et calculent un potentiel multiplié par trois d'ici 2010.

Dès lors, et bien que jusque très récemment la recherche privée sur les cellules souches restait l'apanage de quelques entreprises de biotechnologies spécialisées dans la régénération des tissus (peau, os, etc.), elle se standardise aujourd'hui et devient véritablement l'un des nouveaux enjeux de diversification et de réorientation de la recherche pour les Big Pharma, tout en représentant une protection efficace contre les laboratoires génériques.

Mais que peut exactement espérer l'industrie pharmaceutique de la diversification de sa recherche dans les cellules souches ? Que sont-elles réellement ? Quel est leur potentiel et comment les prélever ? Que sont les résultats actuels de la recherche ? Quelles sont les dernières innovations les concernant ? Comment et vers quoi leur exploitation nous mène-t-elle ? Enfin, quels sont ces partenariats que l'industrie pharmaceutique a mis en place et dans quel contexte géopolitique s'inscrivent-ils ?

activités fonctionnelles du corps. Les travaux sur la cornée illustrent ce domaine émergent des biotechnologies. Par exemple, en cas d'accident sur un œil, comme une brûlure chimique de la cornée, il est possible de faire une toute petite biopsie du limbus sur l'œil sain. Cette partie externe de la cornée contient des cellules souches, que l'on met en laboratoire sur des membranes, ou des « bio-échafaudages ». On parvient ainsi à créer une cornée saine, laquelle peut alors être greffée sur l'œil accidenté.

¹ Attribué le 10 décembre 2007 aux chercheurs américains Mario Capecchi et Olivier Smithies, ainsi qu'au Britannique Martin Evans, pour leurs travaux sur la manipulation des cellules souches embryonnaires de souris, et qui ont découvert la procédure nommée mutagène dirigée par « recombinaison homologue ». Cette technique, aussi appelée « knock-out de gène », mais plus connue sous le nom de « ciblage de gènes », permet une inactivation de gènes ciblés, et a entraîné une série de découvertes à présent appliquées dans de nombreux domaines de biomédecine, de recherche fondamentale ou de mises au point de nouvelles thérapies.

² Développé dans la partie 2.3.3.3. *Le cas de la moelle épinière humaine adulte*, page 41.

Deuxième partie

Ce que sont et ce que représentent les cellules souches

2.1 - Comprendre les cellules souches

On parle souvent des *cellules souches* comme étant le traitement du XXI^e siècle. Des succès spectaculaires, longtemps considérés comme impossible par les experts, ont éveillé l'intérêt du profane pour la recherche sur les cellules souches et nourri des espoirs d'applications thérapeutiques. C'est ainsi que le premier médicament¹ composé de cellules souches adultes a été lancé aux Etats-Unis, en septembre 2005, pour soigner les malformations osseuses.

Récemment, elles ont par ailleurs été associées à l'idée de pouvoir guérir bientôt des maladies chroniques graves, demeurées jusqu'ici incurables, comme le diabète, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson et bien d'autres encore.

Cependant, et comme lors de chaque percée scientifique, celle-ci a suscité des craintes et des soucis : questions éthiques sur les limites et les possibilités des techniques médicales, questions philosophiques et juridiques sur le début de la vie et questions sociologiques sur les conséquences des techniques médicales modernes dans une société vieillissante.

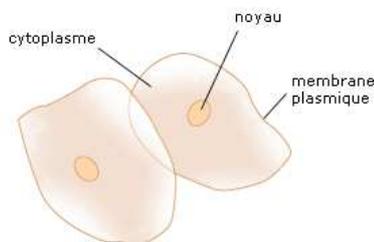
Afin de mieux comprendre l'intérêt des chercheurs pour ces cellules si spéciales, nous allons ici définir ce qu'elles sont en réalité, observer le moyen de les prélever, relever les résultats de la recherche à ce jour, évaluer les espoirs fondés et analyser les partenariats et démarches mis en place par les laboratoires de l'industrie pharmaceutique.

2.1.1 - Définition d'une cellule

La cellule est l'unité élémentaire de tout être vivant.

Sa taille est de quelques centièmes de millimètre. Elle comporte un noyau rassemblant la majorité de l'information génétique de l'individu et un cytoplasme qui l'entoure.

Figure 15 : Dessin de cellules



¹ Le médicament Osteocel® était distribué depuis 2005 par le laboratoire américain de Biotechnologies *Osiris Therapeutics*. Il a été racheté le 24 juillet dernier par l'entreprise *NuVasive* pour 35 millions de dollars. Le chiffre d'affaires attendu pour ce produit est de 15 millions de dollars en 2008 et de 25 millions de dollars pour 2009.

Dans le cytoplasme se déroule la plupart des réactions biochimiques (synthèse de molécules et production d'énergie) nécessaires à la vie de la cellule.

Toutes les cellules d'un individu proviennent de la multiplication d'une seule et même cellule initiale : l'œuf, issu de la fusion d'un ovule et d'un spermatozoïde. Ces cellules possèdent toutes le même génome, la même information génétique. À partir de cette information, chaque cellule sait fabriquer les protéines qui lui donnent sa morphologie et ses capacités fonctionnelles.

Un être humain est composé d'environ 100 000 milliards de cellules, appartenant à 220 types différents (cellules du foie, cellules du système nerveux, cellules du muscle, etc.).

L'état différencié¹, ou spécialisé, de chaque type cellulaire est acquis progressivement au cours du développement embryonnaire². Il implique une succession d'événements³ qui s'enchaînent dans un ordre déterminé⁴.

Les cellules différenciées sont organisées en tissus. Chacun d'eux est composé d'un petit nombre de types cellulaires.

Une autre caractéristique de la cellule différenciée est qu'elle ne se divise plus.

Ainsi, la majorité des 100 000 milliards de cellules d'un adulte ne se divise plus.

Cependant, à chaque seconde, plus de 20 millions de cellules de notre organisme se divisent pour maintenir constant le nombre de cellules, en remplacement de celles qui disparaissent par vieillissement ou par lésion. Pour prendre un exemple, le seul maintien du nombre de globules rouges nécessite 2 millions de divisions cellulaires par seconde.

Ces cellules qui se divisent sans cesse sont les cellules souches.

2.1.2 - Caractéristiques des cellules souches

Une cellule souche est donc une cellule capable de se diviser tout au long de la vie d'un individu, assurant le renouvellement de ses cellules.

¹ Une cellule différenciée est une cellule capable de remplir une mission précise. Elle se caractérise par une fonction physiologique spécifique, une morphologie particulière et la synthèse d'un ensemble de molécules propres à chaque type de différenciation.

² Un embryon est un organisme en cours de développement. En règle générale, le terme couvre toutes les étapes, de l'œuf fécondé à la naissance. Chez l'homme, le terme n'est utilisé que pendant les deux premiers mois de la grossesse. Au-delà, et par simple convention, l'embryon prend le nom de fœtus ; il présente à ce moment les grands traits de la morphologie d'un individu à sa naissance.

³ La fécondation et les premiers stades du développement se déroulent dans la trompe utérine où il chemine pendant trois ou quatre jours. Il s'implante au sixième jour dans la paroi de l'utérus. À ce stade, l'embryon est déjà constitué d'une centaine de cellules de deux types bien distincts : les unes, l'enveloppe externe, produiront le placenta, les autres, la masse cellulaire interne, donneront naissance à toutes les cellules du futur individu.

⁴ Le premier organe à apparaître est le cœur, qui se met à battre dès le quatorzième jour. À ce moment, apparaissent également les premières cellules nerveuses ; cependant, l'essentiel du système nerveux central et des organes des sens ne sont réellement en place qu'au cinquième mois. Dans l'état actuel de la médecine, un prématuré peut être maintenu en vie et assisté dans la fin de son développement dès qu'il a atteint vingt semaines.

La division d'une cellule souche produit une cellule souche identique, ou cellule dite « de réserve », et une autre cellule dite « déterminée » s'engageant dans un processus de différenciation qui la conduira à remplir une fonction précise¹.

Cependant, toutes les cellules souches ne sont pas équivalentes.

On en distingue 4 catégories répertoriées en fonction de la diversité des types cellulaires auxquels elles peuvent donner naissance :

- Les cellules souches *unipotentes* ne produisent qu'une seule sorte de cellule différenciée, tout en gardant certaines capacités d'auto-renouvellement.
Ce sont par exemple les kératinocytes de la peau et les hépatocytes du foie.
- Les cellules souches *multipotentes* ne produisent qu'un nombre restreint de types cellulaires. Elles sont capables de donner naissance à un ou plusieurs groupes de cellules ayant une fonction particulière.
On les trouve dans la plupart des tissus du corps humain² (pancréas, tissus adipeux, placenta et muscle squelettique), mais sont particulièrement nombreuses dans le sang du cordon ombilical et la moelle osseuse³, où ce sont elles qui produisent les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.
Elles jouent un rôle essentiel en assurant le renouvellement cellulaire.
Ces cellules sont également appelées cellules souches adultes ou cellules souches somatiques.
- Les cellules souches *pluripotentes*, quant à elles, peuvent donner pratiquement tous les types cellulaires, à l'exception des cellules du placenta⁴.
La principale source de ces cellules est l'embryon de cinq à sept jours. Elles correspondent en réalité aux cellules de la masse interne. Pour ces raisons, ces cellules souches sont souvent appelées cellules souches embryonnaires.
On peut encore les trouver chez l'embryon âgé de cinq à dix semaines. Elles sont situées dans la zone qui donnera plus tard les testicules ou les ovaires et sont alors appelées cellules germinales embryonnaires ou cellules germinales primordiales.
- Les cellules souches *totipotentes* peuvent donner naissance à un individu complet, car elles sont capables de participer à la formation de tous les tissus d'un individu adulte, ainsi qu'aux cellules du placenta.
On considère que seul l'œuf fécondé, et très vraisemblablement chacune des huit premières cellules qui en dérivent, sont des cellules totipotentes.

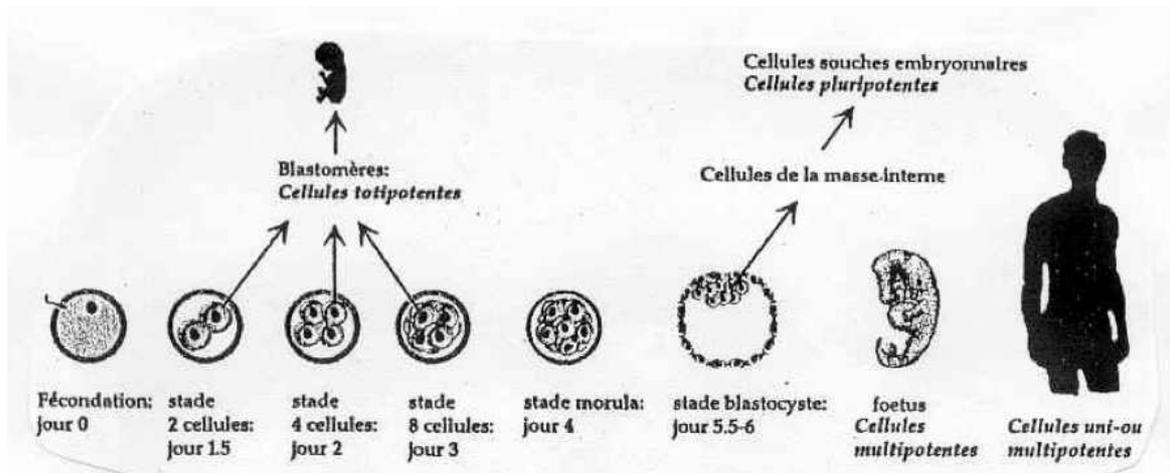
¹ La cellule se différencie à la réception d'un message biologique provenant du tissu, et devient ainsi une cellule tissulaire spécialisée.

² Crisan M. *et al.*, *A Perivascular origin for Mesenchymal Stem Cells in Multiple Human Organs*, *Cell Stem Cell*, vol. 3, n°3, pages 301-313, 11 septembre 2008.

³ Elles y sont nombreuses en comparaison avec les autres parties du corps, puisqu'en réalité, on compte une cellule souche pour dix ou quinze mille autres cellules dans la moelle osseuse.

⁴ Elles ne peuvent donc plus produire un embryon viable.

Figure 16 : Embryogenèse et potentialité des cellules au cours du développement



Source : Haldemann F., Potier H., Romagnoli S. (dir), *Le clonage humain en arguments*, édition Georg, 2005

2.2 - Techniques de prélèvement des cellules souches

Nous avons compris que les cellules souches, nécessaires au renouvellement cellulaire des êtres vivants, peuvent, chez l'humain, être prélevées à partir d'un embryon, du sang de cordon ombilical conservé après la naissance d'un enfant, ou enfin à partir d'un prélèvement effectué à même un individu né, enfant ou adulte.

Il paraît évident que selon l'état du sujet, le prélèvement de ses cellules ne pourra pas être réalisé ni par une même technique, ni avec les mêmes conséquences.

2.2.1 - Techniques et conséquences lorsqu'elles proviennent d'un embryon

Les cellules souches embryonnaires, encore nommées cellules ES (pour *Embryonic Stem cells*), nécessitent, pour leur exploitation en laboratoire, la destruction de l'embryon humain dont elles sont extraites.

En effet, au cinquième et sixième jour de son développement, l'embryon humain, alors appelé blastocyste, comprend de 128 à 256 cellules. Parmi elles, les cellules souches embryonnaires sont situées dans la masse interne du jeune embryon (voir figure 16).

Après extraction et destruction du blastocyste, une mise en culture adéquate permet de les faire proliférer et de se différencier *in vitro*¹.

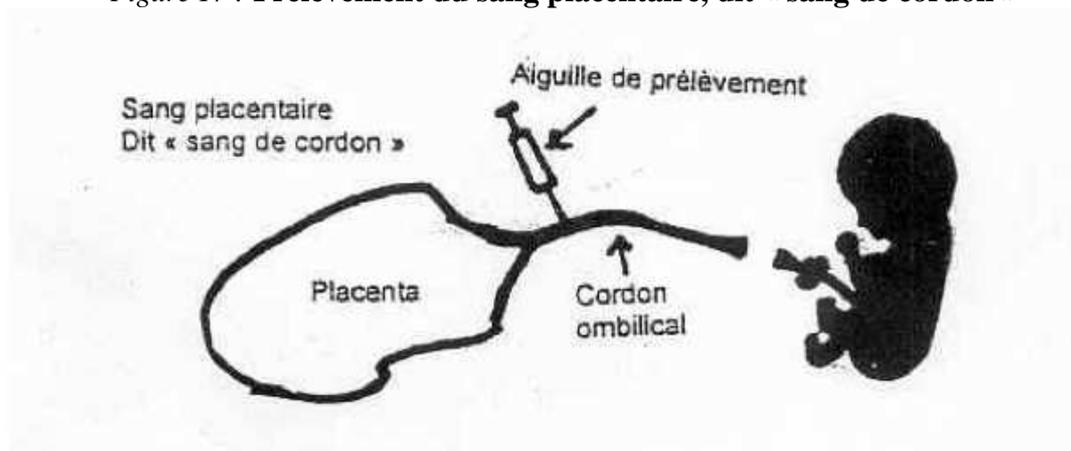
¹ C'est-à-dire en dehors de l'organisme, dans un tube à essai.

2.2.2 - Techniques et conséquences lorsqu'elles proviennent du sang de cordon

Le sang de cordon ombilical et les tissus néonataux, comme le placenta, sont des sources de cellules souches principalement pluripotentes, mais également multipotentes¹, exprimant des caractéristiques similaires aux cellules souches embryonnaires.

Cette rare population de cellules souches est appelée *Cord Blood-derived Embryonic-like stem cells* ou CBE's et ont l'avantage d'être exploitables en laboratoire afin de produire différents types de tissus humains de manière contrôlée.

Figure 17 : Prélèvement du sang placentaire, dit « sang de cordon »



Source : Fagniez PL., *Cellules souches et choix éthiques*, Juillet 2006

L'ensemble de ces cellules se révèlent particulièrement faciles à obtenir. Elles sont prélevées, après la naissance de l'enfant, par une prise de sang dans la veine ombilicale du cordon, ce qui ne représente aucun danger pour l'enfant ou pour la mère.

Ces cellules sont, dans la mesure où un réseau de maternités et de banques de sang sont mis en place, très accessibles aux chercheurs, compte tenu du nombre de naissances chaque année².

Après les contrôles de qualité, dans 50% des cas, la couche contenant les cellules souches peut être sélectionnée, puis congelée en vue d'une utilisation ultérieure.

On compte aujourd'hui environ 280 000 unités stockées dans 50 banques publiques et privées, réparties dans le monde, malgré que seulement 1% des échantillons soient récoltés, signifiant que 99% des échantillons sont jetés ou incinérés après la naissance.

¹ Rapporté pour la première fois par l'équipe du Professeur Colin McGuckin, en août 2005, dans le journal scientifique *Cell Proliferation*, sous le titre *Production of stem cells with embryonic characteristics from human umbilical cord blood*, et confirmé ensuite par de nombreux laboratoires dans le monde.

² Environ 800 000 en France, 130 millions dans le monde (OMS 2007).

2.2.3 - Techniques et conséquences lorsqu'elles proviennent d'un individu né

Les cellules souches adultes peuvent être prélevées dans de nombreux tissus du corps. Les plus utilisées sont les cellules souches de la moelle osseuse. On trouve aussi ces cellules dans la graisse, la peau, le sang périphérique, le foie, les muscles, le pancréas, la cornée, le cœur, et même dans le système nerveux central.

Elles sont cependant rares, constituant 0,1% des cellules hépatiques et 1% des cellules de la moelle, mais peuvent être obtenues par ponction directe ou dans la circulation sanguine, après un traitement par facteur de croissance, aphérèse¹ et filtration.

2.3 - Résultats de la Recherche sur les cellules souches

2.3.1 - Résultats de la Recherche sur les cellules souches embryonnaires

L'*a priori* majeur de la recherche sur cellules souches est qu'utiliser des embryons serait la solution la plus simple. En effet, dans la théorie, s'il est suffisamment jeune, composé de quelques cellules au plus, et donc si ses cellules sont totipotentes et complètement indifférenciées, elles pourraient être capables de devenir une cellule de n'importe quel tissu, épiderme, muscle ou autre, et même, toujours théoriquement, de donner un organisme complet². Si elles sont prélevées plus tard, les cellules souches embryonnaires et alors pluripotentes, pourraient se différencier en cellules d'un tissu quelconque.

Les cellules saines seraient alors utilisées, par exemple, pour reconstituer les tissus lésés de personnes malades, brûlées ou autre.

Dans la pratique, ces cellules sont caractérisées par une grande instabilité chromosomique au fil de leurs divisions, ce qui entraîne une possibilité accrue de développement de tumeurs. Ainsi, on lit dans le rapport³ du député français Pierre-Louis Fagniez⁴, pourtant favorable à une dépenalisation totale de la recherche et du clonage embryonnaire, que « le risque de cancérogenèse après administration des cellules ES pourrait être proportionnel à leur capacité de prolifération », et que « le taux de cancers développés après injection de cellules ES est très élevé ». En effet, « une différenciation inaboutie ou imparfaite des cellules greffées induit l'apparition de tératomes, tumeurs malignes très agressives ». Ainsi, « plus le nombre de cellules ES différenciées injectées est important, plus le risque de tumeur augmente ».

¹ Technique de prélèvement d'un ou de plusieurs composants du sang en utilisant une machine permettant le tri des composants que l'on désire extraire.

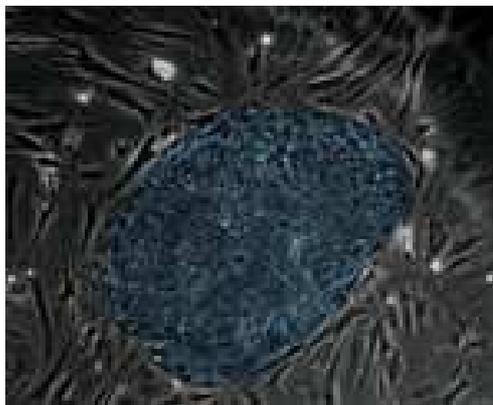
² Cette théorie est la base de nombreux scénarios de la littérature et du cinéma fantastique. Dernièrement, le film *The Island*, du réalisateur américain Michael Bay, montrait les périples de 2 clones adultes découvrant que la raison de leur existence était de suppléer aux organes malades de personnes riches. Ils tentent alors de fuir l'île sur laquelle ils ont été créés et retenus depuis leur conception.

³ Rapport *Cellules souches et choix éthiques*, commandé le 24 janvier 2006 par le Premier ministre français, Dominique de Villepin, afin de « dresser un état des lieux des nouvelles technologies disponibles et de leur potentiel » dans le cadre de la préparation à la réévaluation de la loi française relative à la bioéthique du 6 août 2004. Le rapport a été remis en juillet 2006.

⁴ Actuel directeur du cabinet de Valérie Pécresse, ministre de l'Enseignement supérieur et de la recherche.

Ces résultats ont été confirmés dès octobre 2006, dans une publication de la revue *Nature Medicine*¹, montrant le cas d'une expansion incontrôlée de neurones issus de cellules souches embryonnaires, dans des cerveaux de souris.

Figure 18 : Cellules souches embryonnaires encore indifférenciées



Source : Research'eu, magazine de l'espace européen de la recherche n°56, juin 2008

À noter que très récemment², le professeur Colin McGuckin³, professeur titulaire de la chaire de médecine régénérative de l'université de Newcastle, et l'ensemble de son équipe de recherche, ont quitté le Royaume-Uni pour l'université de Lyon, en France, argumentant⁴ que le gouvernement britannique favorise injustement les recherches sur cellules souches embryonnaires, qui n'apportent aucun résultat depuis 10 ans⁵, au détriment des travaux sur cellules souches dites adultes⁶. Le chercheur explique qu'il choisit de changer de laboratoire et de pays, afin de maintenir ses patients au premier plan. Il rappelle également que de nombreux rapports scientifiques ont démontré qu'il était difficile de prévenir les mutations de lignées de cellules souches embryonnaires et la formation de teratocarcinomes (cancer). Enfin, il souligne que les lignées de cellules souches embryonnaires développent leurs propres traits immunitaires, qui seront difficilement compatibles avec le « receveur » de ces cellules⁷.

Ainsi, à ce jour, aucun patient n'a été traité ou soigné avec des cellules souches embryonnaires humaines, et la société américaine *Advanced Cell Technology* (ACT), connue

¹ Cleren C. *et al.*, *Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes*, *Nature Medicine*, vol. 12, pages 1259-68, 22 octobre 2006.

² Janvier 2009.

³ Le professeur Colin McGuckin et son équipe sont les premiers scientifiques à avoir rapporté, en 2005, dans le journal scientifique *Cell Proliferation*, la présence de cellules souches pluripotentes dans le sang de cordon ombilical. Cette observation a depuis été reproduite et confirmée par de nombreux laboratoires dans le monde.

⁴ Corbyn Z., *You would barely know adult stem cells exist*, *Times Higher Education*, 28 octobre 2008.

⁵ Les cellules souches embryonnaires ont été isolées pour la première fois en 1998, par le Dr. James Thomson.

⁶ Voir figure 23 page 48 : *Dépenses du Royaume-Uni dans la recherche sur cellules souches*.

⁷ McGuckin C., Forraz N., *Les cellules souches du sang de cordon ombilical : une source éthique pour la médecine régénérative*, *Guide de bioéthique, Liberté Politique*, revue n°41, septembre 2008.

pour ses recherches sur le clonage et les cellules souches embryonnaires humaines¹, serait proche de la banqueroute², accusant un déficit de 17 millions de dollars, soit près de 11 millions d'euros. On explique cette perte par le fait que les recherches controversées de cette compagnie n'aient abouti à rien.

2.3.2 - Résultats et applications des cellules souches issues du sang de cordon

2.3.2.1 Des résultats historiques

Bien que le concept de médecine régénérative ou régénératrice apparaisse comme assez récent, les cellules souches du sang du cordon ombilical sont, en réalité, utilisées depuis plusieurs décennies pour soigner et traiter des maladies sanguines et du système immunitaire. En 1939, une première publication du Dr Halbrecht dans le journal médical *The Lancet* démontrait déjà la possibilité d'utiliser le sang de cordon pour réaliser des transfusions. La première eut lieu en 1972, dans le cadre de l'opération d'un enfant atteint d'une leucémie myéloblastique aiguë, pour régénérer son système sanguin.

En 1988, une collaboration franco-américaine dirigée par le professeur Éliane Gluckman de l'Hôpital Saint-Louis à Paris, ouvrait l'ère moderne des greffes du sang de cordon ombilical en soignant un enfant atteint d'une anémie de Fanconi (une maladie génétique rare qui affecte le système sanguin). Non seulement ce patient est toujours en vie vingt ans plus tard, mais son système sanguin fut entièrement reconstitué.

Malgré un certain scepticisme dans la communauté médicale, 60 cas de greffe allogénique³ de sang du cordon eurent lieu dans les années suivantes et le Dr Wagner, avec ses collègues de l'université du Minnesota aux Etats-Unis, créèrent un registre démontrant l'efficacité du sang du cordon chez les patients qui semblaient présenter moins de complications que lors d'une greffe de moelle osseuse conventionnelle⁴. Ces résultats permirent le développement de la première banque publique de sang du cordon au centre de transfusion sanguine de New York, en 1991, ce qui mena la même année à l'utilisation exponentielle du sang du cordon pour de premières applications thérapeutiques.

2.3.2.2 Les applications cliniques des cellules souches issues du sang de cordon

Les cellules souches de sang de cordon ombilical peuvent, en principe, être appliquées à toutes les pathologies nécessitant le remplacement du système sanguin ou immunitaire.

¹ ACT avait annoncé, en 2001, avoir réussi à créer des embryons humains atteignant le stade de 6 cellules, par clonage et, en 2005, à produire une lignée de cellules souches embryonnaires de souris, à partir d'un embryon, mais sans le détruire. Ces déclarations n'ont jamais été confirmées.

² Article *Échec confirmé de la piste des cellules souches embryonnaires humaines*, sur le site internet Zenit, le 31 juillet 2008.

³ Greffe provenant d'un donneur, par opposition à une greffe autologue.

⁴ En effet, les cellules souches hématopoïétiques contenues dans le sang de cordon présentent l'avantage d'être beaucoup plus immatures que celles de la moelle osseuse, ce qui facilite l'efficacité des greffes. Par ailleurs, les chances de trouver un échantillon de sang de cordon compatible avec un malade sans lien de parenté avec le donneur sont nettement supérieures à celles de trouver un donneur de moelle osseuse.

Elles permettent aujourd'hui de traiter plus de 85 pathologies (voir annexe 1), par guérison complète de la maladie ou amélioration de la situation pathologique du patient¹.

Ainsi, les greffes de cellules souches améliorent cliniquement des anémies : anémie de Fanconi² et anémie de Blackfan- Diamond³, qui sont des maladies affectant la moelle osseuse.

Les leucémies⁴, lymphomes⁵ ou myélodysplasies⁶ peuvent également être améliorés par ces greffes, qui restaurent la moelle osseuse en aplasie génétiquement ou à la suite d'une chimiothérapie à haute dose ou du fait de la maladie, souvent un cancer.

Des travaux sont aussi menés sur les maladies comme la maladie de Crohn, la maladie de Behcet, les arthrites rhumatoïdes, les vascularites systémiques... non pour traiter directement la maladie, mais pour tenter de « réinitialiser » le système immunitaire en combinaison avec une chimiothérapie ou aider le patient à supporter un traitement immunosuppresseur.

Les maladies génétiques du système immunitaire dont souffrent les bébés-bulle, les SCID (Sever Combined Immunodeficiency Syndrome) peuvent être traitées par des greffes de sang de cordon. À Newcastle, les équipes pédiatriques obtiennent des résultats excellents avec des greffes de sang de cordon quand il y a une compatibilité parfaite.

Pour de nombreux cancers, les greffes de cellules souches permettent de supporter une chimiothérapie plus intensive et d'améliorer le taux de survie⁷.

Des maladies du système nerveux, du cœur, du métabolisme comme dans le diabète juvénile, la cécité, etc. peuvent aussi bénéficier de ces traitements qui sont actuellement en essais cliniques.

À ce jour, les greffes de sang de cordon connaissent un essor considérable, notamment aux

¹ À savoir qu'en France, environ 126 000 personnes sont touchées chaque année par ces 85 maladies (Katz G., *Pénurie de sang de cordon : les effets d'un retard culturel*, Les Echos, supplément L'art d'entreprendre, 19 juin 2008).

² Bitan M. *et al.*, *Fludarabine-based reduced intensity conditioning for stem cell transplantation of Fanconi anemia patients from fully matched related and unrelated donors*, Biol Blood Marrow Transplant, n°12, pages 712-8, juillet 2006.

Kohli-Kumar M. *et al.*, *Haematopoietic stem/progenitor cell transplant in Fanconi anaemia using HLA-matched sibling umbilical cord blood cells*, British Journal of Haematology, vol. 85, pages 419-422, octobre 1993.

³ Ostronoff M. *et al.*, *Successful nonmyeloablative bone marrow transplantation in a corticosteroid-resistant infant with Diamond-Blackfan anemia*, Bone Marrow Transplant, n°34, pages 371- 372, août 2004.

⁴ Laughlin MJ. *et al.*, *Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors*, New England Journal of Medicine, vol. 344, n° 24, pages 1815-22, 14 juin 2001.

Ohnuma K. *et al.*, *Cord blood transplantation from HLA-mismatched unrelated donors as a treatment for children with haematological malignancies*, Br J Haematol, vol. 112, pages 981-987, mars 2001.

⁵ Tabata M. *et al.*, *Peripheral blood stem cell transplantation in patients over 65 years old with malignant lymphoma--possibility of early completion of chemotherapy and improvement of performance status*, Intern Med, vol. 40, n°6, pages 471-4, juin 2001.

Kirita T. *et al.*, *Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible treated with radiotherapy, chemotherapy, and autologous peripheral blood stem cell transplantation*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., vol.90, n° 4, pages 450-455, octobre 2000.

⁶ Ohnuma K., *Cord blood transplantation from HLA-mismatched unrelated donors as a treatment for children with haematological malignancies*, Br J Haematol, n°112, pages 981-987, mars 2001.

⁷ Damon LE., *High-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell rescue for breast cancer: experience in California*, Biol. Blood Marrow Transplant, vol. 6, n° 5, pages 496-505, 2000.

Schilder RJ. *et al.*, *Phase I trial of multiple cycles of high-dose chemotherapy supported by autologous peripheral-blood stem cells*, J. Clin. Oncol, vol. 17, n° 7, pages 2198-2207, juillet 1999.

Etats-Unis et au Japon, où le développement de protocoles cliniques permet la greffe de deux ou même trois unités de sang de cordon ombilical différentes, chez un même patient. En 2008, plus de 10 000 enfants et adultes ont bénéficié d'une greffe de sang de cordon ombilical.

Par ailleurs, en matière de pharmacopée, les cellules souches, elles-mêmes ou par l'intermédiaire de la constitution de tissus en laboratoires, présentent l'avantage d'être utilisées directement dans le cadre des essais de médicaments sans avoir recours à des modèles vivants. Les résultats obtenus sont donc plus fiables, car effectués sur des cellules humaines, et sans danger pour quiconque, animal ou être humain.

2.3.2.3 Les principales voies d'avenir

Les travaux sur les cellules souches sont en constante progression. Il y a 20 ans, un enfant était guéri d'une hémopathie, l'anémie de Fanconi. Il y a 2 ans, aucun chercheur n'aurait imaginé qu'une simple perfusion de cellules souches puisse améliorer le traitement du diabète. C'est désormais possible.

Le diabète juvénile

Une étude¹ menée par les Dr Atkinson, Shatz et Haller à l'université de Floride aux Etats-Unis, chez une trentaine d'enfants atteints de diabète de type I² a fait naître l'espoir. La perfusion de leur propre sang de cordon a permis une diminution de 30 % des injections d'insuline, améliorant ainsi le traitement du diabète. On dispose encore de peu de recul (2 ans), mais cette piste de recherche, porteuse d'espoir, ouvre la voie à des travaux plus approfondis³.

La neurologie

On fonde beaucoup d'espoir sur l'utilisation des cellules souches en neurologie. De fait, des protocoles d'études vont être lancés en 2009, afin d'améliorer le traitement des traumatismes de la moelle épinière⁴. Il en est de même pour la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC), qui constituera l'un des axes de développement des recherches.

Dans ce domaine, il faut souligner l'espoir qu'apporte le traitement de plusieurs patients⁵ atteints de paralysie cérébrale infantile (Infirmités Motrices Cérébrales), dont les parents avaient fait conserver le sang de cordon. Les premières observations cliniques, après une perfusion de sang de cordon, semblent montrer une amélioration, avec une reprise de parole et de la mobilité.

¹ Enregistrée sous le n°NCT00305344 à la FDA.

² Maladie auto-immune entraînant la destruction des cellules « beta » du pancréas, responsables de la production d'insuline qui régule le taux du sucre dans le sang.

³ Dirigés par le Pr. Colin McGuckin président de NovusSanguis, Consortium international de recherche sur les cellules souches de sang de cordon (placé sous le patronage de M. Hans-Gert Pöttering, Président du Parlement européen et parrainé par le Ministère de la Recherche française), rassemblant une quinzaine de laboratoires à travers le monde.

⁴ Essai clinique dirigé par le professeur Young, de l'université de Rutgers aux Etats-Unis.

⁵ Étude présentée au congrès annuel 2007 de l'American Association of Blood Banks, menée à l'université de Duke aux Etats-Unis et au Chicago Children's Memorial Hospital.

Les maladies du foie et du rein

Des protocoles internationaux sont mis en place pour étudier la prise en charge des maladies du foie, qui touchent une proportion significative de la population¹ (consommation excessive d'alcool ou de drogues, empoisonnement accidentel, fibrose ou infections).

L'apport des cellules souches pourrait rétablir des fonctions hépatiques normales chez des patients en attente d'une transplantation² ou permettre au foie de mieux se régénérer.

Des travaux, moins avancés, sont menés en parallèle, notamment par le Dr Lazzari en Italie, sur les pathologies rénales, toujours pour suppléer à une fonction défaillante grâce aux cellules souches.

La médecine régénérative

Les recherches³ se focalisent actuellement sur l'« ingénierie tissulaire », à savoir la mise au point de biomatériaux qui puissent se conjuguer avec les cellules souches pour constituer des bio-implants pour le foie, le cœur⁴ ou les reins, non seulement en intracorporel mais aussi en extracorporel. Dans ce dernier cas, un bio-implant situé à l'extérieur de l'organisme, contiendrait des cellules souches instruites pour assurer la fonction de cellules hépatiques ou rénales.

En mars 2008, un service de l'*US National Institute of Health* répertoriait 106 essais cliniques dans le monde, à partir de cellules souches de sang de cordon⁵.

2.3.3 - Résultats et application de la Recherche sur les cellules souches adultes

2.3.3.1 Le succès des cellules souches pluripotentes induites ou iPS

Une autre solution consiste à retransformer des cellules unipotentes, et donc déjà spécialisées, principalement des cellules de la peau⁶ (que l'on obtient par simple prélèvement), en cellules pluripotentes.

En effet, il est aujourd'hui possible, de déprogrammer des cellules différenciées, pour les faire revenir quasiment au stade embryonnaire. On appelle alors ces cellules des *cellules souches pluripotentes induites*, ou CSPi, ou encore iPS (pour *induced Pluripotent Stem cell*).

Pour y parvenir, la méthode initiale développée par le professeur Yamanaka, consistait à introduire dans des cellules cutanées, à l'aide d'un rétrovirus⁷, des gènes supplémentaires qui servent à fabriquer quatre protéines.

¹ 500 000 patients dans le monde souffrent d'une hépatite.

² 70% des patients en attente d'une greffe de foie ne trouvent jamais de donneurs.

³ Ici celles du consortium international de recherche Novus Sanguis.

⁴ Thérapie déjà au stade de l'essai clinique : au *Deutsches Herzzentrum* de Berlin, les bio-implants de valves cardiaques offrent l'avantage de pouvoir être implantés dès la petite enfance et de grandir avec le porteur.

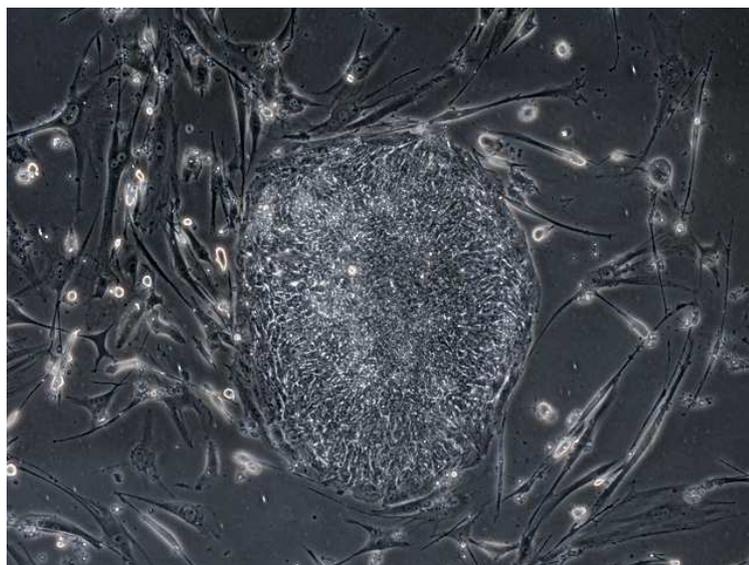
⁵ www.clinicaltrials.gov.

⁶ Souvent des fibroblastes.

⁷ Celui-ci sert à transporter les gènes.

Repérées indépendamment le 20 novembre 2007 par le travail de deux équipes, l'une Américaine¹ et l'autre Japonaise², ces protéines³ jouent le rôle de facteurs de transcription spécifiques⁴ et activent une série de gènes⁵, qui font de la cellule une iPS. Elles permettent ainsi la transformation en cellules souches de simples cellules de peau⁶.

Figure 19 : iPS obtenue à partir d'une cellule de la peau



Source : courtesy Junying Yu, Université de Wisconsin-Madison, 2008

Le rendement est faible puisque, dans la technique du professeur Yamanaka, il faut 5 000 cellules de peau pour obtenir une seule lignée de cellule iPS, mais cela signifie néanmoins « qu'à partir d'un seul échantillon de 10 centimètres, on peut obtenir de multiples lignées de cellules souches pluripotentes »⁷. Les résultats outre-Atlantique⁸ ont montré quant à eux qu'ils ont réussi à faire rajeunir une cellule sur dix mille.

¹ Équipe conduite par les professeurs James Thomson et Junying Yu, du *Primate Research Center* de l'université de Wisconsin-Madison. En 1998, le Dr. James Thomson était le premier à avoir découvert et isolé les cellules souches embryonnaires. Il s'est depuis rallié aux recherches et travaux sur cellules souches adultes.

² Équipe conduite par le professeur Shinya Yamanaka, de l'université de Kyoto. À savoir que les recherches sur cellules souches embryonnaires sont complètement interdites au Japon.

³ L'Oct3/4, le Sox2, le Klf4 et le cMyc pour l'équipe japonaise, et l'Oct3/4, le Sox2, le Nanog et le Lin28 pour l'équipe américaine.

⁴ Ces protéines sont ainsi capables de réguler, et même d'empêcher complètement, la lecture d'un gène et sa copie en ARN (ce qu'on appelle la transcription). Certains de ces facteurs peuvent ainsi, en quelques sortes, inverser le déroulement de l'embryogenèse.

⁵ Au total, quatre gènes sont finalement réactivés. Les chercheurs de l'équipe japonaise avaient auparavant testé différentes combinaisons de 24 gènes qu'ils savaient n'être actifs qu'au stade de l'embryon.

⁶ Les cellules utilisées par l'équipe japonaise sont les fibroblastes du visage d'une femme de 36 ans, et celles utilisées par l'équipe américaine sont du prépuce d'un nouveau-né.

⁷ Takahashi K. *et al.*, *Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors*, *Cell*, vol. 131, pages 861-72, 30 novembre 2007.

⁸ Yu J. *et al.*, *Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells*, *Science*, vol. 318, n°5858, 20 novembre 2007.

Le succès de ces récentes études sur les iPS est réellement remarquable, puisque que ce soit au Japon ou aux Etats-Unis, les chercheurs sont parvenus à reprogrammer des cellules déjà totalement différenciées. De plus, comme l'argumente Jonas Frisen du *Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire de l'Institut Karolinska* de Suède, « cette technique est plus intéressante à tous les niveaux, car elle ne nécessite pas de recours aux embryons et permet la génération de cellules génétiquement identiques à celles du patient ». Elle représente ainsi un espoir de plus en matière de transplantation d'organes, ouvrant la voie à la création, par les médecins, de cellules souches ayant le même patrimoine génétique que le patient, ce qui éliminerait les risques de rejet.

Ian Wilmut, directeur du *Scottish Centre for Regenerative Medicine* à l'université d'Edimbourg et « père de Dolly », la brebis clonée en 1996, trouve également la nouvelle technique de reprogrammation des cellules très prometteuse. Lors d'une conférence de presse historique¹, il a ainsi annoncé avoir totalement abandonné ses recherches sur les cellules souches embryonnaires et le clonage d'embryons, alors même qu'il avait reçu toutes les accréditations nécessaires par les autorités britanniques, pour s'y consacrer exclusivement. Il a déclaré juger que le travail du professeur Yamanaka ouvrait « une nouvelle ère » pour la recherche et la biologie² et que « sur le long terme, la reprogrammation cellulaire serait bien la technique la plus simple et la plus pratique »³.

À noter que deux semaines après la médiatisation des résultats des Américains et des Japonais, d'autres chercheurs annonçaient déjà le succès d'une application de cette technique. Ainsi, Jacob Hannah et son équipe du *Whitehead Institute for Biomedical Research* à Cambridge (Massachusetts) ont réussi à soigner des souris atteintes d'anémie grâce à des iPS obtenues à partir de cellules cutanées de leur queue⁴.

Très important par ailleurs et après une course effrénée entre les différents laboratoires à travers le monde, une équipe de chercheurs anglo-saxons et canadiens a réussi l'exploit d'obtenir des cellules iPS sans avoir recours à aucun virus, les rendant ainsi plus sûres pour un usage humain. Cette découverte a été publiée pour la première fois sur le site Internet de la revue *Nature*⁵, le 1^{er} mars 2009, après que différentes équipes aient progressivement réussi à supprimer un à un, les différents gènes utilisés initialement dans la combinaison du professeur Yamanaka.

Le 19 décembre 2008, la revue *Science*⁶, éditée par l'Association américaine pour l'avancée de la science (AAAS), a décerné la prestigieuse récompense de « Découverte de l'année 2008 » à la technique de reprogrammation cellulaire.

¹ Le 19 novembre 2007.

² Binet A., *La nouvelle ère des cellules souches*, research'eu, magazine de l'espace européen de la recherche n°56, juin 2008

³ Kaplan K., *Stem cell milestone achieved*, Los Angeles Times, 21 novembre 2007.

⁴ Hannah J. et al., *Treatment of Sickle Cell Anemia Mouse Model with iPS Cells Generated from Autologous Skin*, *Science*, vol. 318, n°5858, pages 1920-23, 21 décembre 2007.

⁵ Kaji K. et al., *Virus-free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors*, *Nature*, n°458, pages 771-5, 9 avril 2009 (publié en ligne le 1er mars 2009).

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/abs/nature07864.html#a1>

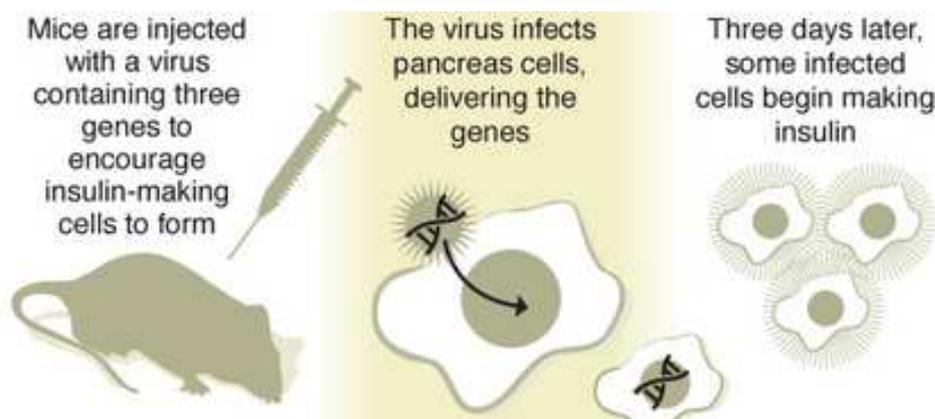
⁶ VOGEL Gretchen, *Breakthrough of the year: Reprogramming Cells*, *Science*, vol. 322, n° 5909, pages 1766-1767, 19 décembre 2008.

2.3.3.2 Une nouvelle méthode de reprogrammation cellulaire

L'année 2008 aura également vu la naissance d'une nouvelle « recette » pour la reprogrammation cellulaire. Pour la première fois¹, des chercheurs de l'Université Harvard, menés par Douglas Melton, sont parvenus, chez la souris, à transformer une cellule mature en une autre sans passer par le stade de cellule pluripotente induite. Autrement dit, ils ont découvert un chemin beaucoup plus rapide pour modifier la spécialisation d'une cellule, ceci sans repasser par un stade embryonnaire de la cellule.

Pour cette expérience, ils ont découvert quels étaient les trois switches moléculaires cruciaux qui permettent de transformer une simple cellule du pancréas en une cellule productrice d'insuline, nécessaire à la survie des diabétiques. Ainsi, après avoir inséré trois gènes directement dans le pancréas de souris diabétiques, ils ont observé que 20% des cellules pancréatiques exocrines se sont transformées en cellules endocrines, productrices d'insuline. Quelques jours plus tard, la glycémie de ces souris a commencé à chuter grâce à cette nouvelle production d'insuline.

Figure 20 : Reprogrammation à partir de cellules de pancréas de souris



Source : Nature, 2008

La technique paraît donc plus simple et plus rapide. Toutefois, la quantité de cellules passées de la lignée « exocrine » à la lignée « bêta » n'a pas été suffisante pour guérir la souris, bien que le taux de sucre dans son sang ait été régulé à un taux presque normal. De plus, la technique n'a pas encore été validée sur des cellules humaines².

¹ Zhou Q. *et al.*, *In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β -cells*, Nature, n°455, pages 627-632, 2 octobre 2008 (en ligne le 27 août 2008).

² Cependant le professeur Melton, fort de cette première réussite, expérimente déjà la technique sur des cellules humaines et espère commencer des essais cliniques d'ici cinq ans.

L'ensemble de la communauté scientifique salue cet exploit qui « introduit un nouveau paradigme dans le traitement des maladies »¹ et tente déjà de mener cette même expérience sur d'autres cellules, ainsi Paola Arlotta du *Center for Regenerative Medicine* du *Massachusetts General Hospital*², à Boston, qui souhaiterait reprogrammer des cellules adultes neuronales en d'autres, afin de réparer le système nerveux.

2.3.3.3 Le cas de la moelle épinière humaine adulte

Nous avons vu précédemment que des espoirs étaient nourris par la possible reconstitution de section de la moelle épinière³.

Aujourd'hui, pour la France uniquement, on dénombre 40 000 personnes atteintes de lésions traumatiques dues à des accidents. 1 500 nouveaux cas de para ou tétraplégie surviennent chaque année touchant principalement les jeunes âgés de 25 à 30 ans. Actuellement, les lésions affectant ce câblage de neurones sont irréversibles.

Cependant, un récent travail de Jean-Philippe Hugnot, enseignant chercheur à l'université de Montpellier, d'Alain Privat, directeur de recherche à l'Inserm, de Luc Bauchet, neurochirurgien et de leurs collaborateurs⁴, publié dans le *Journal of Neuroscience Research*⁵, a démontré pour la première fois, la présence de cellules souches neurales dans la moelle épinière humaine adulte⁶.

Par ailleurs, en cultivant ces cellules *in vitro*, les scientifiques de l'Inserm ont montré qu'elles sont capables de donner tous les types de cellules neuronales : neurones eux-mêmes et cellules gliales (oligodendrocytes et astrocytes), qui assurent un rôle nourricier et participent au contrôle de l'activité neuronale.

Ces cellules souches découvertes dans la moelle épinière adulte sont d'un réel intérêt thérapeutique car elles pourraient compenser, via une utilisation en thérapie génique⁷, les pertes neuronales et gliales dans les lésions traumatiques, mais aussi dans les pathologies neurodégénératives⁸ ou affectant la gaine de myéline entourant les neurones.

Leur caractère autochtone présente également l'avantage de s'affranchir de phénomènes de rejet.

¹ Robert Lanza, directeur scientifique de l'*Advanced Cell Technology* de Worcester, Massachusetts (Stein R., *Scientists Reprogram Adult Cells' Function*, The Washington Post, 28 août 2008).

² Hôpital affilié à l'Ecole Médicale d'Harvard.

³ La moelle épinière est la partie du système nerveux central qui se situe dans le prolongement du cerveau, à l'intérieur de la colonne vertébrale. Elle assure le bon fonctionnement de tout un réseau de neurones moteurs indispensables à la réalisation de tous nos mouvements, mais aussi la transmission des signaux sensitifs et le contrôle des fonctions viscérales.

⁴ Les scientifiques de l'unité 583 de l'Inserm.

⁵ Publication de mars 2008.

⁶ La présence de cellules souches neurales dans le cerveau et la moelle épinière des rongeurs adultes avait déjà été démontrée il y a plusieurs années, mais jamais chez l'humain.

⁷ Cette thérapie génique consisterait à injecter de manière spécifique, dans l'organisme, et grâce à des facteurs viraux, ce qu'on appelle des facteurs de croissance. Les cellules souches ainsi « réactivées » pourraient se différencier à nouveau et donner naissance à une nouvelle génération de cellules neuronales.

⁸ Référence ici à la sclérose latérale amyotrophique (SLA), plus connue sous le nom de maladie de Charcot, qui est une maladie dégénérative touchant les neurones moteurs de la moelle épinière et du cerveau et qui aboutit à une paralysie progressive du malade, en majorité des femmes, puis à la mort.

Alain Privat concluait ainsi ces recherches : « L'intérêt thérapeutique des cellules souches dites adultes est maintenant admis par l'ensemble de la communauté scientifique. Même si la route est encore longue, ce travail constitue une belle avancée pour toutes les pathologies affectant les motoneurones et pour lesquelles il n'existe aujourd'hui aucun traitement ».

2.3.3.4 Premières créations de cellules souches humaines « malades »

Seulement 5 mois¹ après la découverte de cellules souches neuronales dans la moelle épinière humaine adulte, l'équipe américaine de chercheurs, dirigée par Kevin Eggan du *Harvard Stem Cell Institute* et Christopher Henderson de l'université de Columbia, a annoncé qu'ils étaient parvenus à créer des cellules souches nerveuses atteintes de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Pour réaliser cet exploit, les chercheurs ont procédé à des prélèvements de peau sur deux sœurs de 82 et 89 ans², atteintes d'une forme familiale de la maladie de Charcot. Ils en ont ensuite extrait des fibroblastes adultes, et les ont « reprogrammées » en iPS³, capables de croître et de se multiplier pour créer en 12 à 20 jours des colonies cellulaires.

À partir de ces lignées cellulaires, Kevin Eggan et ses collègues ont réussi à obtenir 20% de cellules ayant tous les marqueurs biologiques des motoneurones, cellules responsables de la commande et de la transmission de l'influx nerveux régissant les mouvements musculaires⁴.

Cette nouvelle découverte, considérée par le professeur Vincent Meininger⁵ comme la « plus importante depuis très longtemps » dans ce domaine de la recherche médicale, devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes biologiques en cause dans cette « mort neuronale » contre laquelle les progrès de la recherche n'ont été, pour le moment, que relativement lents. Désormais, et pour la première fois, les chercheurs ont la possibilité d'observer dans des boîtes de Pétri, ce qui auparavant ne se passait que dans la colonne vertébrale et de travailler très précisément sur des outils cellulaires reproduisant parfaitement les mécanismes de la maladie. Ils espèrent ainsi mettre au point de nouvelles thérapies chimiques ou cellulaires.

À ce jour, et selon le même procédé de prélèvement de cellules cutanées, les chercheurs⁶ sont parvenus à développer cette technique pour étudier toutes sortes de tissus impliqués dans une

¹ Publication en ligne sur le site Science Express le 31 juillet 2008, puis dans la revue Science, du 1^{er} août 2008.

² Les chercheurs tenaient à effectuer la reprogrammation cellulaire à partir de cellules de personnes âgées, afin de vérifier par ailleurs si la technique fonctionnait aussi bien que dans le cas de jeunes patients. L'expérience a démontré qu'il n'y avait aucune difficulté supplémentaire et que le processus était tout autant efficace.

³ Selon le même procédé que le professeur Yamanaka.

⁴ Dimos JT. *et al*, *Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons*, Science, vol. 321, n° 5893, pages 1218-21, 29 août 2008.

⁵ Responsable du centre expert SLA de la Pitié-Salpêtrière à Paris, et interviewé à ce sujet par le journal Le Figaro, le 4 août 2008.

⁶ Pour la plupart menés par George Daley, de l'université d'Harvard, aux Etats-Unis.

douzaine de pathologies, du diabète de type 1 à la maladie de Parkinson, en passant par la myopathie de Duchenne¹ ou la trisomie 21².

Le dernier exploit en date est le fait, en décembre 2008, de l'équipe de l'université du Wisconsin-Madison, menée par Clive Svendsen, qui a réussi à reprogrammer une cellule de la peau d'un enfant atteint d'atrophie musculaire spinale en cellules pluripotentes.

Figure 21 : Maladies possédant leur lignée de cellules iPS, à mars 2009

Maladies	Cellules prélevées	Age du patient	Sexe du patient
Déficit immunitaire combiné sévère en adénosine désaminase	Fibroblaste	3 mois	masculin
Maladie de gaucher type 3	Fibroblaste	20 ans	masculin
Dystrophie musculaire de Duchenne	Fibroblaste	6 ans	masculin
Dystrophie musculaire de Becker	Fibroblaste	38 ans	masculin
Trisomie 21	Fibroblaste	1 mois, 1 an	masculin
Maladie de Parkinson	Fibroblaste	57 ans	masculin
Diabète de type 1	Fibroblaste	42 ans	féminin
Syndrome de Shwachman-Diamond	Cellules de la moelle osseuse	4 mois	masculin
Maladie de Huntington	Fibroblaste	20 ans	féminin
Syndrome de Lesch-Nyhan	Fibroblaste	34 ans	féminin
Sclérose latérale amyotrophique	Fibroblaste	82 ans	féminin
Atrophie musculaire spinale	Fibroblaste	3 ans	masculin

Source : Science Actualités, 2009

Disposer ainsi de lignées de cellules malades individualisées permet d'étudier, à un niveau jamais atteint, certaines pathologies pour lesquelles les modèles animaux sont insuffisants. Elles sont des outils majeurs pour mieux comprendre comment les maladies naissent et se développent, et pourraient aussi s'avérer utiles dans le test de substances en vue de futurs médicaments.

¹ L'étude des mécanismes pathologiques de développement à l'échelle cellulaire de la myopathie de Duchenne était encore dernièrement la raison invoquée par quelques scientifiques, notamment le professeur Peschanski, directeur de l'Institut I-Stem en France, pour justifier la nécessité de bénéficier de modèles cellulaires embryonnaires. Il apparaît aujourd'hui que l'on peut parvenir à ce même résultat à partir de cellules de peau. L'Institut I-Stem a été inauguré en septembre 2007 par Valérie Pécresse, alors ministre de l'Enseignement supérieur et de la recherche, et constitue à ce jour, le plus gros laboratoire, en France, d'études sur les cellules embryonnaires.

² Park IH. *et al*, Disease specific induced pluripotent stem cells, Cell, vol. 134, n° 5, pages 877-86, 5 septembre 2008.

2.3.3.5 Premiers cas de guérison du diabète de type I par cellules souches adultes

Le diabète de type I est une maladie due neuf fois sur dix à un mauvais fonctionnement immunitaire entraînant la destruction des cellules « bêta » du pancréas, responsables du taux de glucose dans le sang par le biais de sécrétion d'insuline. Ainsi, chez le diabétique de type I, il faut apporter l'insuline par des injections pluriquotidiennes, afin d'éviter les graves complications¹ de cette pathologie chronique.

Cependant, une étude² publiée dernièrement et menée par une équipe américano-brésilienne dirigée par le professeur Richard Burt, révèle le cas de 20 patients, âgés de 13 à 31 ans, ayant pu se passer d'injections d'insuline pendant 30 mois. Encore expérimentale, la technique consiste à traiter ces patients avec leurs propres cellules souches³.

Dans un premier temps, un traitement a ainsi permis de doper la production des cellules souches de 23 patients, chez lesquels un diabète de type I avait été découvert au cours des 6 semaines précédant l'expérience. Ce traitement avait pour but de pouvoir recueillir leurs cellules souches par simple prise de sang, et non par prélèvement de moelle osseuse.

Lors d'une seconde étape, les patients ont été hospitalisés et ont subi une chimiothérapie altérant leur système immunitaire, sans aller jusqu'à sa destruction complète. Pendant cette phase, les participants recevaient des médicaments permettant de prévenir la survenue d'infections. Les cellules souches purifiées ont alors été réinjectées aux malades par voie sanguine, avant de gagner la moelle osseuse et d'y reconstituer les défenses immunitaires.

Sur les 23 patients observés, 20 ont pu se passer totalement d'insuline, pendant l'intégralité de l'expérience menée sur 30 mois.

Parmi eux, 12 ont maintenu ce statut pendant 31 mois, 8 ont dû reprendre les injections d'insuline à faible dose.

Chez la majorité des malades, le niveau de peptide C dans le sang s'est accru, ce qui reflète un meilleur fonctionnement des cellules « bêta ».

Cette expérience, menée conjointement par 2 universités⁴, en collaboration avec le laboratoire de biotechnologies Genzyme, souligne encore l'importance du potentiel des cellules souches adultes.

¹ Après un certain temps, une trop grande quantité de glucose dans le sang peut endommager les vaisseaux sanguins et les nerfs. Elle peut également avoir des effets néfastes sur les reins (on parle de néphropathie qui peut évoluer vers l'insuffisance rénale terminale en l'absence de traitement), les yeux (une rétinopathie peut apparaître 8 à 10 ans après le diagnostic du diabète, dans le cas où celui-ci est mal équilibré), et le système nerveux (neuropathie dont la plus fréquente est la périphérique qui touche surtout les membres inférieurs. Elle se révèle par des paresthésies, des douleurs et une abolition des réflexes ostéo-tendineux, d'où la nécessité d'une surveillance accrue des pieds).

² Etude enregistrée sous le numéro NCT00315133, www.clinicaltrials.gov.

³ Couri, C. et Al., *C-Peptide Levels and Insulin Independence Following Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus*, JAMA, Vol. 301, n°15, 15 avril 2009.

⁴ L'université brésilienne de Sao Paulo et la *Northwestern University* de Chicago (Illinois).

2.4 - Partenariats de recherche de l'industrie pharmaceutique

Témoins de l'ensemble de ces découvertes, les grands laboratoires de l'industrie pharmaceutique, conscients de la nécessité d'une diversification de leur savoir-faire et de cette opportunité que représente les cellules souches¹, s'intéressent de plus en plus aux évolutions des différentes découvertes toujours plus nombreuses et plus intéressantes.

Ainsi, alors que jusqu'à très récemment, seuls les laboratoires de biotechnologies étudiaient de près les possibilités thérapeutiques des cellules souches, les Big Pharma se penchent désormais sur leurs potentiels.

Fin 2005, le gouvernement britannique mandatait une étude² afin d'obtenir le classement des organisations les plus prolifiques en termes de dépôts de brevets³ à partir de recherches sur cellules souches.

Le classement était celui-ci :

1. Incyte Corporation
2. Human Genome Sciences
3. Pfizer
4. Amgen
5. Roche
6. University of California Office of Technology
7. Wyeth
8. University of Massachusetts
9. Millenium Pharmaceuticals
10. John Hopkins University
11. Novo Nordisk
12. Novartis
13. Novartis - Chiron
14. Osiris Therapeutics

On observait alors que sur les 14 premières organisations relevées, la moitié appartenait au classement des 25 plus grosses Big Pharma mondiales.

¹ Voir en annexe 1, la *Liste des essais cliniques référencés ayant utilisé les cellules souches adultes et les cellules souches du sang de cordon.*

² Réalisée par Scientific-Generic, part de The Generics Group.

³ On dénombrait, en 2007, un peu plus d'une dizaine de milliers de brevets sur les cellules souches dans le monde. Le nombre d'inventions est difficile à estimer car une même invention fait souvent l'objet de plusieurs brevets (un dépôt par pays où l'invention est protégée). Par ailleurs, beaucoup d'inventions sont encore confidentielles. Il existe en effet un délai, allant de 18 mois à plusieurs années selon les pays, entre le dépôt d'une demande de brevet et le moment où elle est rendue publique. L'Office européen des brevets a délivré pour la première fois un brevet sur les cellules embryonnaires humaines en février 2005. L'Office conserve cependant une politique très restrictive quant à la délivrance de brevets dans ce domaine, le Règlement d'exécution de la *Convention sur la délivrance des brevets européens* stipulant dans sa règle 23, que les brevets européens ne sont pas délivrés pour des inventions biotechnologiques qui ont pour objet « des utilisations d'embryons humains à des fins industrielles et commerciales ». Au niveau international, l'harmonisation des conditions d'attribution des brevets n'est que partielle, les différences d'interprétation des critères de brevetabilité étant particulièrement flagrantes pour les biotechnologies.

Par ailleurs, le 24 juillet 2008, un accord historique était signé entre le laboratoire britannique GSK et le *Harvard Stem Cell Institute*, rattaché à l'université du même nom, créant un partenariat majeur de recherche, d'une durée de 4 ans, pour un montant de 25 millions de dollars. Les chercheurs, qui peuvent, dans un programme d'échange, mener leurs travaux aussi bien dans les laboratoires de l'université que dans ceux de GSK, ont pour principale mission de développer des thérapies, à partir de cellules souches, de toutes origines, pour les traitements principaux du cancer, du diabète et de l'obésité, mais également en neurologie et cardiologie, ceci en affiliation avec 4 hôpitaux rattachés à l'université d'Harvard.

Suite à cet accord, le 14 novembre 2008, le laboratoire américain Pfizer annonçait à son tour qu'il inaugurerait une nouvelle unité de recherche en biotechnologies, appelée *Pfizer Regenerative Medicine*, basée sur les deux sites de Cambridge, l'un en Angleterre, l'autre dans le Massachusetts. Le laboratoire Pfizer, pour mettre au point ce projet de partenariat sur les deux sites investit 100 millions de dollars sur les 5 années à venir. Il est déjà prévu que 70 chercheurs seront alloués à l'unité américaine.

Le leader de l'industrie pharmaceutique déclare croire fermement au potentiel des cellules souches embryonnaires et déclare au sujet de ses recherches : « Pfizer recognizes that human embryonic stem cells may provide even greater potential due to their increased ability for self-renewal and capacity to form a wide variety of cells and tissues »¹.

Ces partenariats, établis à l'initiative de deux géants de l'industrie pharmaceutique avec deux des plus prestigieux centres universitaires de recherche au monde, présage d'un intérêt croissant des Big Pharma pour le potentiel thérapeutique des cellules souches.

Les laboratoires GSK, Pfizer, mais également Roche, Johnson&Johnson, AstraZeneca et Novartis, qui développent par ailleurs d'importants partenariats avec des compagnies spécialisées dans la recherche de traitements basés sur cellules souches, respectivement : Cellular Dynamics International (CDI), les deux sociétés Tengion et Novocell, Cellartis et Epistem, ont ainsi fait le choix d'encourager la recherche sur cellules souches de toutes sortes, y compris embryonnaires.

On peut, sur ce point, relever l'existence d'une collaboration privée-publice du nom de *Stem Cells for Safer Medicines* ou SC4SM qui réunit dans un consortium 5 départements et institutions du gouvernement britannique et les laboratoires pharmaceutiques AstraZeneca, GSK et Roche dans un travail de recherche axé sur le développement des technologies de maîtrise des cellules souches, à des fins particulières d'amélioration des tests de toxicologie. Initié en décembre 2006, le projet engagé pour 10 ans, et actuellement en phase pilote, a été mis en place à la suite des recommandations d'un rapport² du *UK Stem Cell Initiative* (UKSCI), créé en mars 2005 et établi dans le but de développer une stratégie cherchant à faire du Royaume-Uni l'un des leaders de la recherche sur cellules souches.

Dans ce dessein, le rapport préconisait la création d'un institut mixte privé-public, incluant un investissement financier pour chacune des parties (100 000 livres par chacune des industries et 150 000 livres de la part de chacune des 5 entités du gouvernement), mais surtout un investissement de leurs compétences. Le but est donc d'adapter les protocoles de recherches

¹ http://www.pfizer.com/research/science_policy/stem_cell_research.jsp (accédé le 28 avril 2008).

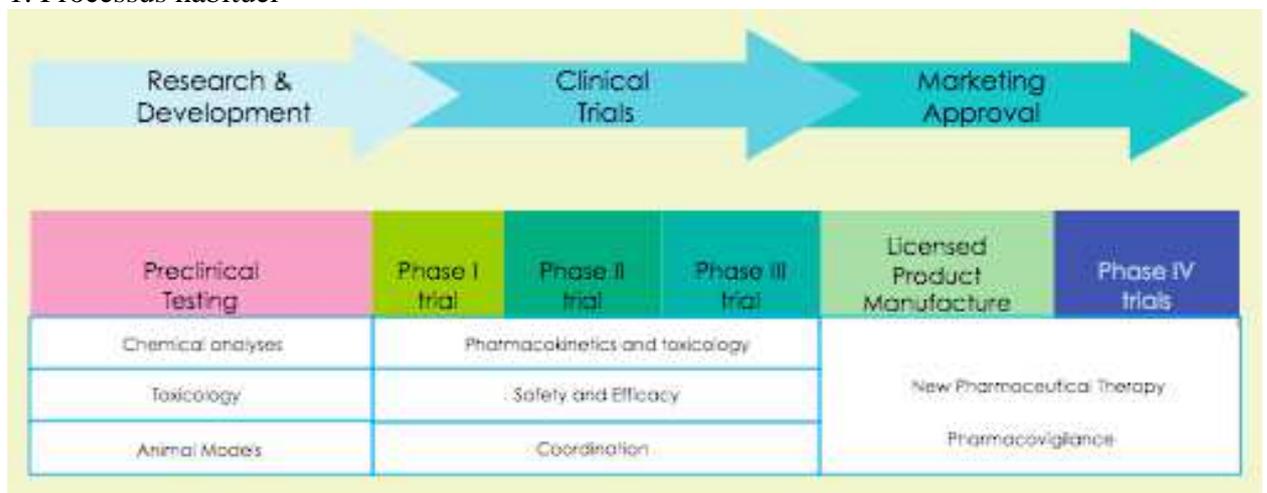
² UKSCI, *Stem Cell Initiative Report & Recommendations*, 271735/UK, novembre 2005

cliniques au développement des thérapies issues de cellules souches et de mettre au point des standards de procédure et de connaissance afin de faciliter en tous points l'utilisation des cellules souches.

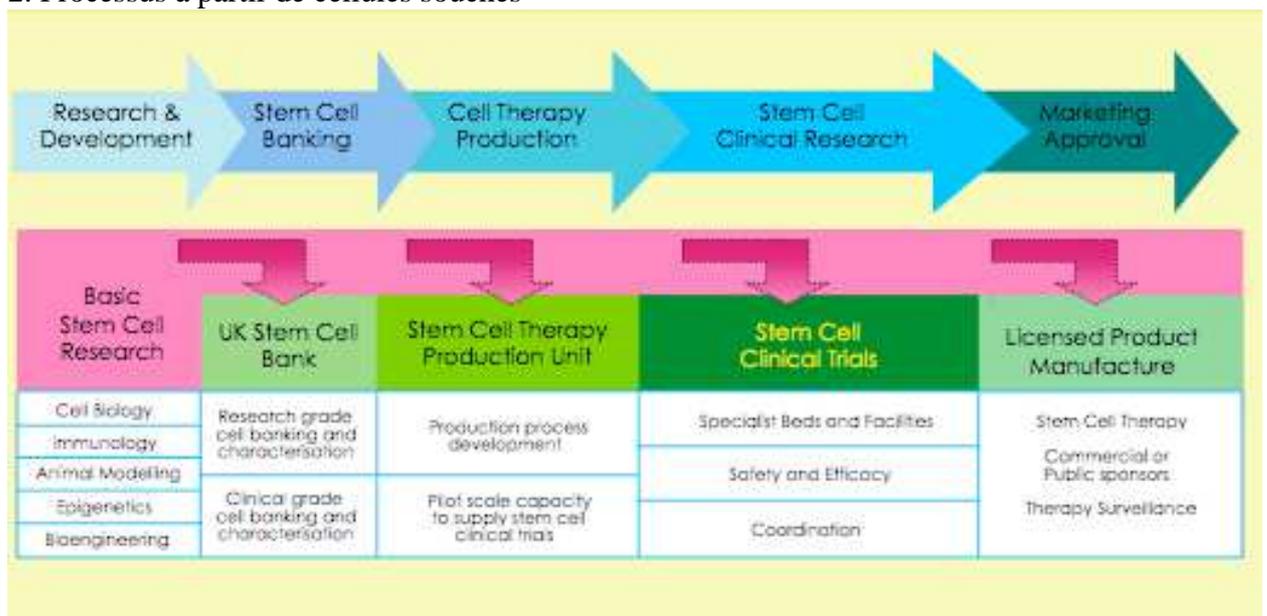
Il relève les nombreuses différences de pratique avec les processus habituels de développement clinique des spécialités pharmaceutiques dites standards, et les explique par le fait de l'utilisation de matériels vivants, nécessaires à l'élaboration de chacune des nouvelles thérapies cellulaires. Ainsi, dans le cas de ces nouveaux traitements, chaque étape doit actuellement être réinventée.

Figure 22 : Comparaison des deux processus d'obtention d'AMM

1. Processus habituel



2. Processus à partir de cellules souches



Source : UKSCI, Stem Cell Initiative Report & Recommendations, novembre 2005

Aujourd'hui, SC4SM travaille dans le but d'accélérer au maximum les étapes de développement des nouveaux médicaments issus de cellules souches, de favoriser les collaborations académiques-industrielles et de permettre au Royaume-Uni, qui le finance à 72%, de devenir l'un des sites experts internationaux les plus compétents en termes de facilitation d'accès et d'utilisation des cellules souches, à toutes étapes du processus de création d'un nouveau produit pharmaceutique.

La *UK Stem Cell Bank* a été créée dans ce but dès mai 2004. Elle met à disposition des chercheurs un répertoire contenant tous types de cellules souches : embryonnaires, ombilicales et de tissus adultes.

Le Royaume-Uni souhaite ainsi devenir l'un des partenaires majeurs de la recherche sur cellules souches. Pour ce faire, ce pays n'hésite pas à légitimer des pratiques très permissives en matière de recherche sur l'embryon et autorise même le clonage et autres créations de chimère à des fins de recherche¹. Il s'associe aux industries pharmaceutiques dans des partenariats de recherche, crée des structures facilitant les démarches d'obtention et d'utilisation des cellules souches, y compris embryonnaires, et finance bon nombre de travaux.

Figure 23 : Dépenses du Royaume-Uni dans la recherche sur cellules souches

Année	Total investit par le MRC (en millions)	% investit dans les recherches sur cellules souches adultes	% investit dans les recherches sur cellules souches embryonnaires
2002-2003	£ 4,5	donnée non communiquée	
2003-2004	£ 14,5	donnée non communiquée	
2004-2005	£ 14,1	51,5	48,5
2005-2006	£ 17,4	43,6	56,4
2006-2007	£ 23,6	46,0	54,0

Source : MRC (Medical Research Council), 2008

Néanmoins, au regard des récentes découvertes sur cellules souches adultes, est-il nécessaire de la part des pays d'encourager au maximum la recherche sur cellule souche embryonnaire ?

Les laboratoires pharmaceutiques, aux vues des résultats catastrophiques, depuis 10 ans, de la recherche scientifique sur cellules souches embryonnaires, ont-ils réellement un intérêt thérapeutique, voire économique, à se lancer dans cette nouvelle quête ?

Le laboratoire français sanofi-aventis déclare, pour sa part, avoir effectivement recours aux cellules souches dans le cadre de ses programmes de recherche, principalement pour les domaines du système cardiovasculaire et du système nerveux central. Il a, tout comme la plupart de ses *alter ego* pharmaceutiques, développé, dans ce but, de nombreux partenariats,

¹ Le clonage et la création de chimère n'ont, à ce jour, jamais pu être effectués, dans le cas des cellules d'origines humaines.

dont une collaboration avec l'*Institut d'Hématologie de l'Académie Chinoise des Sciences Médicales (Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital)* de Tianjin, en Chine, depuis le 14 septembre 2007, et un accord de partenariat avec les *Instituts des Sciences Biologiques de Shanghai (Shanghai Institutes for Biological Sciences ou SIBS)*, le 21 octobre 2008, « en vue de la découverte de médicaments innovants pour le traitement des maladies neurologiques, du diabète et du cancer »¹.

Cependant, et à l'inverse d'autres Big Pharma, il confirme que « l'utilisation de cellules souches (humaines et murines) est limitée au sein du Groupe aux cellules souches qui ne sont pas embryonnaires humaines »².

Le laboratoire sanofi-aventis ajoute dans sa charte de développement durable que « les cellules souches du cordon ombilical et du sang, ainsi que les cellules souches somatiques adultes et les progéniteurs de celles-ci, peuvent être utilisés à condition que la vie privée du donneur soit préservée et qu'un consentement éclairé ou une autorisation ait été obtenue préalablement à l'utilisation ».

Ainsi, cette Big Pharma, et avec elle, Lilly³ et Bayer⁴, ont fait le choix d'une politique claire de non-utilisation des cellules souches embryonnaires. D'autres, tel Boehringer Ingelheim, Procter & Gamble ou Takeda, sans avoir encore défini de politique officielle concernant ces possibilités de recherche, n'ont développé aucun partenariat conduisant à un travail de recherche sur cellules souches embryonnaires.

Dans un environnement toujours plus insistant en termes de qualité de soins, de rendements des découvertes scientifiques et des innovations thérapeutiques, ceci sur un marché économique de plus en plus exigeant, alarmiste, court-termiste et finalement : en crise, les laboratoires pharmaceutiques doivent aujourd'hui effectuer et rendre compte de chacun de leurs choix, à leurs actionnaires, à leurs clients, mais aussi à ses managers, ses salariés et toutes personnes se préoccupant de la santé de demain.

Dans quelles limites les laboratoires ont-ils la capacité de développer les meilleures thérapies de demain ? Ont-ils toujours les compétences pour faire au mieux et pour bien intégrer la dimension éthique de leur activité, ceci dans le cadre d'une politique éclairée de développement durable ?

¹ Communiqué de presse sanofi-aventis du 21 octobre 2008.

² <http://www.sanofi-aventis.com/developpement-durable/ethics/innovation/cellules/politique/politique.asp> (accédé le 28 avril 2009). Programme *Ethics 21* de sanofi-aventis développé dans le cadre de sa politique de développement durable. Voir également son *Rapport de développement durable*, édition 2008.

³ « As a leading, innovation-driven pharmaceutical corporation, we believe that the best way to find the next generation of drugs is to use the next generation technologies. *Lilly Singapore Centre for Drug Discovery* focuses on drug discovery based on adult stem cell and epigenetic research in the areas of cancer and metabolic disorders », <http://www.lscdd.lilly.com.sg/lscdd/index.html> (accédé le 28 avril 2009).

⁴ « Bayer Schering Pharma has valued the high potential of cell therapy for a long time and, in the framework of its research, gives top priority to the extraction of stem cells from adult tissue. », http://www.bayerscheringpharma.de/scripts/pages/en/research_and_development/innovation_ethics/index.php (accédé le 28 avril 2009).

Dans quel cadre géopolitique sont-ils inscrits ? Comment sont réellement dessinées les frontières gouvernementales et législatives des différents Etats dans lesquels les laboratoires pharmaceutiques ont fait le choix de travailler ? Comment les politiques de ces Etats les influencent-ils ou dans sa corollaire, comment les Big Pharma font-elles le choix de collaborer ou d'influencer certaines décisions politiques pouvant les concerner directement, ceci selon leur propre politique de développement et d'expansion ?

Troisième partie

Le cadre anthropologique et sociétal

3.1 - De l'importance des dimensions politique et juridique

3.1.1 - Le rôle des gouvernements dans l'encadrement des recherches

Dans son discours à Harvard en 1984, Alexandre Soljenitsyne déclarait que « les hommes ont besoin de faire des lois lorsqu'il n'y a plus de mœurs ». De fait, elles permettent aux citoyens d'un même pays de vivre ensemble et selon quelques règles facilitant leur vie en société.

Des lois existent notamment dans les domaines de la sécurité routière, avec le code de la route, de la justice, avec le code pénal, des échanges commerciaux, avec le code du commerce, mais également dans ceux de la santé et de la recherche, avec principalement le code de la santé publique.

Sur ce dernier point, nous avons pu constater les progrès immenses de la recherche particulière sur les cellules souches adultes et de sang de cordon, apercevoir quels étaient leurs potentiels thérapeutiques, mais également comprendre quels avantages économiques ils étaient susceptibles d'engranger pour l'industrie pharmaceutique dans une démarche de réorientation de ses paradigmes.

Cependant, aux vues des résultats décevants de la recherche sur cellules souches embryonnaires depuis leur première extraction en 1998, et malgré les questions éthiques que cette même recherche présuppose, tous les laboratoires et centres de recherche n'ont pas fait le choix d'un travail exclusif sur cellules souches non embryonnaires. Par-delà une réflexion individuelle que chaque chercheur sera en mesure de mener personnellement, ces recherches s'inscrivent néanmoins dans des laboratoires liés à un contexte communautaire et appartenant à une société de droits communs. Ainsi, à la suite de principes politiques et directeurs, proclamés selon l'ordre, l'histoire et les mœurs d'un pays donné, et menés par son gouvernement, découlent des principes normatifs régissant des règles touchant à l'universalité.

Autrement dit, le gouvernement détermine et conduit une politique nationale, source du juridique, sur lequel un pouvoir législatif délibère afin de voter les lois à propos. Par conséquent, une fois les principes fondateurs déterminés, et dans le cas d'une autorisation de recherche scientifique, les législateurs ont le pouvoir, et le devoir, de définir les lois devant l'encadrer, de débloquer des financements permettant de la favoriser, mais aussi la capacité de créer, et de gérer, des institutions permettant de faciliter les démarches d'obtention de matériel, y compris biologique, ainsi que celles de stockage, de conservation, d'expérimentation, d'échange et de communication la concernant.

3.1.2 - Les limites du pouvoir des gouvernements

Pour autant, les gouvernements, souvent perçus comme seuls capables de résoudre les problèmes les plus importants de la société, ont malgré tout, et objectivement, des pouvoirs limités, à la fois dans l'espace et dans le temps.

Dans l'espace, car le domaine d'action d'un gouvernement est le territoire national. Or, nous l'avons compris, ce territoire ne représente que l'un des marchés de l'industrie pharmaceutique toujours plus internationale. Il lui est donc possible de mener ses recherches, de produire ou de vendre ses produits, dans des pays de politique permissive en termes de législation, ou plus avantageuse, d'un point de vue de la rentabilité¹.

Dans le temps, également, car les échéances électorales dans les démocraties, et les luttes internes pour le pouvoir dans les autres pays, pèsent de façon permanente sur les processus gouvernementaux de décision, tout en limitant leurs marges de manœuvre. La plupart des gouvernements sont effectivement surchargés de problèmes sociaux, résultants d'écarts par rapport au bien commun, mesurés dans les comportements et décisions de chaque personne, de chaque partie prenante, et notamment des gouvernements eux-mêmes.

En particulier, les problèmes les plus fondamentaux et les plus permanents de la société, tel celui de la bonne gestion de l'environnement physique, ou encore de la recherche du bien commun dans des évolutions internationales rapides et chaotiques², ne peuvent objectivement être abordés que de façon très partielle par chacun des gouvernements, ou par les institutions internationales qui sont leurs émanations communes.

Ainsi, malgré la réelle nécessité des lois élaborées par les gouvernements, et appliquées au sein de leurs frontières, les entreprises, peut-être plus particulièrement encore celles de santé, ne peuvent plus négliger l'effet de leurs décisions au-delà de leur propre zone de responsabilité juridique et de légitimité sociale. Par exemple, les études d'impact de l'environnement font maintenant partie des travaux à mener avant toute implantation, au-delà des exigences réglementaires.

Il leur est désormais devenu important de prendre conscience, que ce qui est vrai pour l'environnement physique, depuis une génération, ne fait que commencer en ce qui concerne l'environnement social, l'environnement humain.

¹ Pour mesurer ce propos, rappelons tout de même, que la plupart des pays peuvent toutefois constituer des marchés de volume, tout aussi nécessaire au bon développement de l'industrie.

² Comme, par exemple, l'apparition d'une sérieuse crise financière et économique internationale.

3.2 - Une régulation législative des recherches sur cellules souches

Dans son *Ethique à Nicomaque*, Aristote souligne la relation existant entre politique et éthique. Plus de 2 000 ans plus tard, cette interconnexion reste d'actualité.

Ainsi la frontière entre science, religion, éthique, économie, politique et droit paraît souvent ambiguë lorsque l'on traite de recherche sur cellules souches humaines.

Les gouvernements sont face à de véritables challenges lorsqu'il s'agit de concilier ces différents paramètres. Chacune de leur histoire, leur contexte sociologique, religieux et culturel, la conception de leur système institutionnel, la mobilisation des différentes parties prenantes, constituent autant de variables de leur politique publique.

Au centre des débats : la définition exacte du statut de l'embryon humain.

En effet, l'évaluation politique des lignes de cellules souches issues de l'embryon humain, et par extension le travail de recherche dont elles font l'objet, implique nécessairement une définition morale et, *a fortiori*, légale du statut de l'embryon.

Dans un second temps et au travers des recherches sur les cellules souches embryonnaires se pose également les questions annexes de la création d'embryons pour les besoins de la recherche, du clonage humain et enfin, du financement des recherches par les gouvernements.

3.2.1 - Comparaison des différentes lois mises en place par les gouvernements

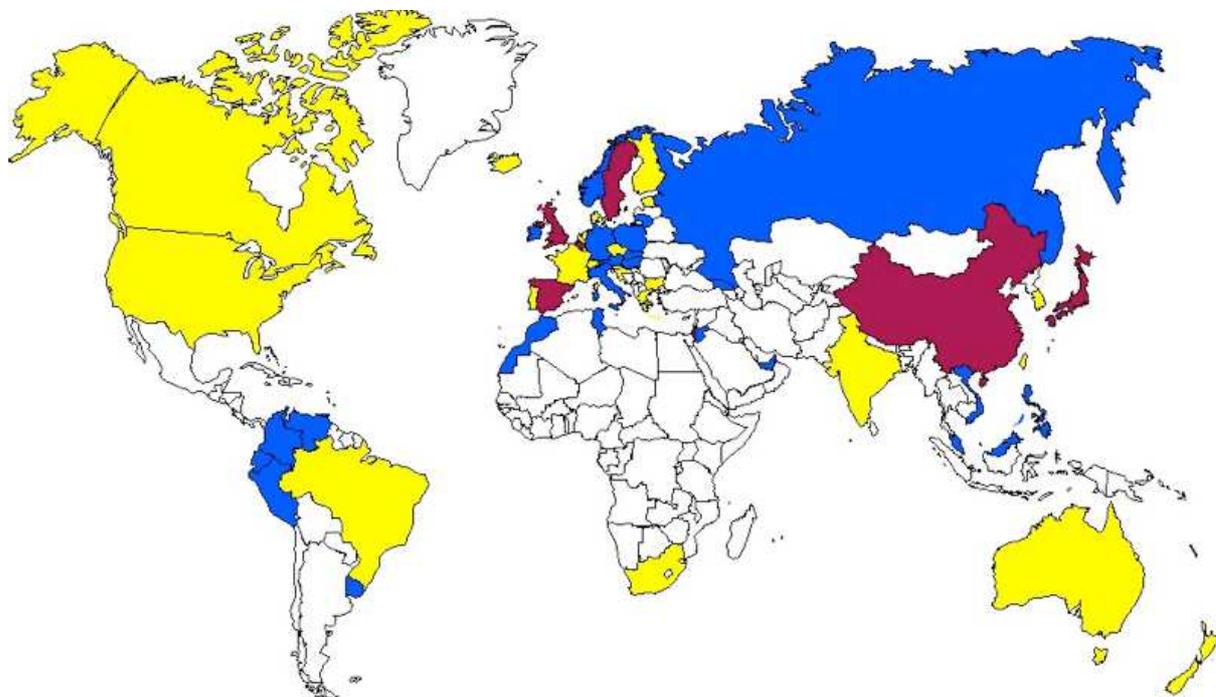
La possibilité, pour les scientifiques, d'effectuer des recherches sur l'embryon, et par là même sur ses cellules souches, couvre, à travers le monde, toutes les options pensées, allant de l'interdiction ferme, à l'autorisation sous dérogation, à l'autorisation encouragée par financement gouvernemental des travaux, à l'utilisation d'embryons conçus spécifiquement pour la recherche ou même à la légalisation du clonage¹, parfois renommé « transfert nucléaire ».

Les législations nationales concernant la recherche sur l'embryon dépendent étroitement du statut qu'elles délivrent à ce dernier. On constate ainsi que lorsque ces mêmes législations distinguent l'embryon pré-implanté de l'embryon implanté, elles donnent, de fait, plus de latitude quant aux possibilités de recherche.

Aujourd'hui, à travers la planète, une cinquantaine de pays ont choisi de définir une politique nationale d'encadrement des recherches scientifiques sur cellules souches embryonnaires humaines.

¹ Le clonage est ici légalisé en tant qu'il représente une source supplémentaire de cellules souches embryonnaires.

Figure 24 : Pays ayant mis en place une politique d'encadrement des recherches sur embryons



- Pays permissifs
- Pays intermédiaires
- Pays d'interdiction
- Pays sans législation adaptée ou concrète

Source : Réalisé à partir des textes de lois de chacun des pays, reportés dans les références bibliographiques, avril 2009.

3.2.1.1 L'embryon humain : statut moral et légal

Le point le plus discuté des débats politiques concerne principalement le statut moral de l'embryon humain. La question majeure, à savoir s'il est juste qu'il reçoive le statut de « personne », ou au minimum, s'il doit être reconnu comme une « personne potentielle », n'a pas de réponse unanime au regard des différentes lois nationales. En effet, on peut remarquer que ce dilemme explique, en lui seul, la multiplicité des modèles de régulations : certains pays ont justifié leur politique d'affaires publiques sur le critère unique du statut moral de l'embryon¹, pendant que les autres le faisaient implicitement.

¹ C'est notamment le cas de l'Irlande et de l'Equateur qui appuient le principe de droit à la vie, dès le moment de la conception, par leur Constitution ou encore du Costa Rica, par décret de la Cour Suprême, le 3 mars 1995 (Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Exp. N° 95-0012734-0007-CO).

On constate ainsi, dans la majorité des pays ayant mis en place une politique d'encadrement des recherches sur l'embryon, que son statut évolue graduellement et qu'il est toujours considéré comme plus qu'un simple amas de cellules, mais moins qu'une réelle personne humaine. Par conséquent, selon le positionnement du curseur entre ces deux positions, la politique du pays sera plus ou moins permissive, puisque éthiquement devenue acceptable. De cette manière, on peut lire dans une directive indienne que le « respect for the embryo's moral status can be shown by careful regulation of conditions of research and safeguards »¹, et dans les textes français que « l'embryon humain doit, dès sa formation, bénéficier du respect lié à sa qualité »², sans toutefois jamais la définir.

Par ailleurs, et paradoxalement, on relève souvent la référence au principe de « dignité humaine » dans des politiques permissives, avec ou sans restriction, encadrant les recherches sur l'embryon. Ainsi, les politiques de l'Estonie³, de la Finlande⁴, de la Suède⁵ et de la Suisse⁶ interdisent l'« abus » ou le « dommage » sur l'embryon, au nom du respect de sa « dignité », quand celle du Japon⁷ déclare que les « human embryos and hES cells shall be handled carefully and conscientiously without violating human dignity », et que l'on lit, dans une directive australienne⁸, que le « respect for the dignity and wellbeing of the mother and the embryo must take precedence over any expected benefits of knowledge ».

On remarque également que certains pays ne définissent l'embryon qu'en référence à un point particulier de son développement. C'est le cas de l'Afrique du Sud⁹, de l'Australie¹⁰, de Singapour¹¹ et de l'Inde¹², qui ne font mention de l'embryon que comme un « human offspring »¹³ pendant les huit premières semaines suivant sa conception, ou encore de la législation canadienne, le dénommant « organisme humain pendant les premiers 56 jours de son développement faisant suite à sa fertilisation ou à sa création »¹⁴.

¹ Indian Council of Medical Research, *Consultative Document on Ethical Guidelines for Biomedical Research on Human Subjects*, 2000.

² CCNE, *Avis sur l'avant-projet de révision des lois de bioéthique*, n°67, 18 janvier 2001 et *Avis sur la constitution de collections de cellules embryonnaires humaines et leur utilisation à des fins thérapeutiques ou scientifiques*, rapport, n° 53, 11 mars 1997.

³ *Embryo Protection and Artificial Fertilisation Act*, 1997.

⁴ *Medical Research Act*, n° 488, 1999.

⁵ *Measures for Purposes of Research and Treatment Involving Fertilized Human Ova*, Loi n° 1991:115, amendement du 1^{er} avril 2005.

⁶ *Embryonic Research Act*. Loi Fédérale sur la recherche sur les embryons surnuméraires et les cellules souches embryonnaires, approuvée par référendum en novembre 2004.

⁷ Ministère Japonais de la Culture, des Sports, Sciences et Technologies (MEXT), *The Guidelines for Derivation and Utilization of Human Embryonic Stem Cells*, 25 septembre 2001.

⁸ National Health and Medical Research Council (NHMRC), *Ethical Guidelines on the Use of Assisted Reproductive Technology in Clinical Practice and Research*, septembre 2004.

⁹ *National Health Act*, Section 1, 31 décembre 2003.

¹⁰ *Research Involving Human Embryos Act*, n° 145, 2002.

¹¹ *Human Cloning and Other Prohibited Practices Act*, 2 septembre 2004.

¹² Council of Medical Research, *Consultative Document on Ethical Guidelines for Biomedical Research on Human Subjects*, 2000.

¹³ Pouvant être traduit par « progéniture humaine ».

¹⁴ *An Act Respecting Assisted Human Reproduction and Related Research*, Article 3, 2004.

Concernant la politique de l'Europe, la Cour Européenne des droits de l'homme a estimé que le point de départ du droit à la vie relève exclusivement de la marge d'appréciation des Etats¹.

Ainsi, il faut être conscient que les divergences morales et même légales, entre les termes les plus extrêmes tels que « protection de l'embryon » et « destruction et utilisation de l'embryon », n'ont finalement qu'une consistance théorique et artificielle dans ces imbroglios juridiques. De cette façon, sans doute que les pays les plus cohérents éthiquement - et de fait juridiquement - restent ceux qui, ayant déclaré une protection de l'embryon, mettent en place un cadre strict de politique de recherche très restrictif.

3.2.1.2 Analyse des pays de régime permissif

Lorsque les régimes de loi sont permissifs², la majorité des technologies sont légalisées dans le cadre de règles et procédures définies.

Ces politiques autorisent les recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, la dérivation de nouvelles lignées cellulaires, la création d'embryons pour la recherche, et le clonage pour des fins de recherche³.

La raison de ces politiques libérales est de promouvoir les progrès scientifiques et médicaux, avec la conviction que les résultats seront bénéfiques à l'humanité.

Cependant, ces politiques ont de nombreuses difficultés à réguler l'intérêt des patients dans une politique de santé publique, tout en restant à l'écoute des inquiétudes sociales.

Le défi, pour ces pays adoptant un cadre de politique libérale, est de maintenir un système clair, cohérent et transparent, intégrant valeurs socio-culturelles, éthiques et croyances.

À noter que les experts relèvent, dans le cas où les pays permissifs relèguent leur autorité à des agences de régulation⁴ nommées, qu'un risque de tolérance au cas par cas, de flexibilité plus ou moins objective ou encore d'applications arbitraires est souvent encouru. Par ailleurs, ils observent, dans le cas contraire d'une gestion unique par directives ou codes professionnels, un réel manque d'encadrement actif et de gestion des sanctions, menant à une *self-organisation* et entraînant un modèle suivant les règles d'un marché de consommation⁵.

¹ CEDH, Affaire Vo/France C 539 24/00, 8 juillet 2004.

² La totalité des pays mentionnés dans ce paragraphe et répondant à ce critère de régime permissif en matière de recherches sur l'embryon, sont relevés et justifiés de leurs lois, dans les références bibliographiques, en fin de cette thèse.

³ Le clonage pour des fins reproductives de l'espèce humaine est interdit, partout dans le monde. A noter que le clonage humain n'a jamais été, ni possible, ni donc réalisé, à ce jour.

⁴ Ces agences habilitées à délivrer des autorisations de recherches sont, par exemple, la *Human Fertilization and Embryology Authority* (HFEA) au Royaume-Uni ou l'*Agence de la Biomédecine* en France.

⁵ Isasi R., Knoppers B., *Mind the Gap: Policy Approaches to Embryonic Stem Cell and Cloning Research in 50 Countries*, *European Journal of Health Law*, n°13, pages 9 à 26, 2006.

Les pays, en Europe, ayant fait le choix d'une politique permissive en termes de recherche sur cellules souches embryonnaires et impliquant l'ensemble des permissions relevées précédemment, sont le Royaume-Uni¹, la Belgique, l'Espagne et la Suède.

Au Moyen-Orient, Israël autorise la création d'embryons à des fins scientifiques et a ouvert la possibilité de faire des dons d'ovocytes dans ce but.

Enfin, en Asie-Pacifique, on relève les politiques permissives de la Chine, de Singapour et du Japon². Dans ce dernier pays cependant, à la lumière des innovations scientifiques introduites par la découverte des iPS par les chercheurs Yamanaka et Thomson, et suite à des problèmes d'effectivité de la recherche japonaise sur les cellules souches embryonnaires³, le gouvernement est actuellement en délibération quant au contenu de sa loi et à d'éventuelles révisions⁴ allant dans le sens de moins de permissivité⁵.

3.2.1.3 Analyse des pays permissifs avec restrictions, ou pays intermédiaires

La majorité des pays ayant pris position pour l'adoption d'une loi d'encadrement des recherches sur cellules souches embryonnaires s'est rangée dans la mise en place d'une politique d'approche *intermédiaire*. Les pays autorisent ainsi la plupart des techniques et manipulations scientifiques, mais les encadrent dans des lois permettant, éventuellement, une modeste intervention de l'Etat⁶.

Dans cette approche, les recherches sur cellules souches issues d'embryons surnuméraires - ou non implantés - après une fécondation *in vitro*, sont autorisées. Pour autant, il est interdit dans ces pays, au contraire des pays de politique permissive, de créer explicitement des embryons, dans un seul but de recherche. Ils devaient, avant d'en changer la destinée, avoir été fabriqué dans le cadre d'un projet parental, alors non aboutit pour ces embryons.

¹ Avec le *Human Fertilization and Embryology Act*, mis en place en 1990 et élargit en 2001. Le Royaume-Uni est le premier pays au monde à avoir légalisé le clonage et la création d'embryons pour des fins de recherche et le seul pays européen à autoriser la création d'embryons animo-humains, encore appelés hybrides cytoplasmiques (car il s'agit de noyaux humains placés dans des ovocytes animaux énucléés), toujours dans ce même but de recherche. Par ailleurs, depuis février 2007, la HFEA a modifié les régulations afin de permettre aux femmes de vendre leurs ovocytes pour des fins de recherche (prix fixé à 250 livres).

² Le Japon autorise également la création d'embryons animo-humains (encore appelés chimères) pour des fins de recherche.

³ En effet, en mars 2007, à l'annuel meeting de la *Japanese Society of Regenerative Medicine*, on remarquait que malgré des lois très permissives, seulement 5 des 430 présentations scientifiques concernaient la recherche sur cellules souches embryonnaires. Par ailleurs, en 2005, sur plus de 400 articles publiés sur la recherche sur cellules souches embryonnaires, seulement 5 provenaient de groupes japonais.

Nakatsuji N., *Irrational Japanese regulations hinder human embryonic stem cell research*, Nature, Reports Stem Cells, article publié en ligne, 9 Août 2007.

⁴ Comme cela vient d'être le cas en Corée du Sud, où depuis la nouvelle loi intitulée *South Korea's Bioethics and Safety Act* (Act n° 9100), du 6 décembre 2008, le clonage est désormais totalement interdit.

⁵ Données du *Stem Cell Network Asia Pacific* (SNAP), sur son site internet, <http://www.asiapacificstemcells.org/members/Japan.aspx> (consulté le 16 avril 2009).

⁶ Les textes de loi de l'ensemble des pays mentionnés dans ce paragraphe sont relevés et justifiés dans les références bibliographiques de cette thèse.

Le but de cette politique intermédiaire est d'aménager un cadre efficient et sécuritaire pour mener à bien des travaux de recherche. On trouve, pour son illustration, cette volonté dans une loi néo-zélandaise¹, définissant son propos comme : « to provide a robust and flexible framework for regulating and guiding the performance of medical assisted reproductive procedures and the conduct of human reproductive research », ou encore dans la directive indienne pour la recherche biomédical sur les sujets humains², déclarant : « any system of ethical guidelines on research needs to be cognizant of, and informed by, a sensitive balance of the risks and benefits » (for society).

Les politiques intermédiaires sont souvent le résultat de politiques de compromis, cherchant à trouver, dans un minimum de conflit, un équilibre entre différents intérêts et valeurs pouvant s'organiser dans un cadre légal.

À cause de cela, elles encourent le risque de demeurer ambiguës et inconsistantes pour les partis concernés, ces lois conciliant communément, en un seul texte, la garantie d'un statut moral et légal de l'embryon, tout en régulant la destruction de ces mêmes embryons pour des fins de recherche.

En Europe, la France, les Pays-Bas, le Danemark, la Finlande, la République tchèque, la Slovénie, la Grèce, la Bulgarie, la Croatie, Chypre, le Portugal, l'Estonie, l'Islande et la Suisse ont adopté ce type de législation.

En Asie-Pacifique, Taiwan, la Nouvelle-Zélande, l'Inde, l'Australie, et la Corée du Sud sont également dans ce cas.

À noter pour ces deux derniers pays, que l'Australie est actuellement en débat avec l'un de ces six états, l'Australie-Méridionale, où la recherche sur cellules souches embryonnaires est interdite par la loi³. Le cas de la Corée du Sud est autre, puisque depuis la loi révisée n° 9100, effective au 6 décembre 2008, le clonage est désormais totalement interdit, ce qui ne fait plus de lui, un pays de politique permissive.

La situation des Etats-Unis est particulière puisque leur législation fédérale ne porte que sur les financements de la recherche, mais en aucune manière sur ses finalités ou son encadrement juridique. Le régime de ce pays est ainsi dénommé, par les experts de droit comparé en bioéthique, politique du « *laissez-faire* »⁴, et l'on peut trouver, selon les états, des lois permissives, restrictives ou d'interdiction.

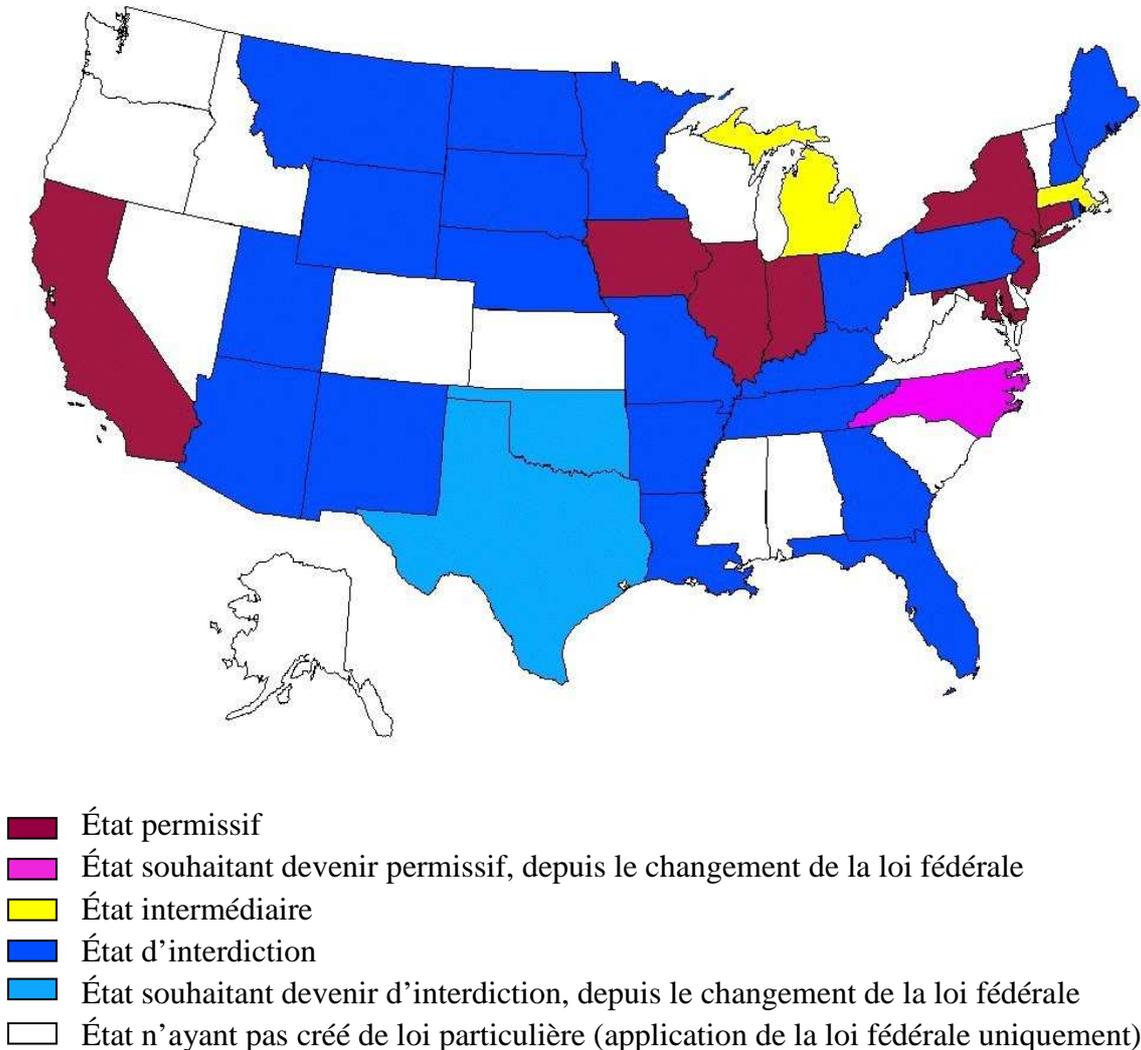
¹ New Zealand's Act on Human Assisted Reproductive Technology n° 92, 2004.

² India's Council of Medical Research Ethical Guidelines for Biomedical Research on Human Subjects, 2000.

³ Chalmers D., *The Regulation of Embryo and Stem Cell Research in Australia : Licensing with a Restrictive Tilt*, Journal of International Biotechnology Law, Vol. 5, n° 5, pages 177-85, octobre 2008.

⁴ Isasi R., Knoppers B., *Mind the Gap: Policy Approaches to Embryonic Stem Cell and Cloning Research in 50 Countries*, European Journal of Health Law , n°13, pages 9 à 26, 2006.

Figure 25 : Etats ayant mis en place une politique particulière d'encadrement des recherches sur cellules souches embryonnaires



Source : Réalisé à partir des publications et textes de lois des différents Etats (annexe 2), avril 2009.

Au niveau fédéral de ce pays, l'ancien président américain, George W. Bush, avait annoncé, le 9 août 2001, sa décision, alors nouvelle, d'autoriser le financement fédéral des recherches sur lignées de cellules souches embryonnaires, mais dans le cas unique où celles-ci avaient été constituées avant la parution de son ordre. Les cellules souches en question devaient, par ailleurs, provenir d'embryons initialement créés pour des fins de procréation, et dont le projet parental avait finalement été entériné. Certains Etats s'étaient alors mobilisés contre ce décret et avaient voté des lois interdisant explicitement la recherche à partir de cellules souches embryonnaires sur leur territoire, d'autres suivaient simplement la politique dictée par Washington, les derniers légalisant le financement privé, ou même étatique, à des fins de développement de la recherche, outrepassant les normes fédérales.

Le 9 mars 2009, le nouveau président Barack Obama, signait un ordre exécutif¹ annulant les anciennes restrictions et encourageant explicitement les recherches sur cellules souches embryonnaires, leur promettant un financement fédéral. Avec ce nouvel ordre, les fonds pour la recherche américaine sont désormais fixés à 30,9 milliards de dollars pour l'année fiscale 2009, soit une augmentation de 3% par rapport au budget de l'année 2008. L'allocation de cette somme sera finalisée, selon les nécessités des différents projets de recherches, au début du mois de juillet. Avec cette répartition des moyens seront précisées les nouvelles directives d'encadrement de la recherche sur cellules souches embryonnaires.

Suite à cette décision présidentielle, aucun état d'interdiction ne résilia sa loi territoriale, et deux états supplémentaires, le Texas et l'Oklahoma, sont actuellement en pourparler pour la création d'une loi étatique d'interdiction de la recherche sur cellules souches embryonnaires sur leur territoire, et de fait, d'une loi d'interdiction de perception de financements fédéraux à cette fin.

Pour finir, le Brésil, le Canada, l'Afrique du Sud et le Mexique sont également des pays de politique intermédiaire.

3.2.1.4 Analyse des pays de politique d'interdiction

Dans le cadre d'une politique restrictive en termes de recherche sur cellules souches embryonnaires, les techniques de clonage et de recherches, autres que dans le but d'améliorer les conditions de vie de l'embryon, sans nuire à sa survie, sont interdites².

Le but de cette politique est de protéger la vie humaine, sa dignité, mais aussi la société dans son ensemble, des effets potentiels négatifs et des dangers présumés des technologies précitées et entraînant l'instrumentalisation et la commercialisation de la vie humaine.

On trouve, par exemple, cette intention décrite explicitement dans le préambule de la loi lituanienne d'Éthique de la Recherche Biomédicale³ : « Biomedical research must be conducted according to the principle whereby the interests of the human being prevail over the interests of society and science », ou encore dans la loi norvégienne en biotechnologies⁴, estimant avoir comme principe « to ensure that medical applications of biotechnology are utilized for the benefit of everyone in an inclusive society. This shall be done in accordance with the principles of respect for human dignity, human rights and personal integrity (...) ».

Ces pays mettent ainsi en place une protection stricte de l'embryon, tout en réalisant une intervention gouvernementale proactive⁵.

Les pays européens¹ interdisant explicitement et strictement les recherches sur l'embryon sont la Pologne, la Slovaquie, Malte, l'Autriche, la Lituanie, la Géorgie, l'Irlande et la Norvège.

¹ Voir annexe 3.

² Les pays appliquant une politique restrictive de recherche sur l'embryon, et mentionnés dans ce paragraphe, sont répertoriés, avec leurs lois, dans les références bibliographiques.

³ Biomedicinini Tyrim Etikos (Lithuania's Law on Ethics of Biomedical Research) n° VIII-1679, du 11 mai 2000.

⁴ Norway's Biotechnology Law n° 100, du 5 décembre 2003.

⁵ Isasi R., Knoppers B., *Beyond the permissibility of embryonic and stem cell research: substantive requirements and procedural safeguards*, Oxford Journals, Volume 21, n° 10, pages 2474 à 2481, octobre 2006.

À ces pays s'ajoutent les cas spécifiques de l'Allemagne, l'Italie et la Hongrie, qui interdisent l'utilisation et la création d'embryons, mais autorisent néanmoins les recherches sur les lignées de cellules souches embryonnaires, dans le cas où celles-ci ont été importées, et lorsqu'elles existent depuis un certain temps.

Hors Europe, la Russie, la Tunisie, le Maroc, la Jordanie, le Vietnam, les Philippines, les Emirats Arabes Unis et la Malaisie interdisent totalement la recherche sur l'embryon et sur tous types de cellules souches embryonnaires.

D'autre part, la majorité des pays d'Amérique Centrale et du Sud, à savoir la Colombie, l'Equateur, le Pérou, l'Uruguay, le Venezuela, le Costa Rica, le Panama et le Chili, mène également une politique d'interdiction en matière de recherche sur cellules embryonnaires.

3.2.2 - Vers une harmonisation internationale du cadre de loi ?

La communauté internationale, consciente d'un manque certain et d'une réelle inharmonie en matière de législation des pratiques biomédicales, s'est proposée de rédiger textes et Déclarations. Cependant, même si la plupart ont été ratifiés par de nombreux pays, aucun n'a jamais eu de valeur contraignante, entraînant la moindre responsabilité véritable de la part de ses signataires.

3.2.2.1 Les Déclarations de l'UNESCO

Le 14 octobre 2003, devant la 32^e session de la Conférence générale de l'UNESCO², le président français Jacques Chirac demandait « l'élaboration d'un cadre normatif universel » et celle « d'un code éthique reconnu par tous ». Le 16 octobre, cette même Conférence « considère qu'il est opportun et souhaitable de définir des normes universelles en matière de bioéthique dans le respect de la dignité humaine et des droits et des libertés de la personne, dans l'esprit du pluralisme culturel de la bioéthique »³.

Le jour même, elle adoptait la *Déclaration internationale sur les données génétiques humaines*.

Deux ans plus tard, nécessaires à sa préparation, la même Conférence générale, réunie à Paris pour sa 33^e session, adoptait par acclamation la *Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme*, traitant « des questions d'éthique posées par la médecine, les sciences

¹ Lors de la réunion du Conseil de l'Union Européenne axée sur le VIIe Programme-cadre pour la recherche et le développement, le 24 juillet 2006, l'Autriche, la Lituanie, Malte, la Pologne et la Slovaquie ont nettement tenté de mettre fin au financement communautaire des recherches sur les cellules souches embryonnaires. L'Allemagne, l'Italie et la Slovénie ont, quant à eux, changé d'opinion, initialement négative, après avoir obtenu l'assurance que les fonds européens ne serviraient pas à financer des activités aboutissant à la destruction de nouveaux embryons humains, mais uniquement des projets basés sur cellules souches embryonnaires déjà existantes ou sur cellules souches adultes.

² Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture, constituée le 16 novembre 1945 afin de construire « des défenses de la paix en encourageant la compréhension mutuelle des peuples afin que l'incompréhension de l'autre, la suspicion et la méfiance cessent d'être sources de conflits. »

³ Résolution 32C/24.

de la vie et les technologies associées appliquées aux êtres humains, en tenant compte de leurs dimensions sociale, juridique et environnementale ».

C'est ainsi que le 19 octobre 2005, cette Déclaration répondait, pour la première fois au niveau international, à la multitude des projets de recherche et d'expérimentation du domaine biomédical, par l'instauration de repères éthiques devenue plus que jamais nécessaire.

Le texte avait alors pour vocation de fournir un cadre cohérent de principes et de procédures pouvant inspirer les Etats dans la mise en place de leurs politiques, législations et codes d'éthique. Il déclare notamment que « dans l'application et l'avancement des connaissances scientifiques, de la pratique médicale et des technologies qui leur sont associées, les effets bénéfiques directs et indirects pour les patients, les participants à des recherches et les autres individus concernés, devraient être maximisés et tout effet nocif susceptible d'affecter ces individus devrait être réduit au minimum ».

Il souligne que « les intérêts et le bien-être de l'individu devraient l'emporter sur le seul intérêt de la science ou de la société » et précise que « les individus et les groupes particulièrement vulnérables devraient être protégés et l'intégrité personnelle des individus concernés devrait être respectée ».

Il rappelle que « les États devraient prendre toutes les mesures appropriées - législatives, administratives ou autres - pour donner effet aux principes énoncés dans la Déclaration, en conformité avec le droit international des droits de l'homme » et que « ces mesures devraient être soutenues par une action dans les domaines de l'éducation, de la formation et de l'information du public ».

Enfin, il leur recommande la création de comités d'éthique indépendants, pluridisciplinaires et pluralistes.

De cette manière, partout où le manque d'encadrement éthique était, et est toujours présent, la Déclaration se propose de combler ce manque.

Pour autant, il n'en reste pas moins certain que c'est effectivement aux Etats qu'il revient d'élaborer les documents et instruments adaptés à leurs cultures et traditions ; le cadre général et universel proposé par la Déclaration ne pouvant que contribuer à « mondialiser » l'éthique face à une science qui connaît de moins en moins de frontières.

3.2.2.2 La Déclaration des Nations Unies

Le 10 août 2001¹, La France et l'Allemagne ont pris l'initiative de présenter une requête à l'Assemblée Générale de l'ONU demandant l'élaboration d' « une convention internationale sur la prohibition du clonage d'êtres humains à des fins de reproduction ».

Le 12 décembre 2001, un Comité spécial était créé et, dans leur rapport du 25 février-1^{er} mars 2002, les membres dudit comité arrivaient à la proposition qu'il était important d'adopter une

¹ Pour mémoire, le jour même, 3 médecins, dont l'italien Severino Antinori, déclaraient possible, pour la première fois, le clonage d'un être humain à des fins de reproduction, avant la fin de la même année. Ils ajoutaient être prêts à tenter l'expérimentation dans des laboratoires tenus secrets, abrités par des pays qui n'interdisent pas le clonage humain - quitte à utiliser pour ce faire des bateaux « voguant sur les eaux internationales ».

convention, contre le clonage d'êtres humains à des fins de reproduction, « pour éviter de compromettre l'intégrité de l'espèce humaine, de voir s'installer des pratiques contraires à l'égalité et la dignité reconnues à l'être humain et aux droits de tous les individus, et d'assister à une diffusion inévitabile des résultats scientifiques et préjudiciable aux pays en développement ».

Cependant, et bien que la très grande majorité des pays y fut favorable, la communauté internationale n'est jamais parvenue à instaurer de convention internationale condamnant le clonage humain, ne serait-ce qu'à des fins reproductives.

Ainsi, les Nations Unies abandonneront cette idée de convention au profit d'une déclaration politique, et, le 8 mars 2005, l'Assemblée générale adopta la *Déclaration des Nations Unies sur le clonage d'êtres humains*, mettant ainsi fin à quatre années d'âpres négociations.

Cette déclaration exhorte les États Membres à interdire toutes les formes de clonage d'êtres humains, y compris celui d'embryons humains, à des fins thérapeutiques. Elle invite les États à adopter toutes les mesures voulues pour protéger la vie humaine dans l'application des sciences de la vie. De plus, elle appelle les États, à interdire toutes les formes de clonage humain « dans la mesure où elles seraient incompatibles avec la dignité humaine et la protection de la vie humaine ».

Sur le plan de sa valeur juridique, la Déclaration de 2005 n'est que l'affirmation d'un principe ou d'une norme à atteindre.

Les États ayant voté contre le texte, à savoir la Chine, le Japon, Singapour, la Corée du Sud et le Royaume-Uni, pays qui autorisaient la recherche sur l'embryon, la création de lignées de cellules souches embryonnaires et le clonage pour des raisons de recherche¹, ont immédiatement fait savoir que ce texte n'avait aucune portée effective à leurs yeux.

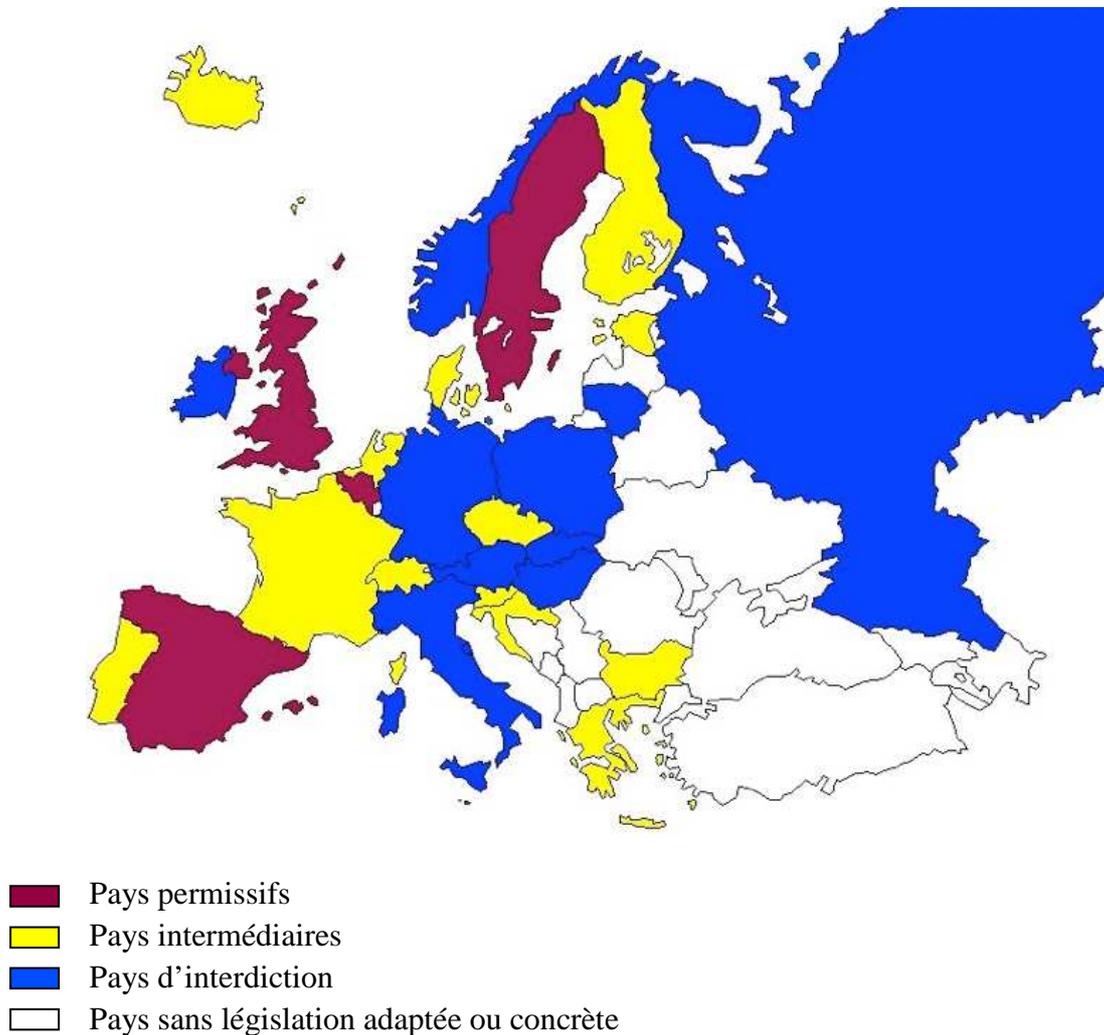
Ainsi, bien qu'elle possède une valeur morale et politique chargée, cette Déclaration ne génère effectivement aucune obligation juridique pour les États. Elle est également non-contraignante dans le cadre du droit international.

3.2.2.3 En Europe, la Convention de biomédecine ou Convention d'Oviedo

Face à la diversité des différentes politiques des États européens (voir figure 26), le Conseil de l'Europe a souhaité proposer des instruments juridiques, dits contraignants, relatifs à la recherche sur l'embryon et au clonage d'êtres humains.

¹ Ce qui n'est plus le cas de la Corée du Sud, depuis le 6 décembre 2008.

Figure 26 : Disparités des politiques nationales européennes en matière de recherche sur cellules souches embryonnaires



Source : Réalisé à partir des textes de lois des pays, reportés dans les références bibliographiques à la section : Textes de loi par pays, avril 2009.

La Convention sur les droits de l'Homme et la biomédecine a ainsi été adoptée le 19 novembre 1996 et a été ouverte à la signature le 4 avril 1997. À ce jour, elle a été signée par 34 Etats et été ratifiée par 22 d'entre eux¹.

L'article 18 de cette Convention traite directement des recherches sur l'embryon :
« Lorsque la recherche sur les embryons *in vitro* est admise par la loi, celle-ci assure une protection adéquate de l'embryon.
La constitution d'embryons humains aux fins de recherche est interdite ».

¹ En signant une Convention, un Etat exprime, en principe, son intention de devenir Partie à la Convention. La signature ne préjuge en aucune manière l'éventuelle suite (ratification ou non) que donnera cet Etat. La ratification entraîne une obligation juridique pour l'Etat ratifiant d'appliquer la Convention.

Pour autant, les Pays-Bas ont déclaré, à l'occasion de leur signature du protocole, qu'ils n'interprétaient le terme « être humain » que comme s'appliquant exclusivement à un être humain qui est né¹.

De fait, on constate paradoxalement, lors d'une mise en comparaison des 2 cartes (figures 26 et 27), qu'il n'existe pas réellement de lien de cause à effet entre la ratification de la Convention d'Oviedo et la mise en place d'une politique d'interdiction en matière des recherches sur cellules souches embryonnaires.

Ainsi, la ratification par l'Espagne de la Convention, le 1^{er} septembre 1999, puis la ratification de son protocole additionnel le 24 janvier 2000, ceci sans émettre la moindre réserve, ne l'ont pas empêchée, le 21 octobre 2003, d'autoriser la recherche à partir d'embryons surnuméraires et la création d'embryons, à visée de recherche, par la technique du clonage.

3.3 - Le cas de la France

Dans la langue chinoise, la France signifie « le pays de la loi ». Dans le cas précis de la recherche sur cellules souches, elle a été le premier pays du monde à voter une loi dès 1994. Communément appelée « loi de bioéthique », ce terme n'est pas toujours apprécié, l'éthique et le droit n'étant pas sur le même plan, et certains préféreraient que l'on parle de « loi de régulation biomédicale ».

Pour autant, et en dépit de son imperfection, elle permet l'affirmation d'un cadre nécessaire et donne au pouvoir exécutif des moyens d'agir.

3.3.1 - Une loi révisable

Depuis le début des années 80, les progrès scientifiques et techniques dans le domaine des sciences de la vie ont soulevé, en France, de réelles questions éthiques, sociales et juridiques. Elles alimentaient déjà un débat public qui suite, en 1983, à la création par décret présidentiel² du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé³ (CCNE), puis, en 1984, à la remise de son premier avis⁴, aboutirent à l'adoption des « lois de bioéthique » de 1994.

¹ Consigné dans une Note Verbale de la Représentation Permanente des Pays-Bas, en date du 29 avril 1998, remise au Secrétaire Général lors de la signature, le 4 mai 1998.

² Décret n° 83-132 du 23 février 1983 portant création d'un Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (JO du 25 février 1983).

³ Le CCNE a été le premier comité national d'éthique au monde. Il « a pour mission de donner des avis sur les problèmes éthiques par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé et de publier des recommandations sur ces sujets. » Article 23, de la loi n° 94-654, du 29 juillet 1994.

⁴ Il en résultait que « L'embryon ou le fœtus doit être reconnu comme une personne humaine potentielle qui est, ou a été vivante et dont le respect s'impose à tous. » CCNE, *Avis sur les prélèvements de tissus d'embryons et de fœtus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques*, rapport n°1, 22 mai 1984

Elles avaient alors pour but d'encadrer le développement du progrès biomédical pour protéger les droits fondamentaux de la personne, et étaient décomposées en 3 lois :

- La loi n° 94-548, du 1^{er} juillet 1994, relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.
- La loi n° 94-653, du 29 juillet 1994, relative au respect du corps humain.
- La loi n° 94-654, du 29 juillet 1994, relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

Cette dernière loi, bien que les lois ont traditionnellement vocation à durer, devait faire l'objet d'une révision, son article 21 ayant prévu un nouvel examen par le Parlement « dans un délai maximal de cinq ans après son entrée en vigueur ».

C'est ainsi qu'un projet de loi a été déposé au Parlement par le Gouvernement le 20 juin 2001. Après trois ans de travaux¹, et saisissement du Conseil constitutionnel², la loi n° 2004-800 relative à la bioéthique a finalement été promulguée le 6 août 2004.

Cinq années plus tard³, nous assistons, en 2009, à la remise en perspective de cette loi, qui devrait être révisée pour le premier semestre 2010.

3.3.1.1 Le processus de révision de la loi, en 2009

Sur des sujets aussi importants et aussi graves que la recherche sur l'embryon, mais également que sur la gestation pour autrui ou les conditions de don d'organes, le gouvernement souhaite se donner les moyens d'une réflexion rigoureuse. En effet, la portée éthique de ces questions implique l'ouverture d'un débat bien préparé et documenté.

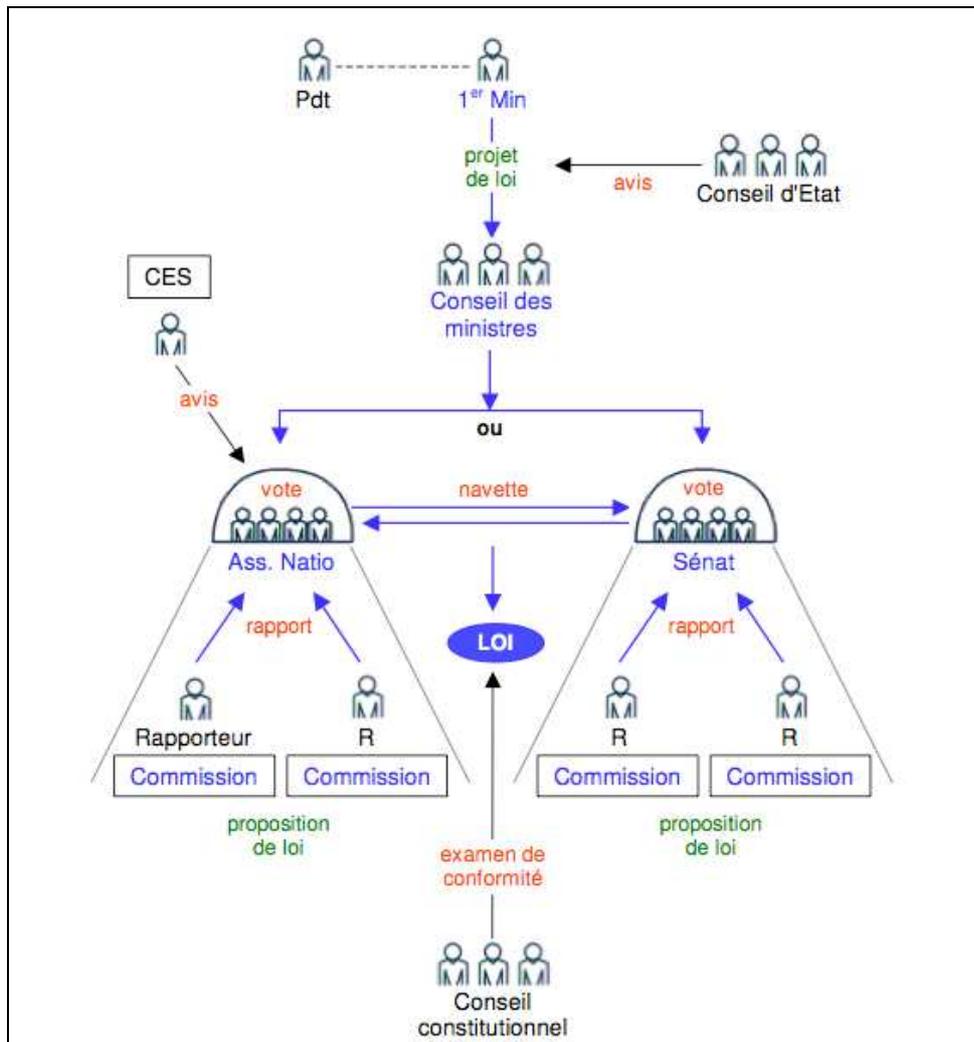
Dans ce dessein, il a été décidé, dès le premier semestre 2008, de consulter différentes institutions.

¹ Adoption le 8 juillet 2004 du projet de loi par le Parlement.

² Le Conseil constitutionnel a été saisi de deux recours (déposés par plus de 60 députés le 9 juillet 2004 et par plus de 60 sénateurs le 12 juillet) qu'il a rejetés dans sa décision rendue le 29 juillet 2004.

³ « La présente loi fera l'objet d'un nouvel examen d'ensemble par le Parlement dans un délai maximum de cinq ans après son entrée en vigueur. » Article 40 de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004, relative à la bioéthique.

Figure 28 : Cartographie des acteurs du processus décisionnel



Source : EGE, 2002

Le 11 février 2008, le Premier ministre François Fillon a ainsi saisi le Conseil d'Etat¹, en vue de la « Réalisation d'une étude préalable au réexamen de la loi relative à la bioéthique »², dont la remise est prévue début 2009.

Le Premier ministre a également demandé au CCNE de remettre, de son côté, un mémoire afin « d'identifier les problèmes philosophiques et les interrogations éthiques que suscite ce rendez-vous, en indiquant les questions qui méritent d'être débattues et en rendant compte de la complexité de ces questions ». Il a ainsi pour vocation de délimiter le contenu et le périmètre de la réflexion. Ce dernier³ a été rendu public le 9 octobre 2008.

¹ Le groupe de travail est présidé par Philippe Bas, Conseiller d'Etat et ancien ministre délégué à la santé.

² Lettre de mission en annexe 4.

³ CCNE, *Questionnement pour les Etats généraux de la bioéthique*, Avis n°105, 9 octobre 2008.

D'autre part, le 6 mai 2008, la ministre chargée de la santé, Roselyne Bachelot-Narquin, a demandé à l'Agence de la biomédecine « d'établir un bilan (...) de l'application de la loi de 2004 » ainsi qu' « une étude comparative de l'encadrement juridique des activités biomédicales dans d'autres pays dont la pratique pourrait éclairer (la) réflexion »¹ du gouvernement français. Le rapport² a été remis le 24 octobre 2008.

Figure 29 : **Les étapes de la révision de la loi**

Février 2007	1 ^{ères} rencontres parlementaires sur la bioéthique : « Quelles révisions de la loi de bioéthique ? ».
Printemps 2008	Le gouvernement passe commande de rapports au Conseil d'Etat, au CCNE, à l'Agence de la biomédecine et les parlementaires se saisissent du questionnement.
Début 2009	L'ensemble des contributions sont rendues publiques.
Premier semestre 2009	États généraux de la bioéthique.
À partir de l'automne 2009	Processus parlementaire d'examen du projet de loi.

Source : Agence de la Biomédecine, 2008

Par ailleurs, et concernant directement l'encadrement législatif des recherches sur cellules souches, les parlementaires se sont également saisis du débat.

Ainsi, répondant à la saisine prévue à l'article 40 de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004, l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) a adopté le rapport des députés Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte sur l'évaluation de l'application de la loi de bioéthique³. Celui-ci a été remis au Sénat le 20 novembre 2008, et à l'Assemblée nationale le 17 décembre 2008.

Aussi, la sénatrice Marie-Thérèse Hermange a établi un rapport d'information, fait au nom de la commission des affaires sociales, sur *le potentiel thérapeutique des cellules souches extraites du sang de cordon ombilical*. Il a été remis au Sénat en novembre 2008.

Enfin, pour minimiser les effets d'un cantonnement de la réflexion à un débat d'experts, et afin d'engager un débat national, le gouvernement a souhaité compléter la consultation de ces institutions par des États généraux de la bioéthique⁴, ouverts le 4 février 2009 par la ministre de la santé, et qui se clôtureront le 23 juin 2009 lors d'un colloque national en présence du président de la République. Ils doivent, selon les vœux de ce dernier, « permettre à toutes les sensibilités de s'exprimer et aux citoyens d'être pleinement associés à l'examen de sujets qui engagent la condition humaine et les valeurs essentielles sur lesquelles est bâtie notre

¹ Lettre de mission en annexe 5.

² Agence de la biomédecine, *Bilan d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004*, Rapport à la Ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, octobre 2008.

³ Claeys A., Vialatte JS., *L'Évaluation de l'application de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique*, rapport n°107 de l'OPECST, 20 novembre 2008.

⁴ Le site internet www.etatsgenerauxdelabioethique.fr, géré par l'Agence de la biomédecine, est ouvert à cette occasion depuis le 16 février 2009.

société ». Pour mener à bien ces États généraux de la bioéthique, leur organisation s'est vue confiée à un comité de pilotage¹, présidé par le député Jean Léonetti.

Un projet de loi sera alors déposé avant la fin de l'année 2009 pour une révision prévue au premier semestre 2010.

3.3.1.2 Les points de révision de la loi, en 2009

D'après la lettre de mission, évoquée plus haut, et adressée au Conseil d'Etat, le gouvernement français semble s'intéresser plus particulièrement à sept points et souhaite ainsi porter explicitement son attention sur :

- Les dispositions encadrant les activités d'assistance à la procréation, en particulier celles de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire, et leur effectivité à prohiber « toute pratique eugénique tendant à l'organisation et à la sélection des personnes ».
- La vérification que la contrariété à l'ordre public des conventions de mères porteuses et la nullité des actes en découlant ne puissent effectivement pas faire l'objet d'aucun tempérament, y compris dans des hypothèses exceptionnelles.
- La possibilité éventuelle d'adapter le principe subordonnant la mise en œuvre de test de paternité à un contrôle préalable du juge civil, ceci compte tenu des pratiques relevées de contournement des règles.
- Le besoin ou non d'introduire dans le code civil des dispositions plus explicites sur le statut du corps humain après la mort.
- La vérification que le régime encadrant les recherches sur les embryons surnuméraires ou sur les cellules souches embryonnaires, institué pour une durée limitée à cinq ans, par la loi du 6 août 2004, ait rempli les objectifs qui lui avaient été fixés.
- La potentialité d'une indemnisation des contraintes liées au don d'organes ou d'ovocytes, et la définition d'un cadre légal pour l'autoconservation des éléments et produits du corps humain, ceci sans enfreindre le principe de non patrimonialité de ces éléments.
- La direction à prendre dans une analyse juridique, au regard du principe interdisant la conception ou la constitution d'embryons humains aux fins de recherche, concernant la constitution de lignée de cellules souches embryonnaires par transfert nucléaire².

Les trois derniers points sont directement liés aux recherches sur cellules souches embryonnaires, le premier d'entre eux étant le principe même, autorisant, en France, de mener

¹ Les Etats généraux de la bioéthique avaient initialement été confiés à l'Agence de la Biomédecine avant de finalement « préférer en confier l'organisation à un comité de pilotage, présidé par une haute personnalité ». Lettre de mission de la ministre de la santé du 6 mai 2008 (annexe 5).

² Le transfert nucléaire est un autre terme, de plus en plus utilisé, pour signifier « clonage ».

des recherches sur cellules souches embryonnaires ; le second étant celui, au Royaume-Uni, ayant conduit à la légalisation de l'utilisation d'ovocytes rémunérés, pour des fins de recherche ou de constitutions d'embryons pour la recherche ; et le dernier, proposant une réflexion éventuelle sur l'autorisation du clonage, et donc de la conception d'embryon, pour des fins de recherche (le clonage pour des fins reproductives étant bannis partout dans le monde).

3.3.2 - Le contenu de la loi, concernant les cellules souches humaines

Bien qu'historiquement en tête de file des pays ayant mis en place une politique de bioéthique interdisant la recherche sur les embryons humains¹, et malgré l'inscription réitérée dans sa loi de 2004 : « la recherche sur l'embryon humain est interdite »², la France réussit ce tour de passe-passe de se classer aujourd'hui dans les pays de politique intermédiaire.

Ce sophisme politico juridique entraîne ces quelques questions : Que s'est-il passé entre 1994 et 2004 pour voir la France changer de catégorie politique ? Comment les textes de loi ont-ils concrètement évolué ? Quelles modifications juridiques sont réellement envisageables pour 2010 ?

3.3.2.1 Comparaison des lois de 1994 et de 2004

En 1994, concernant les recherches éventuelles sur l'embryon, la loi avait été très claire, et inscrivait dans son article 8, repris dans le livre II du code de la santé publique³ :

« Un embryon ne peut être conçu *in vitro* que dans le cadre et selon les finalités d'une assistance médicale à la procréation.

Un embryon humain ne peut être conçu ni utilisé à des fins commerciales ou industrielles.

La conception *in vitro* d'embryons humains à des fins d'étude, de recherche ou d'expérimentation est interdite.

Toute expérimentation sur l'embryon est interdite.

À titre exceptionnel, l'homme et la femme formant le couple peuvent accepter que soient menées des études sur leurs embryons. Leur décision est exprimée par écrit.

Ces études doivent avoir une finalité médicale et ne peuvent porter atteinte à l'embryon. »

Elle ajoutait, dans son article 18, et par ce fait aux articles L. 152-17 et L. 152-18 du code de la santé publique :

« Comme il est dit à l'article 511-19 du code pénal, le fait de procéder à une étude ou une expérimentation sur l'embryon en violation des dispositions de l'article L. 152-8 du présent code est puni de sept ans d'emprisonnement et de 700 000 F d'amende.

¹ « Toute expérimentation sur l'embryon est interdite ». Article 8 de la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, et reproduit de 1994 à 2004, à l'article L.152-8 du code de la santé publique.

² Article 25 de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 depuis cette même année à l'article L.2151-5 du code de la santé publique.

³ Articles L. 152-4, L. 152-7 et L. 152-8 du code de la santé publique.

Comme il est dit à l'article 511-18 du code pénal, le fait de procéder à la conception *in vitro* d'embryons humains à des fins de recherche ou d'expérimentation est puni de sept ans d'emprisonnement et de 700 000 F d'amende. »

À propos des dons d'ovocytes, la rétribution financière était clairement punie par la loi, puisque le fait d'obtenir des gamètes¹ contre paiement était « puni de cinq ans d'emprisonnement et de 500 000 F d'amende »².

En 2004, Les dispositions nouvelles de la loi ont modifié, comme cela avait déjà été le cas en 1994, le code de la santé publique, mais pour la première fois : le code civil, le code de la propriété intellectuelle et le code pénal. Elles encadrent, à la suite des premières lois de bioéthique, les pratiques et techniques médicales en matière de reproduction, de génétique et de don d'organes.

Cependant, bien qu'elle précise, dans son article 12, le cadre de loi concernant les cellules hématopoïétiques ou cellules souches du sang, la loi devient plus ambiguë en matière d'interdiction des recherches sur cellules souches embryonnaires.

En effet, après avoir rappelé, à l'article 24³, qu' « un embryon ne peut être conçu *in vitro* que dans le cadre et selon les objectifs d'une assistance médicale à la procréation » et qu' « il ne peut être conçu avec des gamètes ne provenant pas d'un au moins des membres du couple », il est ajouté immédiatement :

« Compte tenu de l'état des techniques médicales, les membres du couple peuvent consentir par écrit à ce que soit tentée la fécondation d'un nombre d'ovocytes pouvant rendre nécessaire la conservation d'embryons, dans l'intention de réaliser ultérieurement leur projet parental. Une information détaillée est remise aux membres du couple sur les possibilités de devenir de leurs embryons conservés qui ne feraient plus l'objet d'un projet parental. Les membres du couple peuvent consentir par écrit à ce que les embryons, non susceptibles d'être transférés ou conservés, fassent l'objet d'une recherche (...) ».

Il est donc ici question de travaux de recherche sur l'embryon.

À l'article 25, insérant ainsi un titre V, intitulé : « Recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires », dans le livre I^{er} de la deuxième partie du code de la santé publique⁴, est pourtant rappelé, dans la lignée de l'esprit de la loi de 1994 :

« La recherche sur l'embryon humain est interdite ».

Pourtant, dans ce même article, « à titre exceptionnel », et par dérogation à l'interdiction de principe, les recherches sur l'embryon humain sont néanmoins déclarées être autorisées lorsque plusieurs conditions sont réunies :

¹ « Le don de gamètes consiste en l'apport par un tiers de spermatozoïdes ou d'ovocytes en vue d'une assistance médicale à la procréation. ». Article 10 n° 94-654 du 29 juillet 1994 et L. 673-1 du code de la santé publique.

² Article 17 n° 94-654 du 29 juillet 1994 et L. 675-10 du code de la santé publique.

³ Et par ce fait à l'article L. 2141-3 du code de la santé publique.

⁴ Article L. 2151-5 du code de la santé publique.

- « Pour une période limitée à cinq ans à compter de la publication du décret en Conseil d'Etat » qui fixe les conditions d'autorisation et de mise en œuvre de ce régime.
- Dans le cas où elles « sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs » et qui ne peuvent « être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques ».
- Ce système ne concerne que « les embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation qui ne font plus l'objet d'un projet parental ».
- Le consentement écrit et préalable du couple (ou du membre survivant) est obligatoire et doit être confirmé à l'issue d'un délai de réflexion de 3 mois. Il est révocable à tout moment et sans motif.
- « Les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent être transférés à des fins de gestation ».
- Le protocole de la recherche doit être autorisé par l'Agence de la biomédecine, créée par cette même loi du 6 août 2004, qui statue en fonction de la pertinence scientifique du projet, de ses conditions de mise en œuvre au regard des principes éthiques et de son intérêt pour la santé publique. La décision est transmise aux Ministres chargés de la santé et de la recherche qui peuvent s'opposer à la recherche si certains critères ne sont pas remplis.
- La décision portant autorisation de la recherche peut être suspendue ou retirée par l'Agence dans certains cas. En cas de refus d'une autorisation, les ministres de la santé et de la recherche peuvent demander à l'Agence de réexaminer la demande.

D'autre part, les embryons qui font l'objet d'une recherche peuvent être importés et exportés¹ sous réserve d'une autorisation préalable de l'Agence de la biomédecine.

À noter que l'Agence de la biomédecine², de composition majoritairement scientifique, est définie, par la loi étudiée, comme un « établissement public administratif de l'Etat, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé » et compétente dans « les domaines de la greffe, de la reproduction, de l'embryologie et de la génétique humaines ».

Cette nouvelle institution, officiellement lancée³ le 10 mai 2005, s'est substituée, dans toutes ses fonctions, à l'Établissement français des greffes (EFG), et donc en matière de prélèvements et de greffe d'organes, de tissus et de cellules. Dans le même temps, elle a élargi ses responsabilités aux domaines de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines.

¹ Cette mesure fut le premier décret pris en application de la loi de 2004. Parut le 30 septembre 2004 au Journal Officiel, sous le n° 2004-1024, il précise les conditions d'importation des cellules souches embryonnaires humaines à des fins de recherche, ainsi que les protocoles d'études et de recherche et le mode de conservation de ces cellules.

² Article 2 de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004. Toutes les mentions reproduites entre guillemets dans ce paragraphe sont issues de ce même article de loi.

³ Décret n°2005-420 du 4 mai 2005 relatif à l'Agence de la Biomédecine et modifiant le code de la santé publique.

Elle a notamment pour mission de « promouvoir le don d'organes, de tissus et de cellules du corps humain, ainsi que le don de gamètes ».

Elle peut être saisie, dans des conditions fixées par décret, par des associations de malades et d'usagers du système de santé, et doit établir chaque année un rapport d'activité, comportant une « analyse des autorisations et agréments accordés » ainsi qu' « une évaluation de l'état d'avancement des recherches sur l'embryon et les cellules souches », qu'elle adresse au Parlement, au Gouvernement et au CCNE.

Pour revenir aux dispositions concernant les possibilités de manipulation des embryons humains, les nouvelles dispositions du code¹ prévoient une interdiction du clonage, que ce soit à des fins reproductives, de recherches, commerciales ou thérapeutiques.

Des mesures de sanction sont prévues à cet effet aux chapitres 28 et 32 de la loi de 2004, ainsi que de la même manière aux articles 214-2, 511-1, 511-17 et 511-18 du code pénal et à l'article L. 2163-2 du code de la santé publique :

« Le fait de procéder à une intervention ayant pour but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante ou décédée est puni de trente ans de réclusion criminelle et de 7 500 000 euros d'amende.

Est puni de dix ans d'emprisonnement et de 150 000 euros d'amende le fait de se prêter à un prélèvement de cellules ou de gamètes, dans le but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne, vivante ou décédée.

Le fait de procéder à la conception *in vitro* ou à la constitution par clonage d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales est puni de sept ans d'emprisonnement et de 100 000 euros d'amende.

Le fait de procéder à la conception *in vitro* ou à la constitution par clonage d'embryons humains à des fins de recherche est puni de sept ans d'emprisonnement et de 100 000 euros d'amende.

Le fait de procéder à la constitution par clonage d'embryons humains à des fins thérapeutiques est puni de sept ans d'emprisonnement et de 100 000 euros d'amende ».

Enfin, suite à cette loi du 6 août 2004, le décret nécessaire à l'autorisation légale des recherches sur l'embryon a été publié au Journal Officielle 7 février 2006. Il est connu comme étant le décret n° 2006-121 du 6 février 2006 relatif à la recherche sur l'embryon et sur les cellules embryonnaires et organise les modalités et conditions de demandes d'autorisations pour ces recherches, auprès de l'Agence de Biomédecine. Les dispositions exceptionnelles dont il fait état sont valables jusqu'au 7 février 2011.

La publication de ce décret a mis un terme à une période transitoire au cours de laquelle 40 autorisations de recherches à partir d'embryons avaient été délivrées par un comité *ad hoc* mis en place dans l'attente de l'organisation de l'Agence de biomédecine.

¹ Articles 16-4 (troisième alinéa), L. 2151-2, L. 2151-3 et L. 2151-4 du code de la santé publique.

Depuis, 45 autorisations supplémentaires ont été délivrées.

La totalité des projets¹ est portée par 28 chercheurs², 4 travaillant dans des sociétés de biotechnologies, les 24 autres dans des structures académiques, principalement l'INSERM³.

Sur les 28 laboratoires engagés, 3 mènent directement leurs recherches sur l'embryon, les 25 autres travaillant à partir de lignées de cellules souches embryonnaires. Parmi eux, 4 développent des nouvelles lignées à partir d'embryons surnuméraires issus d'une collaboration avec les centres de procréation médicalement assistée de Montpellier, Strasbourg, Clamart et Lyon, les 21 autres utilisent des lignées de cellules souches embryonnaires importées des Etats-Unis, de Suède et de Belgique.

3.3.2.2 La loi de 2010

Avant la loi de 2004, la France avait toujours été reconnue pour sa prise en compte de considérations éthiques, dans la mise en place de ses protocoles, directives, instances, requêtes et enfin lois, pour l'encadrement des recherches scientifiques.

Aujourd'hui et concernant les recherches sur cellules souches embryonnaires humaines, la question se pose concrètement de maintenir la dérogation exceptionnelle, initialement prévue pour une durée de cinq ans, ou de mettre fin aux dispositions du décret régulant ces recherches jusqu'au 7 février 2011.

En tout état de cause, aux vues de la consonance provisoire que devait avoir ce décret, et des excellents résultats de la recherche sur cellules souches adultes et de sang de cordon, sans qu'aucune avancée n'ait été conclue à partir de celles issues de l'embryon, il ne paraît plus « utile » de poursuivre ce « test » d'autorisation, faisant par ailleurs obstacle à l'interdiction de principe énoncée dans notre loi.

De plus, en dehors du fait que ce décret s'auto-annule de lui-même, étant ordonné « pour une période limitée à cinq ans »⁴, il semble, à prise de connaissance des derniers résultats de la recherche scientifique, qu'il n'ait en outre, plus réellement la possibilité de légaliser les recherches sur cellules souches embryonnaires humaines, celles-ci pouvant être autorisées, selon la formulation même du décret, dans le cas où elles « sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs », qui ne peuvent « être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable ».

Ne pouvant présumer des prouesses et infinies possibilités de la recherche scientifique, il serait bien difficile de conclure de l'improbabilité de « permettre des progrès thérapeutiques majeurs » à partir de cellules souches embryonnaires.

Néanmoins, avec plus de dix ans de pratiques dans ce domaine, les dernières péroraisons des

¹ Dont 43 sont effectivement en cours.

² Certains porteurs de projet ont plusieurs autorisations de recherche, pour des projets menés en parallèle dans leur laboratoire. C'est le cas de 5 chercheurs, et particulièrement de 2 laboratoires qui ont 8 et 4 projets parallèles, chacun ayant fait l'objet d'une autorisation spécifique.

Bilan d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004, Agence de la biomédecine, Rapport à la Ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, octobre 2008.

³ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

⁴ À partir de 2011, sauf intervention du législateur, aucune recherche sur l'embryon ne sera donc plus possible.

experts rapportent leur grande potentialité à développer des « tumeurs malignes très agressives »¹, mais surtout l'inaboutissement thérapeutique d'aucun résultat de leurs expériences.

D'autre part, les récents succès de la reprogrammation des cellules souches adultes en cellules souches pluripotentes induites permettent, au-delà de l'avantage de la compatibilité naturelle qu'elles possèdent dans le cas où elles proviennent directement du patient à traiter, la multiplication et la redifférenciation des cellules sans avoir recours à l'embryon. Le premier médicament produit à partir de ces cellules² confirme que les recherches peuvent, sans la moindre ambiguïté, « être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable », si ce n'est supérieure, à celle des cellules souches embryonnaires humaines.

Concernant la « direction à prendre »³ aux sujets de la conception d'embryons humains pour la recherche et de la constitution de lignées de cellules souches embryonnaires par clonage, il apparaît que la recherche scientifique, ayant trouvé des méthodes qualitativement supérieures et juridiquement plus cohérentes, n'ait aujourd'hui pas un réel besoin de ces manipulations non éthique. En effet, si les iPS révèlent des potentiels au moins équivalents à ceux des cellules souches embryonnaires, il n'est aucunement plus question d'avoir recours à de nouveaux embryons, leur conception pour des fins de recherche n'étant *in extenso* plus d'actualité.

Pour autant, le débat ne semble pas clos.

En effet, depuis le moratoire autorisant les recherches exceptionnelles sur cellules souches embryonnaires pour une période de cinq ans, plusieurs rapports, avis et propositions de loi ont été rédigés afin d'encourager les recherches à partir de l'embryon.

Le 25 mai 2005, Roger-Gérard Schwartzenberg, alors député PRG⁴ du Val-de-Marne et ancien ministre de la Recherche, déposait à l'Assemblée Nationale, une proposition de loi⁵ visant à autoriser les recherches sur le clonage thérapeutique, ceci dans le but d'abroger les dispositions de l'article 25⁶ de la loi de bioéthique du 6 août 2004.

Le 11 juillet 2005, le sénateur François Autain⁷ et plusieurs de ses collègues, déposaient au Sénat, le texte⁸ n° 471, tendant à autoriser la recherche sur des embryons humains clonés à des fins scientifiques ou thérapeutiques.

Ces propositions s'appuyaient sur les déclarations, qui se sont par la suite avérées

¹ Fagniez, PL., *Cellules souches et choix éthiques*, rapport au Premier ministre, Paris, Ministère de la santé et des solidarités, juillet 2006.

² Le médicament Osteocel® distribué par NuVasive.

³ Lettre de mission du Premier ministre au Conseil d'Etat (annexe 4)

⁴ Sigle du Parti radical de Gauche.

⁵ Proposition de loi n°2346, du 25 mai 2005, visant à autoriser les recherches sur le clonage thérapeutique.

⁶ « Est également interdite toute constitution par clonage d'un embryon humain à des fins thérapeutiques »

⁷ Sénateur de la Loire-Atlantique, rattaché au Groupe Communiste Républicain et Citoyen (GRC) et à celui des Sénateurs du Parti de Gauche.

⁸ Proposition de loi présentée au Sénat le 22 juillet 2005, sous le n°471, tendant à autoriser la recherche sur des embryons humains clonés et à des fins scientifiques ou thérapeutiques.

mensongères¹, de réussite de création d'embryons par clonage, par une équipe sud-coréenne, et étaient emmenées et soutenues par des « personnalités scientifiques »².

Les textes présentaient alors tous deux, qu'il était « indispensable de faire évoluer aujourd'hui la législation », car « chacun doit pouvoir dépasser ses convictions philosophiques ou religieuses pour prendre en considération l'intérêt des malades et de leur famille et pour ne pas marginaliser la recherche française ». Ils ajoutaient par ailleurs, en accord avec les termes d'une pétition proposée par les « personnalités scientifiques » que « les recherches sur l'embryon cloné sont devenues une urgence éthique, autant médicale que scientifique ».

Aucune de ces deux propositions de loi n'eut de suite.

En juillet 2006, le rapport *Cellules souches et choix éthiques*, du député Pierre-Louis Fagniez, répondant à la demande du Premier ministre Dominique de Villepin de « dresser (à leur propos) un état des lieux des nouvelles technologies disponibles et de leur potentiel », lui était remis.

En conclusion, le rapport recommandait³ de « passer d'un régime dérogatoire à un régime d'autorisation des recherches sur cellules souches embryonnaires », « d'alléger les procédures concernant les cellules souches embryonnaires importées », de « modifier la terminologie » en substituant au terme « clonage thérapeutique », les expressions « clonage non reproductif » ou « transfert nucléaire somatique », et préconisait enfin d' « autoriser le transfert nucléaire ».

Plus récemment, et postérieurement aux découvertes des scientifiques Yamanaka et Thomson, consistant en la création de cellules iPS permettant, grâce à leur pluripotentialité, de ne pas nécessiter d'embryons pour la recherche, les premiers rapports ayant directement affaire aux exigences du processus de révision de la loi française de bioéthique pour 2010, ont, pour la plupart, été publiés.

Le 9 octobre 2008, le CCNE a ainsi rendu public son avis quant au *Questionnement pour les Etats généraux de la bioéthique*, demandé par le Premier ministre François Fillon.

Le rapport souligne l'importance d'une loi en bioéthique, mais rappelle toutefois que « la loi n'est pas suffisante à réguler le domaine de la bioéthique » et qu'il ne faut pas tomber dans « l'illusion que le vote d'une loi est suffisant pour régler un problème », la loi étant « relativisée par la facilité des déplacements en Europe ». En outre il précise que cette même loi « ne saurait dispenser d'aller constamment plus avant dans la réflexion éthique ».

Il s'interroge également sur la réelle nécessité de faire de cette loi, ayant « vocation à faire œuvre », une loi dont la « date de péremption » est déjà annoncée. Il demande qu'un choix soit fait entre une « loi-cadre », qui serait provisoire, et une loi détaillée ayant vocation à la

¹ Après avoir réussi le clonage d'une vache en 1999, puis celui d'un lévrier afghan en 2005, le professeur Hwang Woo-Suk avait annoncé, dans un article publié dans la revue Science de mai 2005, avoir obtenu onze lignées de cellules souches embryonnaires à partir de cellules humaines. Cependant, le doute s'était rapidement installé sur la véracité de cette révélation, et l'université de Séoul avait chargé un comité d'experts, d'étudier les travaux et les expériences du professeur. Rendues publiques le 29 décembre 2005, les conclusions étaient sans appel et déclaraient : « Nous avons découvert que Hwang et son équipe n'ont aucune donnée scientifique pour prouver qu'ils ont bien produit des lignées de cellules souches correspondant spécifiquement à l'ADN d'une personne ». Depuis, les connaissances scientifiques n'ont pas évolué, les études n'ont pas abouti et aucun clone embryonnaire humain n'a jamais été créé.

² Nommés dans la proposition de loi comme étant Axel Kahn, Jean Dausset et François Jacob (tous 2 prix Nobel de médecine).

³ Recommandations n° 4, 6, 7 et 9, pages 158 et 159 du rapport.

permanence.

Concernant le fond même de la loi et la question des recherches sur l'embryon, le rapport signale le risque qu'une « autorisation conduise, sur un plan symbolique, à conférer à l'embryon un statut de chose », insistant par le fait que notre loi ne lui a jamais donné le moindre statut juridique. Ceci dit, il note que « quelles que soient les convictions des uns et des autres quant au statut ontologique de l'embryon humain, il est difficile de nier, précisément, son caractère *humain*¹, à défaut de quoi la science s'intéresserait différemment à lui ».

L'avis conclut avec cette interrogation : « la loi de bioéthique doit-elle (finalement) refléter l'évolution de la culture collective et rendre compte des pratiques (permissives) observées, ou au contraire savoir s'en distancer pour (mieux) maintenir certains principes fondateurs ou fédérateurs, comme références ? ».

Quelques jours plus tard, le 24 octobre 2008, l'Agence de la biomédecine, responsable en France du bon fonctionnement des pratiques de recherche sur cellules souches embryonnaires, remettait son bilan à la ministre de la santé, Roselyne Bachelot-Narquin.

De fait, celui-ci mène une large réflexion sur la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines et, tout en reconnaissant « qu'aucun essai clinique utilisant des cellules issues de cellules souches embryonnaires n'a pour l'instant été initié »² nulle part dans le monde, « se prononce (néanmoins) en faveur de la levée de l'interdiction de ces recherches, sous réserve du maintien de l'encadrement rigoureux dont elles sont l'objet »³.

Le rapport soumet par ailleurs quelques pistes de « réflexions sur des évolutions possibles des autres dispositions de la loi concernant la recherche ».

Il propose notamment la création de « Centres de Ressources Biologiques » permettant de « centraliser les embryons ». « Ces structures seraient alors en charge de conserver des embryons donnés à la recherche, ce qui permettrait à la fois aux Agences Médicales à la Procréation⁴ de ne plus avoir la charge de la gestion administrative de ces embryons, et de faciliter l'accès aux embryons donnés à des équipes de recherche »⁵.

Également, le rapport conseille de simplifier la procédure concernant l'importation des lignées de cellules souches embryonnaires et préconise que l'« on pourrait imaginer la mise en place d'un dispositif d'autorisation allégé »⁶.

Enfin, il soulève la possibilité d'« abolir l'interdiction systématique d'implanter des embryons soumis aux « recherches », afin « par exemple, de prendre en compte les difficultés d'évaluer,

¹ En italique dans le texte, faisant référence par une note à l'Avis n°8 du CCNE relatif « aux recherches et utilisations des embryons humains *in vitro* », du 15 décembre 1986, précisant : « l'embryon humain dès la fécondation appartient à l'ordre de l'être et non de l'avoir, de la personne et non de la chose ou de l'animal. Il devrait être éthiquement considéré comme un sujet en puissance, comme une altérité dont on ne saurait disposer sans limite et dont la dignité assigne des bornes au pouvoir ou à la maîtrise d'autrui. (...) il s'agit de prendre en considération, non seulement les significations anthropologiques, culturelles et éthiques du début de la vie humaine, mais aussi les conséquences ou les bouleversements que certaines pratiques ou recherches pourraient entraîner sur l'ensemble des représentations de la personne humaine ».

² Agence de la biomédecine, *Bilan d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004*, Rapport à la Ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, page 71, octobre 2008.

³ Agence de la biomédecine, *Bilan d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004, Les points clés*, octobre 2008.

⁴ Aujourd'hui, la possibilité de conserver des embryons pour la recherche n'est autorisée qu'aux Agences Médicales à la Procréation étant en relation avec un projet de recherche autorisé par l'Agence de la Biomédecine.

⁵ *Bilan d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004*, page 73.

⁶ *Ibid.*, page 73.

en particulier en termes de sécurité, de fiabilité, voire d'efficacité, d'éventuelles nouvelles techniques en Agence Médicale à la Procréation ». Le « transfert embryonnaire » serait alors « considéré comme un domaine de la recherche clinique » et « soumis au régime des recherches biomédicales ». Le rapport conclut à propos de cette dernière théorie que « ce serait sans doute une avancée simplificatrice »¹.

Enfin, le 20 novembre 2008, l'OPECST déposait au Sénat son rapport sur *L'Evaluation de l'application de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique*, rédigé par les députés Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte. Ce même rapport était déposé à l'Assemblée Nationale le 17 décembre 2008.

Celui-ci relève dans un premier temps « l'absence de personnalité juridique » de l'embryon et précise que « l'embryon n'a pas d'existence juridique autonome ». Il conclut néanmoins ce débat par l'affirmation suivante : « les rapporteurs estiment que le statut de l'embryon tel qu'il apparaît dans la législation n'a pas à être modifié »².

Enfin, il rapporte que « la levée du moratoire prévu dans la loi actuelle, sur la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines est l'un des enjeux majeurs de la révision de la loi » et recommande, s'appuyant sur les auditions menées auprès de personnalités scientifiques, que « la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines doit être autorisée et encadrée »³.

Le rapport du Conseil d'Etat n'avait pas été remis à l'heure de la publication de cette thèse.

Nous observons de nombreuses divergences de points de vue, de rapports, de conseils et de lois. Tous ont leur justification, leurs raisons et leurs buts. Tous souhaitent créer, justifier et utiliser la loi qui les intéressent pour l'autorisation, ou non, des recherches sur cellules souches humaines, en particulier celles sur cellules embryonnaires.

Dès lors, et afin de réunifier ces positions et de ne plus être accablé par les différents paramètres que représentent les mœurs, les coutumes, les religions et l'histoire, il apparaît nécessaire de revenir à une observation réaliste et concrète de la nature de l'embryon, puisque le problème développé est la définition de son statut, et de mener alors une vraie réflexion éthique, à la source d'une application pratique.

¹ *Ibid.*, page 48.

² Claeys A., Vialatte JS., *L'Evaluation de l'application de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique*, rapport n°107 de l'OPECST, 20 novembre 2008, page 183.

³ *Ibid.*, page 193.

Quatrième partie

Vers une politique intégrée de développement durable

4.1 - La Bioéthique ou la nécessité d'une éthique en Biomédecine

Dans un contexte de recherche scientifique accélérée par la maîtrise de techniques toujours plus efficaces et plus performantes, dans une société d'internationalisation des connaissances, des compétences, du développement, de la concurrence et des marchés, le tout inscrit dans des politiques gouvernementales limitées à leur seul Etat, il devient urgent de retrouver une réflexion éthique. En effet, comme le soulignait déjà l'UNESCO en 2002, « les progrès de la biotechnologie et de la biogénétique ont attiré l'attention de la presse et des responsables politiques à un niveau élevé, mais ils ont également déclenché des préoccupations et des craintes, face à des progrès échappant à tout contrôle qui risquent d'entraîner l'humanité en terrain inconnu »¹. Ainsi, l'éthique à développer n'est pas seulement inscrite dans un lieu, mais doit aussi devenir une éthique et une vision d'anticipation, dont la base est « une certaine capacité d'identification aux générations futures »². La problématique apparaît alors en ces termes : Comment répondre à l'exigence de construire sur le long terme, au-delà de l'urgence du moment ?

Cette importance de la visée et de l'inscription dans le temps devrait être, il est vrai, particulièrement le souci des politiques. Cependant, dans la mesure où elle porte sur le sens, cette interrogation n'est-elle pas tout autant sujet à un débat personnel ? N'est-elle pas susceptible de conduire à une prise de responsabilité de la part de chaque organisation, de chaque citoyen engagé ?

Le chercheur français Jacques Testart³ déclarait au sujet des nouvelles recherches biologiques et du clonage à finalité thérapeutique : « les scientifiques demeurent divisés sur les conséquences de leurs recherches. C'est en réalité aux gouvernements, aux élus et à l'ensemble de la société de décider du bien-fondé de ces technologies nouvelles »⁴. Par ailleurs, et afin de préciser l'enjeu d'une réflexion éthique, Bernard Beigner⁵, le 13 mars 2009 dans un colloque à ce propos⁶, rappelait que « le droit ne peut définitivement pas se fonder sur lui-même, pas plus que la science ne peut se fonder sur elle-même ». Et Jacques Testart d'ajouter : « Je pense qu'il faut aussi une réflexion éthique et des règles, non seulement sur le plan national mais international, car les problèmes sont les mêmes partout et il est très facile pour un chercheur de continuer ailleurs les recherches interdites dans son pays »⁷.

¹ Comité préparatoire du Sommet mondial pour le développement durable (SMDD), *Promouvoir la durabilité à l'échelle mondiale : position et propositions de l'UNESCO*, 3^{ème} session, New York, 23 pages, 25 Mars 2002.

² Dherse JL., Minguet H., *L'Éthique ou le Chaos ?*, Petite Renaissance, page 48, février 2007.

³ Biologiste de la procréation naturelle et artificielle dans l'espèce humaine, à l'origine du premier bébé éprouvette français en 1982, directeur de recherche honoraire à l'Inserm jusqu'en 2007, Jacques Testart avait décidé, dès l'automne 1986 et pour le reste de sa carrière, de ne plus s'impliquer dans les recherches concernant la sélection des embryons, ceci pour des questions de « cohérence avec soi-même ».

⁴ Testart J., *Les dessous du clone*, le monde diplomatique, avril 2003.

⁵ Bernard Beigner est Doyen de la faculté de Droit et Sciences Politiques de Toulouse.

⁶ *Les sciences de la vie sont-elles porteuses de leur propre éthique*, Colloque du département de recherche « éthique biomédicale » du Collège des Bernardins, Paris, 13 et 14 mars 2009.

⁷ Lenoir F., *Le temps de la responsabilité, Entretiens sur l'éthique*, Fayard, page 73, décembre 1990.

Ainsi, le mot est lâché, et bien que nécessaires, ni le droit, ni les lois, pas plus que les scientifiques eux-mêmes, aux prises avec toutes les possibilités de recherches pouvant actuellement dépasser bon nombre de paradigmes, ne sont vraiment en mesure de justifier d'un comportement ou d'une autorisation de pratiques qualifiées d'éthique.

Or, la recherche sur cellules souches embryonnaires ayant lieu, non seulement sur du matériel biologique, mais surtout à partir d'embryons humains, nécessite, de fait, une concertation éthique et citoyenne, chacun d'entre eux étant, et nous ne pourrions le contredire d'un point de vue scientifique, un être particulier en devenir, l'incarnation du patrimoine de l'humanité.

Mais qu'entend-on exactement par éthique ? Qui plus est, qu'est-ce qu'une éthique en Biomédecine ?

Enfin, en quoi le fait d'effectuer un travail à partir d'embryons humains est-il réellement un problème éthique, quand ce même travail est ordonné à la guérison potentielle de tout un pan de l'humanité ?

4.1.1 - Avoir une « éthique »

Le mot « éthique » est une occurrence que l'on emploie souvent, sous cette forme, mais aussi selon sa consonance latine, à savoir en la dénomination de « morale ». D'aucun serait enclin à affirmer que l'on en parle fréquemment, ces derniers temps, parce que l'on en manque. Cette théorie est probable, mais pas seulement.

En effet, on remarque que la définition même de ce terme et de son application sont en train d'évoluer. De tout temps, l'éthique avait comme sens de faire partie du commerce direct de l'homme avec l'homme, y compris avec soi-même ; ainsi toute éthique traditionnelle était anthropocentrique. À ce sujet, le philosophe Hans Jonas précise que « l'éthique avait affaire à l'ici et au maintenant, aux occasions telles qu'elles se présentaient entre les hommes, aux situations répétitives et typiques de la vie privée et publique. L'homme bon était celui qui répondait à ces occasions en vertu et sagesse, qui en cultivait la faculté en lui-même et qui par ailleurs se résignait à l'inconnu »¹. Ainsi, plutôt que de deviner vainement les conséquences tardives, relevant d'un destin ignoré, l'éthique se concentrait sur la qualité morale de l'acte momentané, dans lequel l'homme respectait le bien du prochain qui traversait ou partageait, son existence. De cette manière, personne n'était tenu responsable pour les effets ultérieurs non voulus d'un acte bien intentionné, bien réfléchi, et bien exécuté. « Le bras court du pouvoir humain n'exigeait pas le bras long du savoir prédictif »², particulièrement parce que le bien humain, connu en son universalité, était le même pour tous les temps, sa réalisation ou sa transgression avait lieu de tout temps, et son lieu complet était toujours le présent.

En ce sens, l'éthique traditionnelle, ou la morale, était l'application d'une philosophie pratique, autrement dit : la science du bien à faire.

Plus explicitement, elle était cette connaissance et cette recherche du bien à faire et du mal à éviter, la science des actes qui « me » font du bien, qui font du bien à l'homme que je suis, et par extension à l'homme que je rencontre.

¹ Jonas H., *Le principe responsabilité*, Flammarion, page 28, édition d'avril 2008.

² *Ibid.*, page 30.

Aujourd'hui, la définition de l'éthique n'est pas réellement différente. Cependant, suite à certains développements du pouvoir humain, notamment dans la recherche scientifique, mais également dans la maîtrise de nouvelles techniques, l'essence même de l'agir chez l'homme s'est transformée, modifiant, de fait, la portée de l'éthique. En d'autres termes, l'extension de la nature de l'agir humain, ceci au sens radical aux vues des possibilités techniques de l'homme moderne, a matériellement élargi le domaine des cas auxquels il faut appliquer les règles de bonne conduite, entraînant une dimension inédite de la signification de l'éthique.

Ainsi, le champ des possibilités d'actions techniques de l'homme ayant considérablement évolué, l'éthique, initiée par « le faire » de l'individu, ne consiste plus seulement à chercher le bien humain, mais également celui de tout ce qui est au-delà de l'homme et de sa dimension propre.

Désormais, et du fait de l'expansion des capacités et compétences techniques de l'homme, la morale devient la science des actes bons, la science de ces actes que je ne serai pas amené à regretter un jour, et qui n'entraîneront pas de conséquences néfastes dans le long terme.

4.1.2 - Avoir un comportement éthique en biomédecine

On constate, avec Hans Jonas, que « l'homme est maintenant de plus en plus le producteur de ce qu'il a produit et le faiseur de ce qu'il sait faire, et plus encore le préparateur de ce qu'il sera bientôt capable de faire »¹. Le philosophe entend que c'est l'avenir indéterminé, bien plus certainement que l'espace contemporain de l'action posée, qui fournit l'horizon pertinent de l'éthique de l'homme. En effet, si la sphère de la production et de la technique ont investi l'espace de l'agir essentiel, alors la moralité se devait d'investir la sphère du produire, dont elle s'était tenue éloignée par le passé. C'est pourquoi, les nouveaux types et les nouvelles dimensions de l'agir réclament une éthique de la prévision et de la responsabilité, qui lui soit commensurable, et qui soit tout aussi moderne que le sont les éventualités auxquelles elle a affaire.

En biomédecine, les nouvelles éventualités sont multiples. Nous l'avons vu sur le point particulier de la recherche sur cellules souches, les scientifiques défient aujourd'hui tous les paradigmes et standards, parvenant à reprogrammer des cellules déjà déterminées en cellules pluripotentes, extrayant des cellules du sang de cordon afin de reconstituer des organes défaillants, prévoyant de cloner l'être humain ou de guérir des maladies génétiques jusqu'alors toujours fatales dans leur processus de développement. La technique, nous en avons conscience, dépasse désormais dans ce domaine, les dernières limites autrefois posées par la communauté scientifique, créant des alternatives devant faire l'objet d'un choix, face à ce qui était considéré jusqu'alors, comme des données définitives de la constitution de l'homme.

Face à ce nouveau pouvoir, où l'homme lui-même a commencé à faire partie des objets de la technique et où l'*homo faber* s'auto-applique son propre art, il devient nécessaire de pousser l'éthique au-delà de la dimension humaine, et de l'envisager appliquée à ce nouveau domaine.

¹ Jonas H., *Le principe responsabilité*, Flammarion, page 37, édition d'avril 2008.

Ainsi, dans un contexte incluant la possibilité d'utiliser le vivant comme un simple moyen permettant de réaliser un but, celle de le modifier, voire de l'éliminer lorsqu'il constitue un obstacle à la réalisation de ce but, apparaît ce que l'on nomme « l'éthique en biomédecine », encore appelé la bioéthique.

Dans ce domaine également, l'agir se fait en vue d'un avenir dont ne bénéficieront peut-être ni les acteurs, ni les victimes, ni les contemporains et où l'obligation qui s'adresse au « maintenant » procède directement de cet avenir, et non du bien-être ou du mal-être du monde contemporain. C'est pourquoi, dans ce temps où le mélange des possibilités bienfaisantes et dangereuses est manifeste, et où les limites sont difficiles à tracer, par le fait même que les pouvoirs de l'agir qu'elle doit réguler sont plus grands, la bioéthique doit exister.

4.2 - La recherche sur cellules souches embryonnaires et l'éthique

Rappelons que la recherche sur cellules souches embryonnaires humaines ne peut s'effectuer qu'à partir de cellules dont l'extraction provoque irrémédiablement la mort de l'embryon dont elles sont prélevées. Certains scientifiques estiment qu'il est envisageable qu'un travail de recherche, à partir de ces cellules, permette, dans le futur, la conception de nouveaux médicaments, la guérison de maladies jusqu'alors incurables, l'étude de certains mécanismes du développement de l'être humain, tous, à ce jour, inconnus.

Ces espoirs très louables sont cependant confrontés à la source même de leur conception. En effet, et alors qu'il pose au plan philosophique de nombreuses énigmes, l'embryon, n'en demeure pas moins le réceptacle du commencement de toute vie humaine. Ainsi, et dès le premier instant de la rencontre des deux gamètes parents, mâle et femelle, l'intégralité du patrimoine génétique du nouvel être en devenir est d'ores et déjà celui d'un humain unique, dont le développement ininterrompu laissera apparaître la vie d'une nouvelle personne.

Savoir exactement à quel moment du processus, l'embryon, le fœtus, le bébé ou l'enfant devient une personne dépend étroitement de croyances, rites, sentiments, cultures, mœurs ou mêmes lois. En revanche, la question de savoir, à partir de quel moment, le développement d'une personne a contribué à faire d'elle ce qu'elle est devenue, est moins aléatoire.

En effet, si on considère, comme le reconnaît le droit international, qu'une personne possède une « dignité inhérente »¹ du fait même qu'elle appartienne à la famille humaine, qu'en est-il du processus de croissance et d'apprentissage, continu et sans rupture, qui a fait d'elle cet être digne, reconnu de la communauté internationale et objectivé par les valeurs humaines universelles ?

Car c'est un fait réel, il n'y a, en vérité, aucune discontinuité biologique entre le moment de la fécondation de l'ovule, le stade morula, le stade blastocyte, la naissance, l'enfance, l'adolescence, l'âge adulte et la vieillesse, si l'on ne vient interrompre le processus du développement naturel d'une personne.

¹ Préambule de la *Déclaration Universelle des Droits de l'Homme* (1948).

En effet, l'homme, et avec lui toutes les réalités qu'il expérimente, est dans le devenir. Nous sommes donc des « être dans le devenir »¹, et bien que l'être demande de dépasser le devenir, en tant que nous sommes là, maintenant, nous sommes inexorablement soumis au devenir.

De ce fait, comment considérer que l'un des stades du développement de la personne, nécessaire dans cette phase à l'initiation de la suivante, soit plus ou moins important que celui immédiatement subséquent ?

Comment saluer la dignité de la personne humaine, si l'on ne reconnaît pas les différentes étapes nécessaires à la construction même de cette personne ? Faut-il alors, comme Georges Orwell², dire, dans un certain relativisme des valeurs, que tous les hommes sont égaux, mais que certains sont plus égaux que d'autres, que l'Homme est digne, mais que certains moments de son développement sont plus dignes que d'autres ?

On ne peut nier que l'homme reste très sensible à l'historicité et à la culture, tout en étant interpellé par l'infini des possibilités que la science promet. Ceci est particulièrement observable dans notre contexte marqué par une tension nouvelle de domination de notre propre espèce, et accentué par le goût de l'observation empirique, des processus d'objectivité scientifique, du progrès technique, mais aussi de certaines formes de libéralisme. Il devient légitime de tout espérer du progrès technique, de tout envisager, et, *in extenso*, de tout autoriser, et de tout encourager, pour mener à bien ces perspectives.

Pour autant, et alors même que ce progrès scientifique permette aujourd'hui la reprogrammation des cellules souches adultes en iPS, possédant des capacités de pluripotence identiques à celles des cellules souches embryonnaires, il ne devrait jamais être pratiqué, et ceci quelles que soient ses certitudes ou intentions, au prix de la destruction du processus faisant de chacun de nous, un être ayant « droit à la vie, à la liberté et à la sûreté de sa personne »³.

4.3 - L'éthique au service du Développement durable

Nous l'avons compris, la bioéthique est une démarche de recherche du bien, dans le temps, et dans le respect de la dignité de la personne, incluant sa construction et son milieu, dans la mesure où ceux-ci font partie intégrante du développement de l'homme.

L'éthique en biomédecine est une réflexion et une mise en pratique du bien à préserver dans ce domaine spécifique de recherche et d'activité de l'homme.

Dans le cadre de l'entreprise pharmaceutique, dont la raison d'être, mais également dont la responsabilité économique et sociale, conditionnent les actions de recherches scientifiques, en vue de produire et de mettre à disposition les meilleurs médicaments possibles, le comportement éthique doit être en amont de tout mécanisme de prise de décision quant aux autorisations de recherche à mener.

¹ Philippe MD., *Retour à la source, Pour une philosophie sapientiale*, Fayard, page 237, juin 2005.

² « Tous les animaux sont égaux, mais certains sont plus égaux que d'autres ». Orwell G., *La ferme des Animaux*, Gallimard, collection Folio n° 1516, édition de 2007.

³ Tout individu a droit à la vie, à la liberté et à la sûreté de sa personne ». Article 3 de la *Déclaration Universelle des Droits de l'Homme* (1948).

En effet, les décisions actuelles entraînant de nombreuses conséquences tout autant économiques et logistiques, que sociales, politiques et stratégiques, il est très important de les mesurer intelligemment, puis de les orienter dans un sens qui produira le plus grand bien. Nous l'avons relevée, la mise au point d'une nouvelle spécialité pharmaceutique demande, à ce jour, entre 11 et 13 ans, pour un coût moyen s'échelonnant entre 800 millions et 1,2 milliard de dollars.

Au regard de ces enjeux colossaux, il apparaît judicieux de mener une réflexion préalable sur les axes de recherche à promouvoir, les conséquences des choix posés étant mesurables dans la durabilité.

Le choix, pour un laboratoire pharmaceutique, n'est donc pas de mener ou d'arrêter ses recherches scientifiques. Cette entreprise, en tant qu'elle est de santé, a la responsabilité d'explorer les possibilités à caractère interminable de la science. Prendre des risques à des fins de découverte de nouvelles thérapies, lui est un devoir suprême, en tant qu'elle est sa qualité première, et l'un des paramètres incontestables d'un progrès authentique. Ainsi, la dimension nécessaire de la poursuite de son processus est sa revendication même à ce que les chercheurs s'y appliquent.

Pour autant, la recherche scientifique ne devrait jamais arracher le contrôle à l'utilisateur. Le pouvoir de son infinitude, et de ses possibilités, ne doit pas être mesure de la capacité de l'homme à choisir les directions qu'il lui est bon de poursuivre. Elle ne doit pas faire de l'homme, l'exécuteur involontaire de son crédit, et par conséquent, le réduire à l'esclavage, au lieu de le libérer.

Les Big Pharma, dans leur vocation à mener à terme des travaux de recherche scientifique dans le but d'en distribuer le fruit, sous forme de produits de santé, au plus grand nombre, ont ainsi la responsabilité d'orienter leurs axes de recherche, de manière à répondre de leurs conséquences dans le temps, et face aux différents juges et lois non encore représentés. Car la projection de l'effet terminal doit entraîner la décision, relativement à ce qu'il faut faire ou renoncer à faire maintenant, puisque comme le rappelle Georges Orwell : « les conséquences d'un acte sont incluses dans l'acte lui-même »¹. La responsabilité des laboratoires est ainsi de répondre aujourd'hui, dans une certitude considérable de prédiction, à la question « de renoncer à un effet à court terme souhaité, mais assuré au bénéfice d'un effet à long terme, qui de toute façon ne nous concernera plus »².

De cette sorte, l'application d'une réelle démarche éthique par l'entreprise est rassurante, dès à présent pour ses clients, mais également justifiable face à des actionnaires immédiats, car source de pérennité et de confiance quant à la responsabilité qu'elle s'impose de survivre, de protéger sa vie, et par extension celle de ses actionnaires, partenaires, clients, patients et salariés.

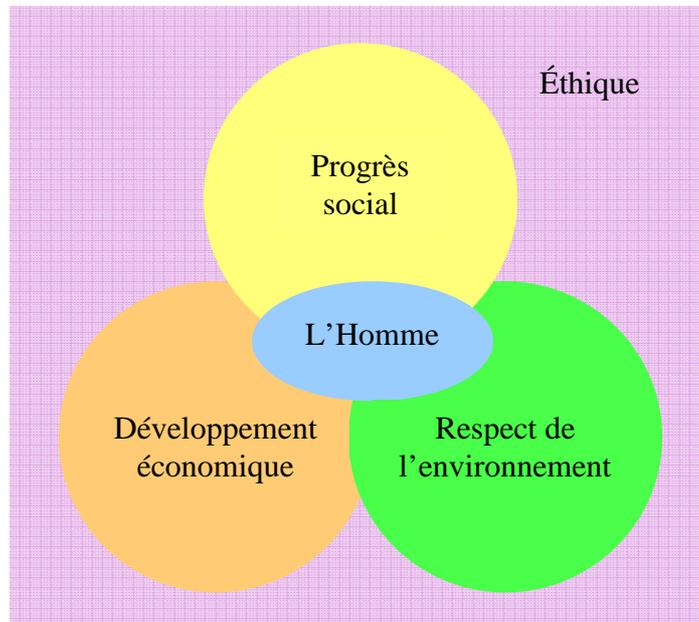
Car une organisation qui protège la vie, dans une politique inscrite dans le temps, et ce d'autant plus que sa vocation est la santé de l'Homme, répond intégralement à la mission intrinsèque de son existence.

¹ Orwell G., 1984, Gallimard, collection Folio n° 822, édition de 2001.

² Jonas H., *Le principe responsabilité*, Flammarion, page 72, édition d'avril 2008.

On dit d'une entreprise conciliant à la fois l'efficacité de ses activités, l'humanité de ses membres et la responsabilité par rapport à ses interlocuteurs partenaires, qu'elle est inscrite dans une démarche de développement durable.

Figure 30 : Représentation schématique du développement durable



Celui-ci, dans un contexte où le dogme de l'efficacité contraint l'entreprise à se déposséder de sa culture et à maximiser son rendement selon des critères de plus en plus précisément mesurables, calculables et ajustés, est la prise de conscience que tout n'est pas que « normes », et l'intégration de valeurs véritablement qualitatives dans le bon fonctionnement de l'entreprise. « Le développement durable est un développement qui répond aux besoins des générations présentes sans compromettre la capacité des générations futures à répondre à leurs besoins »¹.

Reposant sur une démarche éthique, car plaçant le bien de l'homme au centre de ses préoccupations de développement économique, de progrès social et de respect de l'environnement, il est ainsi le lieu de rencontre entre l'Homme, l'Entreprise et le Gouvernement.

¹ *Notre avenir à tous*, Rapport de la Commission mondiale sur l'environnement et le développement de l'ONU, 398 pages, avril 1987.

Conclusion

Nous avons observé, depuis le milieu des années 2000, que le taux de croissance des ventes pharmaceutiques mondiales ne cesse de décroître, chutant drastiquement de 8% en 2004, à seulement 4% en 2008.

A l'origine de ce ralentissement : l'expiration des brevets de blockbusters, l'augmentation de la production de médicaments génériques encouragée par la grande majorité des politiques gouvernementales, la difficulté à découvrir de nouvelles molécules efficaces permettant la mise sur le marché de produits de santé, la longueur, les coûts et les nombreux échecs des cycles de développement de ces produits, mais aussi les phénomènes de déremboursements des médicaments sur les principaux marchés pharmaceutiques et les renforcements de la pharmacovigilance et du suivi post-AMM.

Ainsi, l'industrie pharmaceutique, traversant actuellement « une crise de la recherche », se voit contrainte de renouveler profondément ses axes de développement.

On constate alors le nouvel intérêt des plus gros laboratoires mondiaux pour tout ce qui concerne désormais la recherche biologique, et non plus seulement chimique. De fait, on relève de leur part, une stratégie d'acquisition de sociétés de biotechnologies, mais aussi de constitution de partenariats avec notamment des sociétés de biotechnologies, des centres de recherches universitaires ou professionnels ou encore des instances gouvernementales, comme cela a été développé au Royaume-Uni. Ces nouvelles coopérations voient alors souvent, au cœur de leur dispositif, une inclinaison concrète sur les potentialités phénoménales des cellules souches humaines. En effet, dans leur capacité particulière à se multiplier sans cesse, ces dernières suscitent de plus en plus l'intérêt des chercheurs, et derrière eux, celui des leaders mondiaux de l'industrie pharmaceutique, voire de quelques gouvernements.

Néanmoins, il est important de souligner que ces cellules souches ne sont pas toutes identiques, par leur capacité intrinsèque à donner tel ou tel type cellulaire, mais également au regard de l'origine même du lieu de leur prélèvement, faisant d'elles des cellules souches embryonnaires, de sang de cordon ou adultes. Parmi elles, les experts relèvent, que les deux dernières catégories de cellules souches présentent de vrais résultats quant à leur exploitation thérapeutique. En revanche, ils constatent parallèlement, que les cellules souches embryonnaires semblent, elles, caractérisées par une très grande instabilité chromosomique entraînant de réels risques de cancérogénèse et en empêchant la moindre exploitation. Ainsi, depuis qu'elles avaient été isolées pour la première fois en 1998, aucun patient n'a jamais été traité ou soigné avec ces dernières cellules.

Par ailleurs, les cellules souches embryonnaires, au contraire des autres catégories de cellules souches humaines, posent l'énoncé d'un problème d'ordre éthique. En effet, leur prélèvement dans la masse interne d'un embryon entraîne irrémédiablement la fin du processus de développement vital de ce dernier.

Pour autant, certains scientifiques, soutenus par quelques laboratoires pharmaceutiques espérant mettre à profit le fruit de leurs découvertes, cherchent à poursuivre leurs travaux sur les cellules souches embryonnaires humaines, et tentent d'influencer les différentes législations gouvernementales.

Au centre des débats : la définition exacte du statut de l'embryon humain, déterminant sa protection juridique, s'il est reconnu comme « individu humain en devenir », ou, l'autorisation de sa destruction, pour des fins scientifiques, dans le cas où il ne serait considéré que comme un simple « amas de cellules humaines ».

Pour répondre à cette question difficile, il sera alors nécessaire de mener une réflexion sur l'embryon lui-même, indépendamment de ce que l'on pourrait en faire ou en extraire. En effet, il est ici essentiel de regarder ce qu'il est, ce que c'est, avant d'en mesurer d'éventuels intérêts thérapeutiques et économiques. Cette démarche est d'autant plus importante que l'immense accroissement du pouvoir technique de l'humanité, pouvant désormais se transformer en un potentiel destructeur, demande une conscience très vive des réalités ultimes.

Quel est donc le statut de l'embryon ? Quelle est sa véritable nature ? A partir de quand existe-t-il ? Quand commence-t-il à porter le patrimoine génétique d'un être en devenir ? A quel moment de son développement devient-il digne d'être pris en considération ?

De manière objective, la nature révèle qu'il n'y a, en réalité, aucune discontinuité dans le processus biologique de développement naturel d'une personne. En effet, on peut observer cette continuité régulière du début à la fin de la vie du vivant, dès la fécondation de l'ovule et jusqu'à la mort de l'individu, incluant toutes les étapes de sa croissance : phase embryonnaire, enfance, adolescence, âge adulte et vieillesse. Ainsi, ces différentes phases du développement d'un individu humain, bien que remarquables par la présence de caractéristiques propres à chacune, sont vécues sans qu'aucun marquage ou séquençage biologique n'apparaissent à aucun instant.

A ce titre, il apparaît que l'être en devenir, alors même qu'il n'aurait que l'apparence d'un amas de cellules vivantes, existerait bel et bien depuis sa conception, faisant ainsi opposition aux théories de pré-embryon. Il porterait alors, sous l'appellation d'embryon, l'intégralité du patrimoine génétique du nouvel être en devenir qu'il est, ceci dès le premier instant de la rencontre des gamètes mâles et femelles qui l'ont conçues, et y compris en dehors du moindre projet parental¹.

Ce constat réaliste induit une éthique de protection de la vie, une éthique de la vie, encore appelée bioéthique, dont sera issue une politique définissant des législations de protection du patrimoine humain, inscrites dans une démarche proactive de développement durable.

¹ Car force est de constater que l'Histoire ne manque pas de génies, qui n'avaient, en réalité, jamais été désiré ou reconnu par l'un ou l'autre de ses parents. Le « projet parental » n'est donc pas déterminant de la nature même de ce que les parents ont pu concevoir.

Références bibliographiques

Ouvrages

ARISTOTE, *Ethique à Nicomaque*, Garnier Flammarion, édition 1965.

BENAROYO Lazare, *Ethique et Responsabilité en Médecine*, CMS, 2006.

DHERSE Jean-Loup et MINGUET Hugues, *L'Ethique ou le Chaos ?*, Petite Renaissance, février 2007.

JONAS Hans, *Le phénomène de la vie, Vers une biologie philosophique*, De Boeck Université, édition 2001.

JONAS Hans, *Le principe responsabilité*, Flammarion, édition d'avril 2008.

LE DOUARIN Nicole, *Les cellules souches porteuses d'immortalité*, Odile Jacob Sciences, septembre 2007.

LENOIR Frédéric, *Le temps de la responsabilité, Entretiens sur l'éthique*, Fayard, décembre 1990.

ORWELL George, *1984*, Gallimard, collection Folio n° 822, édition 2001.

ORWELL George, *La ferme des Animaux*, Gallimard, collection Folio n° 1516, édition 2007

PHILIPPE Marie-Dominique, *Retour à la source, Pour une philosophie sapientiale*, Fayard, juin 2005.

Rapports, Recherches, Etudes

Agence de la biomédecine, *Bilan d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004*, Rapport à la Ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, octobre 2008.

Agence de la biomédecine, *Bilan d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004, Les points clés*, octobre 2008.

Arthur D. Little, *L'emploi dans l'industrie pharmaceutique en France, Facteurs d'évolution et impact à 10 ans*, Etude, Leem, 10 décembre 2007.

AUTREY Florence, *Bruxelles-Washington, La relation euro-atlantique sur le métier*, La République des Idées, mai 2005.

BERTHELOT Anne-Caroline, *Analyse du lancement de sa propre gamme de médicaments génériques par un répartiteur pharmaceutique*, Mémoire, Université Catholique de Lyon – ESDES, septembre 2006.

Bionest Partners, *Stratégies pour l'innovation pharmaceutique*, Article, 2008/CA-JO, octobre 2008.

Bionest Partners, *Thérapies cellulaires et ingénierie tissulaire, Attractivité et compétitivité de la France*, Etude, Leem Recherche, 8 février 2007.

CHARRONDIÈRE Hélène et LAFON Georges, *L'industrie pharmaceutique mondiale : quels relais de croissance à l'horizon 2012 ?*, Etude, Eurostaf-Les Echos, décembre 2008.

CLAEYS Alain et VIALATTE Jean-Sébastien, *L'Evaluation de l'application de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique*, rapport n°107 de l'OPECST, 20 novembre 2008.

COMECE, Secrétariat de la Commission des Episcopats de la Communauté Européenne, *Avis élaborés par le Groupe de Réflexion Bioéthique*, Science & Ethique, juin 2008.

Comité Consultatif National d'Ethique, *Avis sur les prélèvements de tissus d'embryons et de foetus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques*, rapport n°1, 22 mai 1984.

Comité Consultatif National d'Ethique, *Avis relatif aux recherches et utilisations des embryons humains in vitro*, Avis n°8, 15 décembre 1986.

Comité Consultatif National d'Ethique, *Avis sur la constitution de collections de cellules embryonnaires humaines et leur utilisation à des fins thérapeutiques ou scientifiques*, Avis n°53, 11 mars 1997.

Comité Consultatif National d'Ethique, *Avis sur l'avant-projet de révision des lois de bioéthique*, Avis n°67, 27 janvier 2000.

Comité Consultatif National d'Ethique, *Questionnement pour les Etats généraux de la bioéthique*, Avis n°105, 9 octobre 2008.

Comité préparatoire du Sommet mondial pour le développement durable (SMDD), *Promouvoir la durabilité à l'échelle mondiale : position et propositions de l'UNESCO*, 3^{ème} session, New York, 25 Mars 2002.

Commission mondiale sur l'environnement et le développement de l'ONU, *Notre avenir à tous*, Rapport, 398 pages, avril 1987.

Efpia, *The Pharmaceutical Industry in figures, Key data 2007*, 2008

Efpia, *The Pharmaceutical Industry in figures, Key data 2008*, 2009

Euler Hermes SFAC, *La pharmacie mondiale : une restructuration en marche*, Etude pharmacie, 29 janvier 2008.

FAGNIEZ Pierre-Louis, *Cellules souches et choix éthiques*, rapport au Premier ministre, Paris, Ministère de la santé et des solidarités, juillet 2006.

HERMANGE Marie-Thérèse, *Rapport d'information sur le potentiel thérapeutique des cellules souches extraites du sang de cordon ombilical*, Sénat, Commission des Affaires sociales, n° 79, novembre 2008.

KUPPUSWAMY Chamundeeswari, MACER Darryl, SERBULEA Mihaela et TOBIN Brendan, *Is Human Reproductive Cloning Inevitable : Future Options for UN Governance*, rapport de l'UNU-IAS, septembre 2007.

MILON Alain, *Rapport d'information sur l'état d'application de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique*, Sénat, Commission des Affaires sociales, n° 309, avril 2006.

Sanofi-Aventis, *Document de Référence 2008*, Rapport financier annuel, 4 mars 2009.

Sanofi-Aventis, *Rapport Développement Durable*, édition 2007, 31 mars 2008.

Sanofi-Aventis, *Rapport Développement Durable*, édition 2008, 3 mars 2009.

UNESCO, Division de l'éthique des sciences et des technologies, *Législations nationales relatives au clonage humain reproductif et thérapeutique*, SHS-2004/WS/17, Paris, juillet 2004.

UNESCO, International Bioethics committee, *Report of the working group of IBC on Human cloning and international Governance*, SHS/EST/CIB-15/08/CONF.502/2, Paris, 19 septembre 2008.

UKSCI, *Stem Cell Initiative Report & Recommendations*, 271735/UK, novembre 2005

Articles

BINET Audrey, *La nouvelle ère des cellules souches*, research'eu, magazine de l'espace européen de la recherche n°56, juin 2008

CARSON Christian T., AIGNER Stefan et GAGE Fred H., *Stem cells: the good, bad and barely in control*, Nature Medicine, vol. 12, pages 1237-8, 22 octobre 2006.

CHALMERS Donald, *The Regulation of Embryo and Stem Cell Research in Australia : Licensing with a Restrictive Tilt*, Journal of International Biotechnology Law, Vol. 5, n° 5, pages 177-85, octobre 2008.

CORBYN Zoë, *You would barely know adult stem cells exist*, Times Higher Education, 28 octobre 2008.

ISASI Rosario et KNOPPERS Bartha-Maria, *Beyond the permissibility of embryonic and stem cell research: substantive requirements and procedural safeguards*, Oxford Journals, Volume 21, n° 10, pages 2474 à 2481, octobre 2006.

ISASI Rosario et KNOPPERS, Bartha-Maria, *Mind the Gap: Policy Approaches to Embryonic Stem Cell and Cloning Research in 50 Countries*, European Journal of Health Law, n°13, pages 9 à 26, 2006.

KAPLAN Karen, *Stem cell milestone achieved*, Los Angeles Times, 21 novembre 2007.

KATZ Grégory, *Pénurie de sang de cordon : les effets d'un retard culturel*, Les Echos, supplément L'art d'entreprendre, 19 juin 2008.

McGUCKIN Colin et FORRAZ Nicolas, *Les cellules souches du sang de cordon ombilical : une source éthique pour la médecine régénérative*, Guide de bioéthique, Liberté Politique, revue n°41, septembre 2008.

TESTART Jacques, *Les dessous du clone*, le monde diplomatique, avril 2003.

STEIN Rob, *Scientists Reprogram Adult Cells'Function*, The Washington Post, 28 août 2008.

VESPIEREN Patrick, *Vers une éthique sans principe*, Etudes, n° 394, pages 148-152, 2001.

VOGEL Gretchen, *Breakthrough of the year: Reprogramming Cells*, Science, vol. 322, n° 5909, pages 1766-67, 19 décembre 2008.

Articles scientifiques

BITAN M, OR R., SHAPIRA MY., AKER M., RESNICK IB., ACKERSTEIN A., SAMUEL S., ELAD S., SLAVIN S., *Fludarabine-based reduced intensity conditioning for stem cell transplantation of Fanconi anemia patients from fully matched related and unrelated donors*, Biol Blood Marrow Transplant, n°12, pages 712-8, juillet 2006.

CLEREN Carine, SINGH Shashi, YANG Lichuan, BEAL Flint, ROY Neeta, GOLDMAN Steven A., *Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes*, Nature Medicine, vol. 12, pages 1259-68, 22 octobre 2006.

COURI Carlos, OLIVEIRA Maria, STRACIERI Ana, MORAES Daniela, PIERONI Fabiano, BARROS George, MADEIRA Maria Isabel, MALMEGRIM Kelen, FOSS-FREITAS Maria, SIMÕES Belinda, MARTINEZ Edson, FOSS Milton, BURT Richard, VOLTARELLI Júlio, *C-Peptide Levels and Insulin Independence Following Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus*, JAMA, Vol. 301, n°15, 15 avril 2009.

CRISAN Mihaela, YAP Solomon, CASTELLA Louis, CHEN Chien-Wen, CORSELLI Mirko, PARK Tea Soon, ANDRIOLO Gabriella, SUN Bin, ZHENG Bo, ZHANG Li, NOROTTE Cyrille, TENG Pang-Ning, TRAAS Jeremy, SCHUGAR Rebecca, DEASY Bridget M., BADYLAK Stephen, BUHRING Hans-Jörg, GIACOBINO Jean-Paul, LAZZARI Lorenza, HUARD Johnny, PÉAULT Bruno, *A Perivascular origin for Mesenchymal Stem Cells in Multiple Human Organs*, Cell Stem Cell, vol. 3, n°3, pages 301-313, 11 septembre 2008.

DAMON LE., HU W., STOCKERL-GOLDSTEIN K., BLUME K., WOLF J., GOLD E., CECCHI G., IRWIN D., GLASPY J., TERRITO M., DAMON LE., *High-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell rescue for breast cancer: experience in California*, Biol. Blood Marrow Transplant, vol. 6, n° 5, pages 496-505, 2000.

DIMOS John T., RODOLFA Kit T., NIAKAN Kathy K., WEISENTHAL Laurin, MITSUMOTO Hiroshi, CHUNG Wendy, CROFT Gist F., SAPHIER Genevieve, LEIBEL Rudy, GOLAND Robin, WICHTERLE Hynek, HENDERSON Christopher, EGGAN Kevin, *Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons*, Science, vol. 321, n° 5893, pages 1218-21, 29 août 2008.

HANNA Jacob, WERNIG Marius, MARKOULAKI Styliani, SUN Chiao-Wang, MEISSNER Alexander, CASSADY John P., BEARD Caroline, BRAMBRINK Tobias, WU Li-Chen, TOWNES Tim M., JAENISCH Rudolf, *Treatment of Sickle Cell Anemia Mouse Model with iPS Cells Generated from Autologous Skin*, Science, vol. 318, n°5858, pages 1920-23, 21 décembre 2007.

KAJI Keisuke, NORRBY Katherine, PACA Agnieszka, MILEIKOVSKY Maria, MOHSENI Paria, WOLTJEN Knut, *Virus-free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors*, Nature n°458, pages 771-5, 9 avril 2009 (publié en ligne le 1er mars 2009).

KIRITA T., OHGI K., SHIMOOKA H., OKAMOTO M.O, YAMANAKA Y., SUGIMURA M., *Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible treated with radiotherapy, chemotherapy, and autologous peripheral blood stem cell transplantation*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., vol.90, n° 4, pages 450-455, octobre 2000.

KOHLI-KUMAR Mudra, SHAHIDI Nasorullah, BROXMEYER Hal, MASTERSON Margaret, DELAAT Cynthia, SAMBRANO James, MORRIS Christopher, AUERBACH Arleen, HARRIS Richard, *Haematopoietic stem/progenitor cell transplant in Fanconi anaemia using HLA-matched sibling umbilical cord blood cells*, British Journal of Haematology, vol. 85, pages 419-422, octobre 1993.

LAUGHLIN Mary J., BARKER Juliet, BAMBACH Barbara, KOC Omer, RIZZIARI David, WAGNER John, GERSON Stanton, LAZARUS Hillard, CAIRO Mitchell, STEVENS Cladd, RUBINSTEIN Pablo, KURTZBERG Joanne, *Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors*, New England Journal of Medicine, vol. 344, n° 24, pages 1815-22, 14 juin 2001.

LEVESQUE Michel, NEUMAN Toomas, REZAK Michael, *Therapeutic Microinjection of Autologous Adult Human Neural Stem Cells and Differentiated Neurons for Parkinson's Disease: Five-Year Post-Operative Outcome*, The Open Stem Cell Journal, vol. 1, pages 20-29, février 2009.

McGUCKIN C., FORRAZ N., BARADEZ MO., NAVRAN S., ZHAO J., URBAN R., TILTON R., DENNER L., *Production of stem cells with embryonic characteristics from human umbilical cord blood*, Cell Proliferation, vol. 38, n° 4, pages 245-255, août 2005.

OSTRONOFF M., FLORENCIO R., CAMPOS G., ARRUDA S., MATIAS C., FLORENCIO M., DOMINGUES M., SOUTO MAIOR AP., SUCUPIRA A., CALIXTO R., TAGLIARI C., MATIAS K., *Successful nonmyeloablative bone marrow transplantation in a corticosteroid-resistant infant with Diamond-Blackfan anemia*, Bone Marrow Transplant, n°34, pages 371- 372, août 2004.

PARK In-Hyun, ARORA Natasha, HUO Hongguang, MAHERALI Nimet, AHFELDT Tim, SHIMAMURA Akiko, LENSCH William, COWAN Chad, HOCHEDLINGER Konrad, DALEY George Q., *Disease specific induced pluripotent stem cells*, Cell, vol. 134, n° 5, pages 877-86, 5 septembre 2008.

SCHILDER Russell J., JOHNSON Steven, GALLO James, KINDSFATHER Scott, ROGERS Barbara, BOOKMAN Michael A., MILLENSON Michael M., BOENTE Matthew, ROSENBLUM Norman, LITWIN Samuel, OZOLS Robert F., *Phase I trial of multiple cycles of high-dose chemotherapy supported by autologous peripheral-blood stem cells*, J. Clin. Oncol, vol. 17, n° 7, pages 2198-2207, juillet 1999.

TABATA Masahiko, KODAMA Kazuya, MATSUO Takefumi, *Peripheral blood stem cell transplantation in patients over 65 years old with malignant lymphoma--possibility of early completion of chemotherapy and improvement of performance status*, Intern Med, vol. 40, n°6, pages 471-4, juin 2001.

TAKAHASHI Kazutoshi, TANABE Koji, OHNUKI Mari, NARITA Megumi, ICHISAKA Tomoko, TOMODA Kiichiro, YAMANAKA Shinya, *Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors*, Cell, vol. 131, pages 861-72, 30 novembre 2007.

OHNUMA Kei, ISOYAMA Keiichi, IKUTA Koichiro, TOYODA Yasunori, NAKAMURA Junko, NAKAJIMA Fumiaki, TSUCHIDA Masahiro, OHIRA Mutsuro, SUMINOE Aiko, HARA Toshiro, NISHIHARA Hirokazu, *Cord blood transplantation from HLA-mismatched unrelated donors as a treatment for children with haematological malignancies*, Br J Haematol, vol. 112, pages 981-7, mars 2001.

YU Junying, VODYANIK Maxim, SMUGA-OTTO Kim, ANTOSIEWICZ-BOURGET Jessica, FRANE Jennifer, TIAN Shulan, NIE Jeff, JONSDOTTIR Gudrun, RUOTTI Victor, STEWART Ron, SLUKVIN Igor, THOMSON James, *Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells*, Science, vol. 318, n°5858, 20 novembre 2007.

ZHOU Qiao, BROWN Juliana, KANAREK Andrew, RAJAGOPAL Jayaraj, MELTON Douglas, *In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β -cells*, Nature, n° 455, pages 627-32, 2 octobre 2008

Textes de loi, par pays

Afrique du Sud

- Medical Research Council of South Africa, Guidelines on Ethics for Medical Research: Reproductive Biology and Genetic Research (2002).
- National Health Act (2003).

Allemagne

- Patentgesetz (Patents Act) (1980)
- Gesetz zum Schutz von Embryonen (The Embryo Protection Act) (1990)
- Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (Guideline on the Transplantation of Stem Cells from Cord Blood) (1999).
- Verordnung über die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung und über die zuständige Behörde nach dem Stammzellgesetz (Decree on the Central Ethics Committee on Stem Cell Research and on the competent agency according to the Stem Cell Act) (2002).
- Geschäftsselle des Nationalen Ethikrats (German National Ethics Council), Opinion on the Import of Human Embryonic Stem Cells, Berlin (2001).
- Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz - StZG) (Stem Cell Act) (2002).

Argentine

- Decree No. 200/97: A Prohibition on Human Cloning Research (1997).

Australie

- Research Involving Human Embryos Act No. 145, An Act to regulate certain activities involving the use of human embryos, and for related purposes (2002).
- Prohibition of Human Cloning Act No. 144, An Act to prohibit human cloning and other unacceptable practices associated with reproductive technology, and for related purposes (2002).
- Council of Australian Governments, Arrangements for Nationally-Consistent Bans on Human Cloning and Other Unacceptable Practices, and Use of Excess Assisted Reproductive Technology (ART) Embryos, Canberra (2002).
- National Health and Medical Research Council, Ethical Guidelines on the Use of the Assisted Reproductive Technology in Clinical Practice and Research (2004).
- Legislation Review of Human Cloning Act 2002 and the Research Involving Human Embryos Act 2002 (2005).

Autriche

- Federal Law of 1992 (Serial n°275) Regulating Medically Assisted Procreation (the Reproductive Medicine Law), and Amending the General Civil Code, the Marriage Law, and the Rules of Jurisdiction, 4 June 1992, 44(2) Int Dig Health Legis 247 (1993).
- Decision of the Bioethics Commission at the Federal Chancellery Human Embryonic Stem Cell Research in the Context of FP6 on 3 April 2002 and 8 May 2002.
- Austrian Bioethics Commission, Statement by the Bioethics Commission on the Draft Federal Legislation to Amend the Law Regulating Reproductive Medicine, Vienna, 10 March 2004.
- Austrian Bioethics Commission, Opinion of the Bioethics Commission on the Issue of Stem Cell Research in the context of the EU's Sixth Framework Program for Research, Technological Development and Demonstration Activities as a Contribution Towards the Realization of the European Research Area (2002–2006), Hohenstaufengasse.

Belgique

- Comité Consultatif de Bioéthique, Opinion Regarding Human Embryo Research. Belgium (2003)
- Law on Research on Human Embryos *In Vitro* (2002).

Brésil

- Law on Biosafety PL. 2401-C/03 (2005).

Canada

- An Act Respecting Assisted Human Reproduction and Related Research (2004).
- Canadian Institutes of Health Research (CIHR). Updated Guidelines for Human Pluripotent Stem Cell Research (2005).

Chine

- Committee for the Ministry of Health and the Ministry of Science and Technology, Beijing's Ethical Principles and Management Proposals on Human Embryonic Stem-Cell Research by the Beijing Ministry of Health Medical (2001).
- Chinese Ministry of Science and Technology and the Ministry of Health, Ethical Guidelines on Human Embryonic Stem Cell (2004).

Chypre

- L. 31 (III)/200, Article 38 (ratification European Convention on Human Rights and Biomedicine) (2000).

Colombie

- Criminal Code (2000).

Corée du Sud

- Ministry of Health and Welfare, Guidelines on the Safety of Biotechnology Research (2000).
- Bioethics and Biosafety Act (2005).

République Tchèque

- Stem Cell Bill (2006)

Danemark

- Act n°460 on Medically Assisted Procreation in Connection with Medical Treatment, Diagnosis and Research (10 June 1997) (in force 1 October 1997). Amendment par. 25 Act n°460 on Medically Assisted Procreation (May 2003) (in force 1 September 2003).
- Act n°503 on a Scientific, Ethical Committee System and the Handling of Biomedical Research Projects (2003).

Espagne

- Law n°10/95 Penal Code (1995).
- Law n°35/1988 on Assisted Human Reproduction Techniques, 22 November 1988 (modified by Organic Law n°10/995 of November 23, 1995 and amended by Law 45/2003).
- Law No. 42/88 on the Donation and Use of Human Embryos, Fetuses and Cells, Tissues and Organs (1998).
- REAL DECRETO por el que se establecen los requisitos y procedimientos para solicitar el desarrollo de proyectos de investigación con células troncales obtenidas de preembriones sobrantes (Royal Decree Establishing the Conditions Governing Research with Embryonic Stem Cells) (2004)

Estonie

- Embryo Protection and Artificial Fertilisation Act (1997).
- Penal Code, passed June 6, 2001 (in force 1 September 2002) (consolidated text January 2004).

Etats-Unis

- President Bush's Position on Stem Cell Research (2001).
- The President's Council on Bioethics, Monitoring Stem Cell Research, Washington (2004).
- National Academy of Sciences. Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research (2005).
- President Obama's Executive Order on *Removing barriers to responsible scientific research involving human stem cells* (9 mars 2009).

Finlande

- Medical Research Act n°488/1999 (1999).
- Medical Research Decree n°986/1999 (1999).
- Act on the Medical Use of Human Organs and Tissues No. 101/2001.

France

- Loi de Bioéthique n° 94-654, du 29 juillet 1994.
- Loi de Bioéthique n° 2004-800, du 6 août 2004.
- Article L. 2151-5 du code de la santé publique (2004).
- Décret n° 2006-121 du 6 février 2006 relatif à la recherche sur l'embryon et sur les cellules embryonnaires et organise les modalités et conditions de demandes d'autorisation pour ces recherches

Grèce

- Law 3089/2002 on Medically Assisted Human Reproduction (2002).

- National Bioethics Commission, Recommendation on the Use of Stem Cells in Biomedicine and Clinical Medicine, Athens (2002).

Hongrie

- Law No. 154 of 15 December 1997 Public Health (Magyar Közlöny, 23 December 1997, No. 119, pp. 9503–9558).

- Decree No. 21/1998 (VI.3.) on the Conditions for the Use of Human Embryonic Stem Cell (1998).

- Law Regarding Health Regulating the General Conditions of the Use and Research of the Human Embryonic Stem Cells (§180–182) (2003).

Iceland

- Artificial Fertilisation Act n°55/1996 (1996).

Inde

- Indian Council of Medical Research, Consultative Document on Ethical Guidelines for Biomedical Research on Human Subjects (2001).

- Department of Biotechnology, Ministry of Science and Technology, Government of India, Ethical Issues and Consent Process Pertaining to Stem Cell Research (2001).

- Department of Biotechnology, Ministry of Science and Technology, Government of India, Ethical Policies on the Human Genome, Genetic Research and Services (2001).

- Indian Council of Medical Research, Draft Guidelines for Stem Cell Research/Regulation (2004).

Irlande

- Irish Constitution 1937 (as amended in 1983).

Israël

- Law on the Prohibition of Genetic Intervention Act 1999–5759 (1999).

- Report from the Bioethics Advisory Committee of the Israel Academy of Sciences and Humanities, The Use of Embryonic Stem Cells for Therapeutic Research (2001).

Italie

- National Bioethics Committee, Opinion of the National Bioethics Committee on the Therapeutic Use of Stem Cells (2000).

- National Bioethics Committee, Protection of the Human Embryo and Fœtus (2000)

Japon

- Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, The Guidelines for Derivation and Utilization of Human Embryonic Stem Cells (2001).

- Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, The Guidelines for Handling of a Specified Embryo (2001).

- Law Concerning Regulation Relating to Human Cloning Techniques and Other Similar Techniques (2001).

- Japanese Government, Commentaries to the Guidelines to the Law Concerning Regulation Relating to Human Cloning Techniques and Other Similar Techniques (2001).

Lettonie

- Law on Sexual and Reproductive Health (2002).

Littuanie

- Biomedicininini Tyrim Etikos (Lithuania's Law on Ethics of Biomedical Research) n° VIII-1679, 11 mai 2000.

Norvège

- Law n°79 of 13 December 2002 amending Law n°56 of 5 August 1994 on the Medical Use of Biotechnology (prohibition of therapeutic cloning, etc.).
- Law n°100 of 5 December 2003 on the Use of Biotechnology in Human Medicine (the Biotechnology Law).

Nouvelle-Zélande

- Health Research Council of New Zealand, HRC Guidelines on Ethics in Health Research (Research Involving Humans or Human Materials), Auckland (1997).
- Independent Biotechnology Advisory Council (IBAC), Cloning and Stem Cell Research, Wellington (2001).
- Human Assisted Reproductive Technology Act n°92 (2004).

Panama

- Law n°3 Human Cloning Prohibition (2004).

Pérou

- Law N°26842, General Health Law (1997).

Pologne

- Poland Government, Law of January 1993 on family planning, protection of human fetuses, and the conditions under which pregnancy termination is possible, 44:2 Int Dig Health Legis 253.

Portugal

- Conselho Nacional De Ética Para As Ciências Da Vida (National Council for the Life Sciences), Opinion on Stem Cell Research (2005).

Royaume-Uni

- Human Fertilisation and Embryology Act (c.37) (1990).
- Human Reproductive Cloning Act, An Act to Prohibit the Placing in a Woman of a Human Embryo which has been Created Otherwise than by Fertilisation (2001).
- The Human Fertilisation Embryology (Research Purposes) Regulations n°188 (2001).
- The Human Fertilisation and Embryology Authority, Code of Practice, 6th ed (2004).

Singapoure

- Human Cloning and Other Prohibited Practices Act (2004).

Slovaquie

- Health Care Act n°277/1994 (1994).
- Penal Code (Amended September 2003).

Slovénie

- The Law on Medically Assisted Reproduction (2001).
- Penal Code (2002).

Suède

- Swedish Research Council, Guidelines for Research – Ethical Review of Human Stem-Cell Research, Stockholm (2001).
- Parliamentary Committee on Genetic Integrity, Report on the Regulation of Stem Cell Research (2003).
- The *In Vitro* Fertilization Act, 1988:711, 2 May 2002 (in force 1 January 2003).
- Act 2003:460 on Ethics Review of Research Involving Humans (in force 1 January 2004).
- Act 1991:115 on Measures for Purposes of Research and Treatment Involving Fertilized Human Ova (amendment in force 1 April 2005).

Suisse

- Federal Act on Research on Surplus Embryos and Embryonic Stem Cells (Embryonic Research Act) (Approved by Referendum November 2004).

Taiwan

- Policy Instructions on the Ethics of Human Embryo and Embryonic Stem Cell Research (9 août 2007).
- Guideline for Embryonic Stem Cell Research (1996).
- New National Legislation of Human Embryo and Embryonic Stem Cell Research Act (currently under review in Executive Yuan)

Thaïlande

- Medical Council of Thailand, Regulations on Human Cloning n°21/2544 (2002).

Pays-Bas

- The Health Council, Report on Research and Use of Human ES Cells (1997).
- Embryos Act (2002).
- The Health Council, The Health Council Report on Stem Cells for Tissue Repair. Research on Therapy Using Somatic and Embryonic Stem Cells (2002).

Tunisie

- National Medical Ethics Committee, Opinion n°3 on Human Cloning (1997).

Vietnam

- Government Decree Banning Human Cloning and Surrogacy (2003).

Documents électroniques¹

ABRAMOWITZ Michael and WEISS Rick, *A Scientific Advance, a Political Question Mark*, Washington Post, 21 novembre 2007, http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2007/11/20/AR2007112001909_pf.html

¹ Consultés, selon leur parution, entre juillet 2008 et mai 2009.

AFP, *Des chercheurs japonais créent des cellules souches avec une dent arrachée*, Aujourd'hui le Japon, le 22 août 2008, <http://www.aujourdhuilejapon.com/actualites-japon-des-chercheurs-japonais-creent-des-cellules-souches-avec-une-dent-arrachee-5204.asp?1=1>

Agence Science-Press, *Des cellules souches falsifiées (encore)*, Agence Science-Press, 15 octobre 2008, <http://www.sciencepresse.qc.ca/node/21872>

Agence Science-Press, *Cellules souches: la percée de l'année (1ère partie)*, Agence Science-Press, 21 novembre 2007, <http://www.sciencepresse.qc.ca/node/19171>

Agence Science-Press, *Cellules souches: la percée de l'année (2e partie: les bémols)*, Agence Science-Press, 21 novembre 2007, <http://www.sciencepresse.qc.ca/node/19172>

ALDHOUS Peter et **REICH Eugénie Samuel**, *Stem-cell researcher guilty of falsifying data*, NewScientist, 7 octobre 2008, <http://www.newscientist.com/channel/being-human/dn14886-stemcell-researcher-guilty-of-falsifying-data.html>

CRISTOFARI Jean-Jacques, *Pfizer-Wyeth: naissance d'un géant biopharmaceutique*, Pharmaceutiques, janvier 2009, http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1210.html

ETIENNE Jean, *Le prix Nobel de médecine 2007 récompense la technique du « ciblage de gènes »*, Futura-Santé, 9 octobre 2007, http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/medecine/d/le-prix-nobel-de-medecine-2007-recompense-la-technique-du-ciblage-de-genes_13120/

ETIENNE Jean, *Des cellules souches embryonnaires obtenues au départ de banales cellules de peau*, Futura-Santé, 8 juin 2007, http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/medecine/d/des-cellules-souches-embryonnaires-obtenues-au-depart-de-banales-cellules-de-peau_12041/

FRANCINE Axelle, *Révisions de la loi bioéthique : des questions complexes*, Pharmaceutiques, janvier 2009, http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1211.html

GOMEZ Marianne, *La loi de bioéthique ne sera pas révisée avant 2010*, La Croix.com, 29 mai 2008, <http://www.la-croix.com/article/index.jsp?docId=2339065&rubId=4076>

GOUDET Jean-Luc, *Cellules souches : une nouvelle voie pour éviter les risques de tumeurs*, Futura-Santé, 29 septembre 2008, http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/medecine/d/cellules-souches-une-nouvelle-voie-pour-eviter-les-risques-de-tumeurs_16842/

GOUDET Jean-Luc, *Des cellules souches humaines à partir d'ovules de vaches*, Futura-Santé, 7 avril 2008, http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/medecine/d/des-cellules-souches-humaines-a-partir-dovules-de-vache_15156/

GOUDET Jean-Luc, *Plus besoin d'embryon pour obtenir des cellules souches...*, Futura-Santé, 21 octobre 2007, http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/genetique-1/d/plus-besoin-dembryon-pour-obtenir-des-cellules-souches_13649/

ICART Jonathan, *Progrès thérapeutiques : un bilan en demi-teinte*, Pharmaceutiques, janvier 2009, http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1208.html

Inserm, *Des cellules souches neurales sont présentes dans la moelle épinière humaine adulte*, Communiqué de presse, 9 avril 2008, http://www.inserm.fr/fr/presse/communiques/cellules_souches_privat090408.html

LEVENSON Michael, *Romney camp is buoyed by skin cell news*, The Boston Post, 21 novembre 2007, http://www.boston.com/news/nation/articles/2007/11/21/romney_camp_is_buoyed_by_skin_cell_news/

NAKATSUJI Norio, *Irrational Japanese regulations hinder human embryonic stem cell research*, Nature Reports, 9 août 2007, <http://www.nature.com/stemcells/2007/0708/070809/full/stemcells.2007.66.html>

OBADIA Brice, HADDADA Hedi et GREY Sophia, *Vers un second veto sur les cellules souches aux USA*, Futura-Sciences, 28 janvier 2007, http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/vie-1/d/vers-un-second-veto-sur-les-cellules-souches-aux-usa_10280/

OZANAM Mathieu, *Lois bioéthiques: la révision à petits pas*, Medcost, 8 mars 2002, http://www.medcost.fr/html/economie_sante_eco/mag_23/bioethique.htm

PLOTARD Christophe, *Le débat relancé*, Valeurs actuelles, 14 décembre 2007, http://www.valeursactuelles.com/public/valeurs-actuelles/html/fr/articles.php?article_id=1385

SAGET Estelle, *Des cellules souches pour guérir*, l'Express.fr, 17 septembre 2008, http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/decouverte/des-cellules-souches-pour-guerir_569248.html

The International Society for Stem Cell Research (ISSCR), *President Elect Urged To Restore U.S. Funding Of Stem Cell Research*, Medical News Today, 7 novembre 2008, <http://www.medicalnewstoday.com/articles/128495.php>

WIERZBICKI Julie, *Loi Bioéthique : 20 ans déjà !*, Pharmaceutiques, décembre 2008, http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1195.html

Index des figures

<u>Figure 1</u>	12
Investissement en R&D par secteur d'activité, en 2007	
<i>Source</i> : Commission Européenne, 2008	
<u>Figure 2</u>	13
Ouvertures et fermetures des sites de recherches (2001-2006)	
<i>Source</i> : IMI (EFPIA Research Directors Group & IFPMA), 2008	
<u>Figure 3</u>	14
Répartition comparée des dépenses promotionnelles de l'industrie pharmaceutique	
<i>Source</i> : Cegevim/CAM, 2008	
<u>Figure 4</u>	15
Répartition géographique des ventes de nouveaux produits lancés entre 2004 et 2008	
<i>Source</i> : IMS Health MIDAS MAT, décembre 2008	
<u>Figure 5</u>	16
Balance commerciale de l'Union Européenne pour les secteurs de Hautes Technologies (en millions d'euros, 2005)	
<i>Source</i> : Eurostat, 2008	
<u>Figure 6</u>	17
Classement des Big Pharma, à partir de leur chiffre d'affaires pharmaceutique 2007	
<i>Source</i> : réalisé à partir de la revue américaine Med Ad News, septembre 2008	
<u>Figure 7</u>	18
Segmentation du marché pharmaceutique en 2008 (en valeur)	
<i>Source</i> : réalisé à partir des estimations Eurostaf-Les Echos et des données IMS, 2008	
<u>Figure 8</u>	19
Marchés stratégiques investis par les Big Pharma	
<i>Source</i> : Groupe Les Echos, 2008	
<u>Figure 9</u>	20
Observation du taux de croissance annuelle des ventes pharmaceutiques mondiales, entre 1999 et 2008	
<i>Source</i> : <i>L'industrie pharmaceutique mondiale à l'horizon 2012</i> , Eurostaf-Les Echos, décembre 2008	
<u>Figure 10</u>	21
Exposition des laboratoires à la concurrence des génériques d'ici 2012	
<i>Source</i> : Pharma 2020, PricewaterhouseCoopers, 2008	
<u>Figure 11</u>	22
Comparaison des politiques en faveur des génériques	
<i>Source</i> : réalisé à partir des données Eurostaf-Les Echos, 2008	

<u>Figure 12</u>	23
Les phases de Recherche et Développement et leurs coûts (en %)	
<i>Source</i> : PhRMA, Annual Membership Survey 2007 (calculs à partir des données 2005)	
<u>Figure 13</u>	25
Une recherche de moins en moins productive – Exemple des Etats-Unis	
<i>Source</i> : FDA, PhRMA, Annual Membership Survey, 2008	
<u>Figure 14</u>	26
Comparaison des accords de licences, entre 2001 et 2007	
<i>Source</i> : réalisé à partir des données de Bionest Partners, 2008	
<u>Figure 15</u>	28
Dessin de cellules	
<u>Figure 16</u>	31
Embryogénèse et potentialité des cellules au cours du développement	
<i>Source</i> : Haldemann F., Potier H., Romagnoli S. (dir), <i>Le clonage humain en arguments</i> , édition Georg, 2005	
<u>Figure 17</u>	32
Prélèvement du sang placentaire, dit « sang de cordon	
<i>Source</i> : Fagniez PL., <i>Cellules souches et choix éthiques</i> , Juillet 2006	
<u>Figure 18</u>	34
Cellules souches embryonnaires encore indifférenciées	
<i>Source</i> : Research'eu, magazine de l'espace européen de la recherche n°56, juin 2008	
<u>Figure 19</u>	39
iPS obtenue à partir d'une cellule de la peau	
<i>Source</i> : Courtesy Junying Yu, Université de Wisconsin-Madison, 2008	
<u>Figure 20</u>	41
Reprogrammation à partir de cellules de pancréas de souris	
<i>Source</i> : Nature, 2008	
<u>Figure 21</u>	44
Maladies possédant leur lignée de cellules iPS, à mars 2009	
<i>Source</i> : Science Actualités, 2009	
<u>Figure 22</u>	48
Comparaison des deux processus d'obtention d'AMM	
<i>Source</i> : UKSCI, <i>Stem Cell Initiative Report & Recommendations</i> , novembre 2005	
<u>Figure 23</u>	49
Dépenses du Royaume-Uni dans la recherche sur cellules souches	
<i>Source</i> : MRC (Medical Research Council), 2008	

<u>Figure 24</u>	55
Pays ayant mis en place une politique d'encadrement des recherches sur embryons	
<i>Source</i> : Réalisé à partir des textes de lois de chacun des pays, reportés dans les références bibliographiques, avril 2009.	
<u>Figure 25</u>	60
Etats ayant mis en place une politique particulière d'encadrement des recherches sur cellules souches embryonnaires	
<i>Source</i> : Réalisé à partir des publications et textes de lois des différents Etats (annexe 2), avril 2009.	
<u>Figure 26</u>	65
Disparités des politiques nationales européennes en matière de recherche sur cellules souches embryonnaires	
<i>Source</i> : Réalisé à partir des textes de lois des pays, reportés dans les références bibliographiques à la section : Textes de loi par pays, avril 2009.	
<u>Figure 27</u>	66
Pays ayant signé la Convention d'Oviedo	
<i>Source</i> : Réalisé à partir du document CDBI/INF (2008) sur l'état des signatures et des ratifications au 5 septembre 2008, Conseil de l'Europe.	
<u>Figure 28</u>	69
Cartographie des acteurs du processus décisionnel	
<i>Source</i> : EGE, 2002	
<u>Figure 29</u>	70
Les étapes de la révision de la loi	
<i>Source</i> : Agence de la Biomédecine, 2008	
<u>Figure 30</u>	87
Représentation schématique du développement durable	

Annexes

Annexe 1 : Liste des essais cliniques référencés ayant utilisé les cellules souches adultes et les cellules souches du sang de cordon

Annexe 2 : Report des lois américaines

Annexe 3 : Ordre exécutif du président Barack Obama

Annexe 4 : Lettre de mission du premier Ministre au Conseil d'Etat

Annexe 5 : Lettre de mission de la Ministre de la Santé, à l'Agence de la Biomédecine

Annexe 1

Liste des essais cliniques référencés ayant utilisé les cellules souches adultes et les cellules souches du sang de cordon¹

Pathologie ²	Remarques ³ de Smith, Neaves et Teitelbaum (emphases ajoutées) (2)
Tumeurs cérébrales (médulloblastome et gliome) (3-5)	Deux études cliniques et une revue de la littérature indiquent que certains patients atteints d'un cancer du cerveau traité par une chimiothérapie à haute dose montrent un meilleur taux de survie à long terme quand on soulage les effets secondaires de la chimiothérapie par des greffes de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang.
Rétinoblastome (6-7)	Deux rapports cliniques indiquent qu'un petit groupe de patients atteints de rétinoblastome malin présentent un meilleur taux de survie quand on soulage les effets secondaires de la chimiothérapie par des greffes de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang.
Cancer ovarien (8-9)	Une étude clinique et une revue de la littérature indiquent qu'un sous-ensemble de patientes atteintes de cancer ovarien répond mieux à la chimiothérapie à haute dose quand le traitement est suivi de greffes de cellules souches adultes.
Carcinome à cellules de Merkel (10)	Une étude de cas rapporte qu'un unique patient atteint de carcinome à cellules de Merkel a présenté une survie plus longue que celle attendue quand il a reçu une greffe de cellules souches adultes après la chimiothérapie.
Cancer du testicule (11)	Bhatia <i>et al.</i> décrivent une évaluation clinique montrant que chez des patients atteints de cancer du testicule ayant rechuté, on observe une meilleure survie à long terme après une thérapie radicale comprenant une greffe de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang.
Lymphome (12-14)	Trois rapports cliniques sur divers types de lymphomes et divers nombres de patients indiquent que certains patients montrent une meilleure survie à long terme quand des greffes de cellules souches adultes sont réalisées à la suite d'une chimiothérapie à haute dose.
Lymphome non hodgkinien (15-18)	Trois études cliniques indiquent que certains patients atteints de lymphome non hodgkinien montrent une meilleure survie à long terme quand des greffes de cellules souches adultes sont réalisées à la suite d'une chimiothérapie à haute dose.
Lymphome hodgkinien (19-20)	Deux études cliniques indiquent que certains patients atteints de lymphome hodgkinien montrent des meilleurs taux globaux de survie quand ils reçoivent une greffe de cellules souches adultes à

¹ Revues Science, le 28 juillet 2006 "Adult stem cell treatments for diseases?" par Smith S, Neaves W, et Teitelbaum S, et le 19 janvier 2007 et le 8 juin 2007 "Treating diseases with adult stem cells." par Prentice DA, Tarne G. Et J Investig Med en mars 2006 "Current science of regenerative medicine with stem cells" par Prentice DA.

² Pathologie indiquée comme étant traitée, avec un échantillon de références dans des revues à comité de lecture.

³ Commentaires validant l'amélioration chez le patient à partir du supplément de Smith, Neaves et Teitelbaum.

	partir de sang.
Leucémie lymphoblastique aiguë (21-23)	Deux études cliniques, comprenant chacune plusieurs types de leucémie, indiquent que les greffes de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang du cordon ombilical améliorent la survie des enfants atteints de leucémie, quand les greffes sont réalisées pendant la phase précoce de la maladie. Les transplantations de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang peuvent induire une rémission durable quand le diagnostic de la leucémie est précoce.
Leucémie myélogène aiguë (24-27)	Trois études cliniques indiquent que les patients atteints de LMA recevant des greffes de cellules souches adultes après la rémission initiale de la maladie, montrent une meilleure survie globale . Les greffes de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang peuvent induire des améliorations significatives de la survie aux stades précoces de LMA.
Leucémie myélogène chronique (28-29)	Deux études cliniques, comprenant chacune plusieurs types de leucémie, indiquent que les greffes de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang du cordon ombilical améliorent la survie des enfants atteints de leucémie, quand les greffes sont réalisées pendant la phase précoce de la maladie. Les greffes de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang peuvent induire une rémission durable quand le diagnostic de la leucémie est précoce.
Leucémie myéломocytique juvénile (30)	Deux études cliniques, comprenant chacune plusieurs types de leucémie, indiquent que les greffes de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang du cordon ombilical améliorent la survie des enfants atteints de leucémie, quand les greffes sont réalisées pendant la phase précoce de la maladie. Les greffes de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang peuvent induire une rémission durable quand le diagnostic de la leucémie est précoce.
Lymphadénopathie angioimmunoblastique (31)	Une étude de cas rapporte qu'un seul patient atteint de LAI a connu une période prolongée de rémission après avoir reçu une chimiothérapie à haute dose et une greffe de cellules souches à partir de sang.
Myélome multiple (32-33)	Vesole <i>et al.</i> montrent qu'un régime de chimiothérapie à haute dose suivi de la greffe de cellules souches adultes à partir de sang donne lieu à des améliorations de survie modestes chez la moitié des participants à l'étude.
Myélodysplasie (34-35)	Deux études cliniques, comprenant chacune un petit nombre de patients atteints de myélodysplasie, suggèrent que la combinaison de chimiothérapie à haute dose et de greffes de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang du cordon ombilical améliore la survie chez les patients atteints de myélodysplasie , en particulier quand ce traitement est réalisé pendant la phase précoce de la maladie. Les greffes de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang permettent aux patients atteints de myélodysplasie de supporter une dose plus forte de chimiothérapie, et ainsi augmentent les chances d'une rémission durable induite

	par le traitement.
Cancer du sein (36-39)	Quatre études cliniques rapportent que les patients atteints d'un cancer du sein à haut risque ou avancé ont de meilleurs taux de survie quand le traitement par radiothérapie intensive et/ou chimiothérapie est suivi d'une greffe de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang.
Neuroblastome (40)	Une étude clinique indique que la greffe de cellules souches adultes à partir de sang est associée à de meilleurs taux de survie dans un type particulier de neuroblastome à haut risque.
Carcinome à cellules rénales (41-44)	Une étude clinique et une observation indiquent que, chez les patients atteints de carcinome à cellules rénales métastatique, les greffes de cellules souches adultes de donneurs à partir de sang retardent l'extension du cancer et résultent en une augmentation globale de la survie à long terme chez certains patients.
Sarcome des tissus mous (45)	Une étude clinique indique que certains patients atteints de STM présentent des taux de survie plus élevés quand ils sont traités avec des cellules souches adultes à partir de sang après une chimiothérapie à haute dose.
Diverses tumeurs solides (46-50)	Quatre études cliniques évaluant l'innocuité et/ou l'efficacité du traitement par greffes de cellules souches adultes pour diverses tumeurs solides (comprenant le cancer du sein, le cancer ovarien, le cancer cérébral pédiatrique) montrent que les greffes de cellules souches adultes peuvent réduire les effets secondaires de la chimiothérapie chez certains patients atteints du cancer.
Macroglobulinémie de Waldenström (51)	Une étude clinique indique que certains patients atteints de MW, soignés à la fois par une chimiothérapie à haute dose et une greffe de cellules souches hématopoïétiques, ont montré de meilleurs taux de survie .
Lymphohistiocytose hémophagocytaire (52)	Une étude de cas rapporte qu'un enfant atteint de LH a reçu une greffe de cellules souches données par sa mère deux mois après une transplantation de tissu hépatique provenant également de sa mère. Le patient a été en rémission pendant les quatre mois suivant la greffe des cellules souches .
Syndrome POEMS (myélome ostéosclérotique) (53)	Une étude clinique initiale indique que les greffes de cellules souches adultes à partir de sang soulagent certains des symptômes du POEMS .
Lupus systémique (54-62)	Des premiers rapports suggèrent que la reconstitution immunitaire par des greffes de cellules souches adultes pourrait induire une période prolongée de rémission chez certains patients atteints de lupus pour lesquels les thérapies conventionnelles ont échoué.
Syndrome de Sjögren (63)	La « réinitialisation » du système immunitaire par la chimiothérapie et par une greffe de cellules souches adultes pourrait induire une rémission prolongée chez certains patients atteints du syndrome de Sjögren.
Myasthénie (64)	
Cytopenie autoimmune (65-66)	La « réinitialisation » du système immunitaire par la chimiothérapie et par une greffe de cellules souches adultes pourrait induire une rémission prolongée chez certains patients atteints de cette

	maladie, et une étude clinique plus récente suggère qu'un tel traitement peut apporter un bénéfice à certains patients en dépit du risque d'effets secondaires sévères.
Scléromyxoedème (67)	Des résultats très récents indiquent que la chimiothérapie à haute dose suivie de greffes de cellules souches hématopoïétiques font disparaître de nombreux symptômes de la maladie pendant une durée prolongée, mais ce traitement n'est pas curatif.
Sclérodémie (68-69)	Deux revues de la littérature écrites par le même premier auteur décrivent des premières études cliniques de greffes de cellules souches adultes comme traitement de diverses maladies auto-immunes. Les auteurs suggèrent que ces greffes peuvent provoquer une rémission de la maladie chez certains patients.
Maladie de Crohn (70-73)	Des premières évaluations cliniques à petite échelle suggèrent que cette approche combinée peut contenir la maladie chez certains patients pour lesquels les traitements standards échouent , mais les greffes de cellules souches adultes sont destinées à aider les patients à survivre au régime immunosuppresseur, et non pas directement à traiter la maladie.
Maladie de Behcet (74)	On a observé que la « réinitialisation » du système immunitaire par la chimiothérapie et par une greffe de cellules souches adultes induit un état prolongé de rémission chez certains patients atteints de la maladie de Behcet.
Arthrite rhumatoïde (75-81)	Cinq premières études cliniques et deux revues de la littérature indiquent que les greffes de cellules souches adultes, qu'elles soient données et provenant du patient lui-même, combinées à l'utilisation radicale des thérapies conventionnelles (ex. : immunosuppression, chimiothérapie et/ou radiothérapie) retardent l'évolution de l'arthrite rhumatoïde chez certains patients avec une maladie avancée. Des résultats plus récents suggèrent que certains patients atteints d'arthrite rhumatoïde sévère pour lesquels les thérapies conventionnelles ont échoué, peuvent connaître une période prolongée de rémission en cas de greffes de cellules souches adultes dans le cadre d'un protocole de traitement radical.
Arthrite juvénile (82-84)	Plus récemment, des greffes de cellules souches adultes ont été utilisées en combinaison avec un traitement d'immunosuppression ou de radiothérapie. Les résultats indiquent qu' environ la moitié des patients ont présenté une rémission de la maladie à la suite de ce traitement.
Sclérose en plaques (85-90)	La combinaison de la greffe de cellules souches adultes et d'une thérapie radicale a réduit le nombre de lésions de sclérose en plaque observables , mais le suivi de l'étendue de la rémission aurait nécessité une étude plus poussée. Des recherches plus récentes indiquent que les traitements radicaux comprenant les greffes de cellules souches adultes peuvent améliorer la qualité de vie globale des patients atteints de sclérose en plaques sévère (pour lesquels il n'existe pas d'autre traitement efficace). Cependant, la capacité de la greffe à empêcher l'apparition de la SP n'est pas prouvée, et dans la plupart des cas, la greffe est destinée à aider à soulager des effets secondaires de la chimiothérapie sévère et/ou de

	l'immunosuppression.
Polychondrite (91)	Il est rapporté que le seul patient inclus dans l'étude citée a connu une période prolongée de rémission .
Vascularite systémique (92)	On a observé que la « réinitialisation » du système immunitaire par la chimiothérapie et par une greffe de cellules souches adultes induit une rémission prolongée chez certains patients atteints de vascularite systémique .
Alopécie universelle (93)	Cette référence est une étude de cas rapportant qu'un patient atteint de lymphome, ayant reçu une greffe de moelle osseuse, a également vu ses cheveux repousser .
Syndrome d'immunodéficience combinée sévère X1 (94-95)	Chez certains patients, cette thérapie est curative , bien que des problèmes de rejet immunitaire persistent pendant toute la vie du patient.
Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X et Syndrome d'hyperimmunoglobuline M lié à l'X (96-97)	Chez certains patients, cette thérapie est curative, bien qu'elle reste au stade expérimental . Des problèmes de rejet immunitaire persistent pendant toute la vie du patient, et cette option de traitement n'est pas adaptée à tous les patients.
Drépanocytose (98-103)	Une observation et une étude clinique observationnelle (totalisant une expérience sur 5 patients) indiquent que les greffes de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang du cordon ombilical peuvent apporter quelques bénéfices aux patients atteints de drépanocytose . Une troisième revue de la littérature suggère que les greffes de cellules souches adultes peuvent traiter la drépanocytose. Comme le drépanocyte résulte d'un défaut des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse, restaurer des cellules souches saines dans la moelle osseuse du patient peut guérir la maladie .
Anémie sidéroblastique (104-105)	Ces références concernent deux petites études cliniques suggérant que les greffes de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse ou de sang peuvent faire disparaître l'anémie sidéroblastique pendant une durée prolongée .
Anémie aplasique (106-107)	Une combinaison d'immunosuppression et de greffe de cellules souches adultes peut améliorer la survie à long terme des patients atteints d'anémie aplasique .
Aplasia des globules rouges (108)	Les greffes de cellules souches hématopoïétiques de donneurs, en combinaison avec la chimiothérapie peuvent améliorer la survie à long terme de certains patients .
Thrombocytopénie par amégacaryocytose (109)	Une combinaison de chimiothérapie, d'immunosuppression et de greffes de cellules souches adultes a été proposée comme traitement potentiellement curatif . Cependant, en raison du faible nombre de patients affectés par cette maladie, ce protocole de traitement reste expérimental.
Thalassémie majeure (110)	Cette référence est une observation indiquant qu'une greffe de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur a fait disparaître la maladie chez deux patients thalassémiques . La thalassémie sévère est souvent traitée par greffe de moelle osseuse, bien que cette

	procédure comporte un risque considérable et ne soit pas adaptée à tous les patients.
Amyloïdose primaire (111)	Cette référence est une revue de la littérature suggérant que les greffes de cellules souches adultes à partir du sang et la chimiothérapie à haute dose apportent une amélioration du traitement de l'amyloïdose primaire. A une petite échelle, les greffes de cellules souches adultes se sont montrées bénéfiques chez les patients atteints de la maladie à un stade avancé , bien que des effets secondaires significatifs relatifs au traitement aient été rapportés.
Anémie de Blackfan-Diamond (112)	Les greffes de cellules souches adultes peuvent annuler la défaillance de la moelle osseuse chez certains patients , mais elles ne modifient pas le défaut génétique sous-jacent la maladie et ne sont donc pas curatives.
Anémie de Fanconi (113-115)	Les greffes de cellules souches adultes peuvent annuler la défaillance de la moelle osseuse chez certains patients , mais elles ne modifient pas le défaut génétique sous-jacent la maladie et ne sont donc pas curatives.
Infection chronique par le virus d'Epstein-Barr (116-117)	Il a été rapporté que la chimiothérapie à haute dose et la régénération de la moelle osseuse réduisent la quantité corporelle de virus actifs et peuvent améliorer la survie chez certains patients .
Syndrome de Hurler (118-120)	Une analyse rétrospective et une petite étude clinique indiquent que les greffes de cellules souches adultes protègent certains des tissus attaqués par le syndrome de Hurler mais apportent peu de soulagement aux autres tissus. La survie à long terme est améliorée , avec un meilleur bénéfice chez les enfants greffés tôt dans leur vie.
Ostéogénèse imparfaite (121-123)	Trois études cliniques, toutes du même premier auteur, suggèrent que les greffes de cellules souches osseuses à partir de moelle osseuse sont réalisables et peuvent améliorer la croissance osseuse chez les enfants souffrant d'ostéogénèse imparfaite .
Leucodystrophie de Krabbe (124-125)	Deux premières études cliniques rapportent une réduction des troubles cognitifs de la maladie de Krabbe quand les enfants sont traités par des greffes de cellules souches de donneurs à partir de sang du cordon ombilical.
Ostéopétrose (126-128)	Ces références concernent une analyse rétrospective et une petite étude clinique indiquant que les greffes de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse (qu'elles soient données ou qu'elles proviennent du patient lui-même) améliorent la survie à long terme de certains enfants atteints d'un type particulier d'ostéopétrose .
Adrénoleucodystrophie cérébrale liée à l'X (129)	Cette référence est une analyse rétrospective indiquant que les greffes de cellules souches adultes à partir de sang améliorent la survie à long terme de certains patients atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale liée à l'X à un stade précoce. Environ la moitié des sujets de l'étude ont finalement succombé à la maladie, et la thérapie par greffe s'est montrée significativement moins efficace chez les enfants à un stade avancé de la maladie.

Régénération de la cornée (130-138)	Tous les papiers indiquent une régénération de la cornée et une meilleure vision chez un sous-ensemble de patients.
Gangrène des membres (139)	Une étude pilote rapporte que l'implantation de cellules souches de moelle osseuse dans les ulcères cutanés non cicatrisés restaure un flux sanguin vers la zone affectée et réalise une réparation modérée.
Cicatrisation des plaies en surface (140)	
Prothèse de mâchoire (141)	Une observation détaille une approche de génie tissulaire pour fabriquer une nouvelle mâchoire à un patient qui a perdu la sienne avec le cancer. Pour cette technique, un cadre métallique en forme de mâchoire est ensemencé avec des cellules souches de moelle osseuse et avec des médicaments favorisant la croissance, avant d'être implanté dans l'épaule du patient. Après 7 semaines, l'os a recouvert le cadre, a été retiré de l'épaule et installé comme nouvelle mâchoire pour le patient.
Réparation du crâne (142)	Une observation décrit une approche de génie tissulaire pour refermer une grande fracture du crâne. La partie ouverte du crâne du patient a été recouverte de colle à base de protéines, ensemencée avec des cellules souches d'adipocytes. La nouvelle croissance osseuse a été observée trois mois après cette procédure.
Lésion cardiaque grave (143-159)	Sept études expérimentales ou en première phase clinique, incluant un essai clinique comparatif avec placebo, indiquent que la transfusion de cellules souches de la propre moelle osseuse d'un patient peu de temps après une attaque cardiaque est relativement sûre et est associée à une régénération du tissu cardiaque et une meilleure fonction cardiaque. Les études citées suggèrent que la greffe de cellules souches adultes à partir de moelle osseuse est associée à un meilleur rétablissement après une attaque cardiaque.
Accident cérébrovasculaire (160-163)	Trois études expérimentales rapportent que l' implantation de cellules cérébrales souches dans le cerveau de patients atteints d'accidents cérébrovasculaires à long terme est réalisable et relativement sûre.
Maladie de Parkinson (164-166)	
Lésion de la moelle épinière (167)	

Source : Consortium Novus Sanguis, 2009

Références bibliographiques

1. Voir : <http://www.stemcellresearch.org/facts/treatments.htm> (accédé le 15 mai 2009)
2. Smith S, Neaves W and Teitelbaum S, Science 313, 439, 2006; voir données supplémentaires sur Science Online à l'adresse www.sciencemag.org/cgi/content/full/1129987/DC1
3. Dunkel, IJ; « High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for malignant brain tumors » ; Cancer Invest. 18, 492-493 ; 2000.

4. Abrey, LE *et al.*; « High dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in adults with malignant primary brain tumors »; *J. Neurooncol.* 44, 147-153; Sept., 1999
5. Finlay, JL; « The role of high-dose chemotherapy and stem cell rescue in the treatment of malignant brain tumors: a reappraisal »; *Pediatr. Transplant* 3 Suppl. 1, 87-95; 1999
6. Hertzberg H *et al.*; « Recurrent disseminated retinoblastoma in a 7-year-old girl treated successfully by high-dose chemotherapy and CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation »; *Bone Marrow Transplant* 27(6), 653-655; March 2001
7. Dunkel IJ *et al.*; « Successful treatment of metastatic retinoblastoma »; *Cancer* 89, 2117-2121; Nov 15 2000
8. Stiff PJ *et al.*; « High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for ovarian cancer: An autologous blood and marrow transplant registry report »; *Ann. Intern. Med.* 133, 504-515; Oct. 3, 2000
9. Schilder, RJ and Shea, TC; « Multiple cycles of high-dose chemotherapy for ovarian cancer »; *Semin. Oncol.* 25, 349-355; June 1998
10. Waldmann V *et al.*; « Transient complete remission of metastasized merkel cell carcinoma by high-dose polychemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation »; *Br. J. Dermatol.* 143, 837-839; Oct 2000
11. Bhatia S *et al.*; « High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer »; *J. Clin. Oncol.* 18, 3346-3351; Oct. 19, 2000
12. Tabata M *et al.*; « Peripheral blood stem cell transplantation in patients over 65 years old with malignant lymphoma--possibility of early completion of chemotherapy and improvement of performance status »; *Intern Med* 40, 471-474; June 2001
13. Josting, A; « Treatment of Primary Progressive Hodgkin's and Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Is There a Chance for Cure? »; *J Clin Oncol* 18, 332-339; 2000
14. Koizumi M *et al.*; « Successful treatment of intravascular malignant lymphomatosis with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation »; *Bone Marrow Transplant* 27, 1101-1103; May 2001
15. Buadi FK *et al.*; Autologous hematopoietic stem cell transplantation for older patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma, *Bone Marrow Transplant* 37, 1017-1022, June 2006
16. Tabata M *et al.*; « Peripheral blood stem cell transplantation in patients over 65 years old with malignant lymphoma--possibility of early completion of chemotherapy and improvement of performance status »; *Intern Med* 40, 471-474; June 2001
17. Josting, A; « Treatment of Primary Progressive Hodgkin's and Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Is There a Chance for Cure? »; *J Clin Oncol* 18, 332-339; 2000
18. Kirita T *et al.*; « Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible treated with radiotherapy, chemotherapy, and autologous peripheral blood stem cell transplantation »; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 90, 450-455; Oct. 2000
19. Peggs KS *et al.*; « Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation »; *Lancet* 365, 1934-1941, 4 June 2005
20. Josting, A; « Treatment of Primary Progressive Hodgkin's and Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Is There a Chance for Cure? »; *J Clin Oncol* 18, 332-339; 2000
21. Laughlin MJ *et al.*; « Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors »; *New England Journal of Medicine* 344, 1815-1822; June 14, 2001
22. Ohnuma K *et al.*; « Cord blood transplantation from HLA-mismatched unrelated donors as a treatment for children with haematological malignancies »; *Br J Haematol* 112(4), 981-987; March 2001
23. Marco F *et al.*; « High Survival Rate in Infant Acute Leukemia Treated With Early High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Support »; *J Clin Oncol* 18, 3256-3261; Sept. 15 2000
24. Laughlin MJ *et al.*; « Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors »; *New England Journal of Medicine* 344, 1815-1822; June 14, 2001
25. Ohnuma K *et al.*; « Cord blood transplantation from HLA-mismatched unrelated donors as a treatment for children with haematological malignancies »; *Br J Haematol* 112(4), 981-987; March 2001
26. Gorin NC *et al.*; « Feasibility and recent improvement of autologous stem cell transplantation for acute myelocytic leukaemia in patients over 60 years of age: importance of the source of stem cells »; *Br. J. Haematol.* 110, 887-893; Sept 2000
27. Bruserud O *et al.*; « New strategies in the treatment of acute myelogenous leukemia: mobilization and transplantation of autologous peripheral blood stem cells in adult patients »; *Stem Cells* 18, 343-351; 2000
28. Laughlin MJ *et al.*; « Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors »; *New England Journal of Medicine* 344, 1815-1822; June 14, 2001
29. Ohnuma K *et al.*; « Cord blood transplantation from HLA-mismatched unrelated donors as a treatment for children with haematological malignancies »; *Br J Haematol* 112(4), 981-987; March 2001
30. Ohnuma K *et al.*; « Cord blood transplantation from HLA-mismatched unrelated donors as a treatment for children with haematological malignancies »; *Br J Haematol* 112(4), 981-987; March 2001
31. Lindahl J *et al.*; « High-dose chemotherapy and APST as a potential cure for relapsing hemolyzing AILD »; *Leuk Res* 25(3), 267-270; March 2001
32. Aviles A *et al.*; Biological modifiers as cytoreductive therapy before stem cell transplant in previously untreated patients with multiple myeloma, *Annals of Oncology* 16, 219-221, 2005
33. Vesole, DH *et al.*; « High-Dose Melphalan With Autotransplantation for Refractory Multiple Myeloma: Results of a Southwest Oncology Group Phase II Trial »; *J Clin Oncol* 17, 2173-2179; July 1999.

34. Ohnuma K *et al.*; « Cord blood transplantation from HLA-mismatched unrelated donors as a treatment for children with haematological malignancies »; *Br J Haematol* 112(4), 981-987; March 2001
35. Bensinger WI *et al.*; « Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers »; *New England Journal of Medicine* 344, 175-181; Jan 18 2001
36. Damon LE *et al.*; « High-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell rescue for breast cancer: experience in California »; *Biol. Blood Marrow Transplant* 6, 496-505; 2000
37. Paquette, RL *et al.*, « Ex vivo expanded unselected peripheral blood: progenitor cells reduce posttransplantation neutropenia, thrombocytopenia, and anemia in patients with breast cancer », *Blood* 96, 2385-2390; October, 2000.
38. Stiff P *et al.*; « Autologous transplantation of ex vivo expanded bone marrow cells grown from small aliquots after high-dose chemotherapy for breast cancer »; *Blood* 95, 2169-2174; March 15, 2000
39. Koc, ON *et al.*; « Rapid Hematopoietic Recovery After Coinfusion of Autologous-Blood Stem Cells and Culture-Expanded Marrow Mesenchymal Stem Cells in Advanced Breast Cancer Patients Receiving High-Dose Chemotherapy »; *J Clin Oncol* 18, 307-316; January 2000
40. Kawa, K *et al.*; « Long-Term Survivors of Advanced Neuroblastoma With MYCN Amplification: A Report of 19 Patients Surviving Disease-Free for More Than 66 Months »; *J Clin Oncol* 17:3216-3220; October 1999
41. Barkholt L *et al.*, Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for metastatic renal carcinoma in Europe, *Annals of Oncology* published online 28 April 2006
42. Arya M *et al.*, Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: the next generation of therapy for metastatic renal cell cancer, *Nat Clin Pract Oncol.* 1, 32-38, Nov 2004
43. Childs R *et al.*, « Regression of Metastatic Renal-Cell Carcinoma after Nonmyeloablative Allogeneic Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation », *New England Journal of Medicine* 343, 750-758; Sept. 14, 2000
44. Childs, RW; « Successful Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma With a Nonmyeloablative Allogeneic Peripheral-Blood Progenitor-Cell Transplant: Evidence for a Graft-Versus-Tumor Effect. »; *J Clin Oncol* 17, 2044-2049; July 1999
45. Blay JY *et al.*; « High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced soft tissue sarcoma in adults »; *J. Clin. Oncol.* 18, 3643-3650; Nov 1 2000
46. Pedrazolli P *et al.*, High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors other than breast cancer in adults, *Annals of Oncology* published online 17 March 2006
47. Nieboer P *et al.*; « Long-term haematological recovery following high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation or peripheral stem cell transplantation in patients with solid tumours »; *Bone Marrow Transplant* 27, 959-966; May 2001
48. Lafay-Cousin L *et al.*; « High-dose thiotepa and hematopoietic stem cell transplantation in pediatric malignant mesenchymal tumors: a phase II study »; *Bone Marrow Transplant* 26, 627-632; Sept. 2000
49. Michon, J and Schleiermacher, G. « Autologous haematopoietic stem cell transplantation for paediatric solid tumors », *Baillieres Best Practice Research in Clinical Haematology* 12, 247-259, March-June, 1999.
50. Schilder, RJ *et al.*; « Phase I trial of multiple cycles of high-dose chemotherapy supported by autologous peripheral-blood stem cells »; *J. Clin. Oncol.* 17, 2198-2207; July 1999
51. Anagnostopoulos A *et al.*; « High-dose chemotherapy followed by stem cell transplantation in patients with resistant Waldenstrom's macroglobulinemia »; *Bone Marrow Transplant* 27, 1027-1029; May 2001
52. Matthes-Martin S *et al.*; « Successful stem cell transplantation following orthotopic liver transplantation from the same haploidentical family donor in a girl with hemophagocytic lymphohistiocytosis »; *Blood* 96, 3997-3999; Dec 1, 2000
53. Dispenzieri A *et al.*, Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature, *Blood* 104, 3400-3407, 15 November 2004
54. Burt RK *et al.*, Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus, *Journal of the American Medical Association* 295, 527-535, February 1, 2006
55. Burt RK *et al.*, « Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? », *Blood* 99, 768-784, 1 February 2002
56. Wulfraat NM *et al.*; « Prolonged remission without treatment after autologous stem cell transplantation for refractory childhood systemic lupus erythematosus »; *Arthritis Rheum* 44(3), 728-731; March 2001
57. Rosen O *et al.*; « Autologous stem-cell transplantation in refractory autoimmune diseases after in vivo immunoablation and ex vivo depletion of mononuclear cells »; *Arthritis res.* 2, 327-336; 2000
58. Traynor AE *et al.*; « Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study »; *Lancet* 356, 701-707; August 26, 2000
59. Burt, RK and Traynor, AE; « Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A New Therapy for Autoimmune Disease »; *Stem Cells* 17, 366-372; 1999
60. Burt RK *et al.*; « Hematopoietic stem cell transplantation of multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus »; *Cancer Treat. Res.* 101, 157-184; 1999
61. Traynor A and Burt RK; « Haematopoietic stem cell transplantation for active systemic lupus erythematosus »; *Rheumatology* 38, 767-772; August 1999
62. Martini A *et al.*; « Marked and sustained improvement 2 years after autologous stem cell transplant in a girl with system sclerosis »; *Rheumatology* 38, 773; August 1999
63. Rabusin M *et al.*; « Immunoablation followed by autologous hematopoietic stem cell infusion for the treatment of severe autoimmune disease »; *Haematologica* 85(11 Suppl), 81-85; Nov. 2000

64. Rabusin M *et al.*; « Immunoablation followed by autologous hematopoietic stem cell infusion for the treatment of severe autoimmune disease »; *Haematologica* 85(11 Suppl), 81-85; Nov. 2000
65. Passweg, JR *et al.*, Haematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune cytopenia, *British Journal of Haematology* 125, 749-755, June 2004
66. Rabusin M *et al.*; « Immunoablation followed by autologous hematopoietic stem cell infusion for the treatment of severe autoimmune disease »; *Haematologica* 85(11 Suppl), 81-85; Nov. 2000
67. A.M. Feasel *et al.*, "Complete remission of scleromyxedema following autologous stem cell transplantation," *Archives of Dermatology* 137, 1071-1072; Aug. 2001.
68. Burt RK *et al.*, « Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? », *Blood* 99, 768-784, 1 February 2002
69. Burt, RK and Traynor, AE; « Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A New Therapy for Autoimmune Disease »; *Stem Cells* 17, 366-372; 1999
70. Kreisel W *et al.*, Complete remission of Crohn's disease after high-dose cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplantation* 32, 337-340, 2003
71. Burt RK *et al.*, « High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease », *Blood* 101, 2064-2066, March 2003
72. Rabusin M *et al.*; « Immunoablation followed by autologous hematopoietic stem cell infusion for the treatment of severe autoimmune disease »; *Haematologica* 85(11 Suppl), 81-85; Nov. 2000
73. Hawkey CJ *et al.*; « Stem cell transplantation for inflammatory bowel disease: practical and ethical issues »; *Gut* 46, 869-872; June 2000
74. Rabusin M *et al.*; « Immunoablation followed by autologous hematopoietic stem cell infusion for the treatment of severe autoimmune disease »; *Haematologica* 85(11 Suppl), 81-85; Nov. 2000
75. Burt RK *et al.*, « Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? », *Blood* 99, 768-784, 1 February 2002
76. Burt RK *et al.*, « Induction of remission of severe and refractory rheumatoid arthritis by allogeneic mixed chimerism », *Arthritis & Rheumatism* 50, 2466-2470, August 2004
77. Verburg RJ *et al.*; « High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with rheumatoid arthritis: results of an open study to assess feasibility, safety, and efficacy »; *Arthritis Rheum* 44(4), 754-760; April 2001
78. Rabusin M *et al.*; « Immunoablation followed by autologous hematopoietic stem cell infusion for the treatment of severe autoimmune disease »; *Haematologica* 85(11 Suppl), 81-85; Nov. 2000
79. Burt, RK and Traynor, AE; « Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A New Therapy for Autoimmune Disease »; *Stem Cells* 17, 366-372; 1999
80. Burt RK *et al.*; « Hematopoietic stem cell transplantation of multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus »; *Cancer Treat. Res.* 101, 157-184; 1999
81. Burt, RK *et al.*, « Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory rheumatoid arthritis: sustained response in two of four patients », *Arthritis & Rheumatology* 42, 2281-2285, November, 1999.
82. I M de Kleer *et al.*, Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity, *Ann Rheum Dis* 63, 1318-1326, 2004
83. Rabusin M *et al.*; « Immunoablation followed by autologous hematopoietic stem cell infusion for the treatment of severe autoimmune disease »; *Haematologica* 85(11 Suppl), 81-85; Nov. 2000
84. Burt, RK and Traynor, AE; « Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A New Therapy for Autoimmune Disease »; *Stem Cells* 17, 366-372; 1999
85. Saccardi R *et al.*, Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life, *Blood* 105, 2601-2607, 15 March 2005
86. Burt RK *et al.*, « Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? », *Blood* 99, 768-784, 1 February 2002
87. Mancardi GL *et al.*; « Autologous hematopoietic stem cell transplantation suppresses Gd-enhanced MRI activity in MS »; *Neurology* 57, 62-68; July 10, 2001
88. Rabusin M *et al.*; « Immunoablation followed by autologous hematopoietic stem cell infusion for the treatment of severe autoimmune disease »; *Haematologica* 85(11 Suppl), 81-85; Nov. 2000
89. Burt, RK and Traynor, AE; « Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A New Therapy for Autoimmune Disease »; *Stem Cells* 17, 366-372; 1999
90. Burt RK *et al.*; « Hematopoietic stem cell transplantation of multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus »; *Cancer Treat. Res.* 101, 157-184; 1999
91. Rosen O *et al.*; « Autologous stem-cell transplantation in refractory autoimmune diseases after in vivo immunoablation and ex vivo depletion of mononuclear cells »; *Arthritis res.* 2, 327-336; 2000
92. Rabusin M *et al.*; « Immunoablation followed by autologous hematopoietic stem cell infusion for the treatment of severe autoimmune disease »; *Haematologica* 85(11 Suppl), 81-85; Nov. 2000
93. Seifert B *et al.*, Complete remission of alopecia universalis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Blood* 105, 426-427, 1 January 2005
94. Grunebaum E *et al.*, Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency, *Journal of the American Medical Association* 295, 508-518, 1 February 2006

95. Cavazzana-Calvo M *et al.*; « Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease »; *Science* 288, 669-672; April 28, 2000 (NOTE: gene therapy using bone marrow adult stem cells as gene vehicle)
96. Ziegner UH *et al.*; « Unrelated umbilical cord stem cell transplantation for X-linked immunodeficiencies »; *J Pediatr* 138(4), 570-573; April 2001
97. Amrolia, P. *et al.*; « Nonmyeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies »; *Blood* 96, 1239-1246, Aug. 15, 2000.
98. Klein A *et al.*, Hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease, *Rev Med Brux.* 2005;26 Spec no:Sp23-5
99. Adamkiewicz TV *et al.*, Transplantation of unrelated placental blood cells in children with high-risk sickle cell disease, *Bone Marrow Transplant.* 34, 405-411, Sept 2004
100. Wu CJ *et al.*, Molecular assessment of erythroid lineage chimerism following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation, *Exp Hematol.* 31, 924-933, Oct 2003
101. Gore L. *et al.*; « Successful cord blood transplantation for sickle cell anemia from a sibling who is human leukocyte antigen-identical: implications for comprehensive care »; *J Pediatr Hematol Oncol* 22(5):437-440; Sep-Oct 2000
102. Steen RG *et al.*; « Improved cerebrovascular patency following therapy in patients with sickle cell disease: initial results in 4 patients who received HLA-identical hematopoietic stem cell allografts »; *Ann Neurol* 49(2), 222-229; Feb. 2001
103. Wethers DL; « Sickle cell disease in childhood: Part II. Diagnosis and treatment of major complications and recent advances in treatment »; *Am. Fam. Physician* 62, 1309-1314; Sept. 15, 2000
104. Ayas M *et al.*; « Congenital sideroblastic anaemia successfully treated using allogeneic stem cell transplantation »; *Br J Haematol* 113, 938-939; June 2001
105. Gonzalez MI *et al.*; « Allogeneic peripheral stem cell transplantation in a case of hereditary sideroblastic anaemia »; *British Journal of Haematology* 109, 658-660; 2000
106. Gurman G *et al.*; « Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for severe aplastic anemia »; *Ther Apher* 5(1), 54-57; Feb. 2001
107. Kook H *et al.*; « Rubella-associated aplastic anemia treated by syngeneic stem cell transplantations »; *Am. J. Hematol.* 64, 303-305; August 2000
108. Rabusin M *et al.*; « Immunoablation followed by autologous hematopoietic stem cell infusion for the treatment of severe autoimmune disease »; *Haematologica* 85(11 Suppl), 81-85; Nov. 2000
109. Yesilipek *et al.*; « Peripheral stem cell transplantation in a child with amegakaryocytic thrombocytopenia »; *Bone Marrow Transplant* 26, 571-572; Sept. 2000
110. Tan PH *et al.*, « Unrelated peripheral blood and cord blood hematopoietic stem cell transplants for thalassemia major », *Am J Hematol* 75, 209-212, April 2004
111. Sezer O *et al.*; « Novel approaches to the treatment of primary amyloidosis »; *Exper Opin. Investig. Drugs* 9, 2343-2350; Oct 2000
112. Ostronoff M *et al.*, « Successful nonmyeloablative bone marrow transplantation in a corticosteroid-resistant infant with Diamond-Blackfan anemia », *Bone Marrow Transplant.* 34, 371-372, August 2004
113. Bitan M *et al.*, Fludarabine-based reduced intensity conditioning for stem cell transplantation of fanconi anemia patients from fully matched related and unrelated donors, *Biol Blood Marrow Transplant.* 12, 712-718, July 2006
114. Tan PL *et al.*, Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation, *Pediatr Blood Cancer*, 46, 630-636, May 1, 2006
115. Kohli-Kumar M *et al.*, « Haemopoietic stem/progenitor cell transplant in Fanconi anaemia using HLA-matched sibling umbilical cord blood cells », *British Journal of Haematology* 85, 419-422, October 1993
116. Fujii N *et al.*; « Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection »; *Bone Marrow Transplant* 26, 805-808; Oct. 2000
117. Okamura T *et al.*; « Blood stem-cell transplantation for chronic active Epstein-Barr virus with lymphoproliferation »; *Lancet* 356, 223-224; July 2000
118. Cox-Brinkman J *et al.*, Hematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome, *Bone Marrow Transplantation* 38, 17-21, 2006
119. Staba SL *et al.*, Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome », *New England Journal of Medicine* 350, 1960-1969, 6 May 2004
120. Koc ON *et al.*, Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH), *Bone Marrow Transplant* 215-222; Aug 2002.
121. Horwitz EM *et al.*, « Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone », *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 99, 8932-8937; 25 June 2002.
122. Horwitz EM *et al.*, « Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta », *Blood* 97, 1227-1231; 1 March 2001.
123. Horwitz, EM *et al.*; « Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta »; *Nat. Med.* 5, 309-313; March 1999.
124. Escolar ML *et al.*, « Transplantation of umbilical cord-blood in babies with infantile Krabbe's disease », *New England Journal of Medicine* 352, 2069-2081, 19 May 2005
125. Krivit W *et al.*, « Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Globoid-Cell Leukodystrophy », *New England Journal of Medicine* 338, 1119-1127, Apr 16, 1998

126. Tsuji Y *et al.*, Successful nonmyeloablative cord blood transplantation for an infant with malignant infantile osteopetrosis, *J Pediatr Hematol Oncol.* 27, 495-498, Sept 2005
127. Driessen GJ *et al.*, Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report, *Bone Marrow Transplantation* 32, 657-663, October 2003
128. Schulz *et al.*, HLA-haploidentical blood progenitor cell transplantation in osteopetrosis, *Blood* 99, 3458-3460, 1 May 2002
129. Peters C *et al.*, Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999, *Blood* 104, 881-888, 1 August 2004
130. Inatomi T *et al.*, Midterm results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation, *American Journal of Ophthalmology* 141, 267-275, February 2006
131. Nishida K *et al.*, Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium, *New England Journal of Medicine* 351, 1187-1196, 16 September 2004
132. Anderson DF *et al.*; « Amniotic Membrane Transplantation After the Primary Surgical Management of Band Keratopathy »; *Cornea* 20(4), 354-361; May 2001
133. Anderson DF *et al.*; « Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency »; *Br J Ophthalmol* 85(5), 567-575; May 2001
134. Henderson TR *et al.*; « The long term outcome of limbal allografts: the search for surviving cells »; *Br J Ophthalmol* 85(5), 604-609; May 2001
135. Daya SM, Ilari FA; « Living related conjunctival limbal allograft for the treatment of stem cell deficiency »; *Ophthalmology* 180, 126-133; January 2001
136. Schwab IR *et al.*; « Successful transplantation of bioengineered tissue replacements in patients with ocular surface disease »; *Cornea* 19, 421-426; July 2000.
137. Tsai *et al.*; « Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. »; *New England Journal of Medicine* 343, 86-93, 2000.
138. Tsubota K *et al.*; « Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation »; *New England Journal of Medicine* 340, 1697-1703; June 3, 1999
139. Tateishi-Yuyama E *et al.*; « Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial »; *Lancet* 360, 427-435; 10 August 2002.
140. Badiavas EV and Falanga V, « Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells », *Archives of Dermatology* 139, 510-516, 2003
141. Warnke PH *et al.*, Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man, *Lancet* 364, 766-770, 28 August 2004.
142. Lendeckel S *et al.*, Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report, *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 32, 370-373, 2004
143. Joseph J *et al.*, Safety and effectiveness of granulocyte-colony stimulating factor in mobilizing stem cells and improving cytokine profile in advanced chronic heart failure, *American Journal of Cardiology* 97, 681-684, 1 March 2006
144. Blocklet D *et al.*, Myocardial homing of nonmobilized peripheral-blood CD34+ cells after intracoronary injection, *Stem Cells* 24, 333-336, February 2006
145. Janssens S *et al.*, Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial, *Lancet* 367, 113-121, 14 January 2006
146. Patel AN *et al.*, Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study, *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery* 130, 1631-1638, December 2005
147. Ince H *et al.*, Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor (FIRSTLINE-AMI), *Circulation* 112, 3097-3106, 15 November 2005
148. Ince H *et al.*, Prevention of left ventricular remodeling with granulocyte colony-stimulating after acute myocardial infarction, *Circulation* 112, I-73-I-80, 30 August 2005
149. Bartunek J *et al.*, Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction, *Circulation* 112, I-178-I-183, 30 August 2005
150. Dohmann HFR *et al.*, Transendocardial autologous bone marrow mononuclear cell injection in ischemic heart failure, *Circulation* 112, 121-126, 26 July 2005
151. Wollert KC *et al.*, « Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial », *Lancet* 364, 141-148, 10 July 2004
152. Britten MB *et al.*, « Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction »; *Circulation* 108, 2212-2218; Nov 2003
153. Perin EC *et al.*; « Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure »; *Circulation* 107, r75-r83; published online May 2003
154. Stamm C *et al.*; « Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration »; *The Lancet* 361, 45-46; 4 January 2003
155. Tse H-F *et al.*; « Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation »; *The Lancet* 361, 47-49; 4 January 2003
156. Strauer BE *et al.*; « Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans »; *Circulation* 106, 1913-1918; 8 October 2002

157. Strauer BE *et al.*; « Myocardial regeneration after intracoronary transplantation of human autologous stem cells following acute myocardial infarction »; *Dtsch Med Wochenschr* 126, 932-938; Aug 24, 2001
158. Menasché P *et al.*; « Myoblast transplantation for heart failure. » *Lancet* 357, 279-280; Jan 27, 2001
159. Menasché P *et al.* [« Autologous skeletal myoblast transplantation for cardiac insufficiency. First clinical case. »] [article in French] *Arch Mal Coeur Vaiss* 94(3), 180-182; March 2001
160. Shyu W-C *et al.*, Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial, *Canadian Medical Association Journal* 174, 927-933, 28 March 2006
161. Stillely CS *et al.*, Changes in cognitive function after neuronal cell transplantation for basal ganglia stroke, *Neurology* 63, 1320-1322, October 2004
162. Meltzer CC *et al.*; « Serial [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography after Human Neuronal Implantation for Stroke »; *Neurosurgery* 49, 586-592; 2001.
163. Kondziolka D *et al.*; « Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke »; *Neurology* 55, 565-569; August 2000
164. Love S *et al.*, Glial cell line-derived neurotrophic factor induces neuronal sprouting in human brain, *Nature Medicine* 11, 703-704, July 2005
165. Slevin JT *et al.*, Improvement of bilateral motor functions in patients with Parkinson disease through the unilateral intraputaminial infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor, *Journal of Neurosurgery* 102, 216-222, February 2005
166. Gill SS *et al.*; « Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease »; *Nature Medicine* 9, 589-595; May 2003 (published online 31 March 2003)
167. Lima C *et al.*, Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: A pilot clinical study, *Journal of Spinal Cord Medicine* 29, 191-203, July 2006

Annexe 2

Report des lois américaines

Etats permissifs

Californie

Source : <http://www.cirm.ca.gov/pdf/prop71.pdf>

Connecticut

« The Connecticut Stem Cell Research Grants-in-Aid Program was established by the Connecticut General Assembly in June 2005 when it passed Connecticut General Statutes §19a-32d through §19a-32g. This legislation appropriates \$20 million dollars to support embryonic and human adult stem cell research through June 30, 2007. In addition, for each of the fiscal years ending June 30, 2008 through June 30, 2015, the legislation specifies that an additional \$10 million dollars should be disbursed to support additional research. In total, at least \$100 million in public support will be available over the next ten years for stem cell research ».

Source : <http://www.ct.gov/dph/cwp/view.asp?a=3142&q=389700>

Illinois

Public Act 095-0519 : « This Act may be cited as the Stem Cell Research and Human Cloning Prohibition Act»

Source: <http://www.ilga.gov/legislation/publicacts/fulltext.asp?Name=095-0519>

Indiana

Source: <http://www.in.gov/legislative/ic/code/title35/ar46/ch5.html>

Iowa

SF 162, « the The Iowa Stem Cell Research and Cures Initiative ».

Source : <http://www.iowapolitics.com/index.iml?Article=89896>

New Jersey

An Act concerning human stem cell research and supplementing Title 26 of the Revised Statutes and Title 2C of the New Jersey Statutes.

Source: http://www.njleg.state.nj.us/2002/Bills/PL03/203_.PDF

New York

« The New York Stem Cell Foundation (NYSCF) is a non-profit organization dedicated to furthering stem cell research to advance the search for cures of the major diseases of our time. The mission of NYSCF is to support scientists engaged in human embryonic stem cell research (hESC) and somatic cell nuclear transfer (SCNT) through grants, fellowships, and symposia ».

Sources: http://www.nyscf.org/our_mission/mission.html

<http://public.leginfo.state.ny.us/menugetf.cgi?COMMONQUERY=LAWS>

Etats intermédiaires

Maryland

« The Maryland Stem Cell Research Act of 2006 was established by the Governor and the Maryland General Assembly during the 2006 legislative session and created the Maryland Stem Cell Research Fund. This fund is continued through an appropriation in Governor Martin O'Malley's annual budget ».

Source: <http://www.mscref.org/>

Massachusetts

An Act Enhancing Regenerative Medicine in the Commonwealth, St. 2005, c.27. Law says, in part, « it shall be the policy of the Commonwealth to actively foster research and therapies in the life sciences and regenerative medicine by permitting research and clinical applications involving the derivation and use of human embryonic stem cells, including research and clinical applications involving somatic cell nuclear transfer, placental and umbilical cord blood cells and human adult stem cells, and other mechanisms to create embryonic stem cells which are consistent with this act. It shall further be the policy of the commonwealth to prohibit human reproductive cloning ».

Source: <http://www.lawlib.state.ma.us/stemcell.html>

Michigan

« The Stem Cell Initiative, also known as CureMichigan, appeared on the November 2008 ballot as Proposal 2. The amendment enacted the allowance of the donation of embryos produced in fertility clinics that would otherwise be discarded, and the allowance of researchers to create embryonic stem cell cultures to study disease. It would allow government funding of stem-cell research. Human cloning would continue to be illegal ».

Source: [http://ballotpedia.org/wiki/index.php/Michigan_Stem_Cell_Initiative_\(2008\)](http://ballotpedia.org/wiki/index.php/Michigan_Stem_Cell_Initiative_(2008))

Arizona

Source : <http://www.azcentral.com/arizonarepublic/news/articles/2009/03/10/20090310biz-stemcells0310.html>

Arkansas

Source : <http://www.ncsl.org/programs/health/Genetics/embfet.htm>

Florida

Source : <http://www6.miami.edu/ethics/Stemcells/florida.html>

Georgia

senate bill 169 (passed March 12, 2009)

Source : <http://www.georgialegislativewatch.com/2009/03/09/sb-169-from-octo-mom-to-stem-cell-research/>

Kentucky

Source: <http://www.lrc.state.ky.us/KRS/436-00/026.PDF>

Louisiane

House Bill 370 « The Louisiana House on Tuesday approved a measure (HB 370) that would prohibit the use of state or federal funds for research on human somatic cell nuclear transfer ».

Source : <http://www.legis.state.la.us/lss/lss.asp?doc=78690>
<http://www.medicalnewstoday.com/articles/104499.php>

Etats d'interdiction

Maine

Source : <http://www.mainelegislature.org/legis/statutes/22/title22sec1593.html>

Minnesota

Source : <http://wdoc.house.leg.state.mn.us/leg/LS85/HF0034.0.pdf>

Missouri

Chapter 188, Section 188.036 « Prohibited abortions, those done with intent to use fetal organs or tissue for transplant, experiments or for consideration, exceptions »

Source: <http://www.moga.mo.gov/statutes/c100-199/1880000036.htm>

Montana

50-20-108. Protection of premature infants born alive.

Source : <http://data.opi.state.mt.us/bills/mca/50/20/50-20-108.htm>

Nebraska

« The State of Nebraska passed legislation last year that allowed for using stem cells without destroying the embryos. That was LB 606. This appears to be a win-win situation. People who suffer from horrible diseases are more likely to have cures found with the stem cells while no embryos are destroyed ».

Source : <http://www.unicam.state.ne.us/FloorDocs/100/PDF/Final/LB606.pdf>

http://www.associatedcontent.com/article/1635087/nebraskas_legislating_of_stem_cell.html?cat=68

New Hampshire

168-B:15 Restrictions on use of Preembryos.

I. No preembryo shall be maintained ex utero in the noncryo-preserved state beyond 14 days post-fertilization development.

II. No preembryo that has been donated for use in research shall be transferred to a uterine cavity.

Source: <http://www.gencourt.state.nh.us/rsa/html/XII/168-B/168-B-15.htm>

New Mexico

Source: <http://www.ncsl.org/programs/health/Genetics/embfet.htm>

North Dakota

Source: <http://www.legis.nd.gov/cencode/t14c022.pdf>

<http://www.legis.nd.gov/assembly/58-2003/bill-text/DAUB0400.pdf>

Ohio

Source: <http://codes.ohio.gov/orc/2919.14>

Pennsylvania

Pennsylvania's law prohibits « knowingly perform[ing] any type of nontherapeutic experimentation or nontherapeutic medical procedure... upon any unborn child... » Pa. Cons. Stat. tit 18. § 3216 (a) (West 2000). Performing such experimentation is a felony. *Id.* « Unborn child » means « an individual organism of the species homo sapiens from fertilization until live birth ». §3203.

Source : <http://www.usccb.org/prolife/issues/bioethic/states701.htm>

Rhode Island

Rhode Island prohibits the use of « any live human fetus, whether before or after expulsion from its mother's womb, for scientific, laboratory research, or other kind of experimentation ». R.I. Gen. Laws § 11-54-1(a) (Michie 2000). A legal analysis commissioned by the National Bioethics Advisory Commission concluded that this law « ban[s] research on *in vitro* embryos altogether ». NBAC, Ethical Issues in Human Stem Cell Research, vol. II, pages A-4, A-10.

Source: <http://www.usccb.org/prolife/issues/bioethic/states701.htm>

South Dakota

34-14-16. « Research that destroys human embryo prohibited--Violation as misdemeanor. No person may knowingly conduct nontherapeutic research that destroys a human embryo. A violation of this section is a Class 1 misdemeanor ».

Source : <http://legis.state.sd.us/statutes/DisplayStatute.aspx?Type=Statute&Statute=34-14-16>

Tennessee

39-15-208. « Research, photography, sale, and experimentation upon aborted fetuses - Penalty for violation. (a) It is unlawful for any person, agency, corporation, partnership or association to engage in medical experiments, research, or the taking of photographs upon an aborted fetus without the prior knowledge and consent of the mother ».

Source: <http://www.michie.com/tennessee/lpext.dll?f=templates&fn=main-h.htm&cp=>

Utah

76-7-310. « Experimentation with unborn children prohibited - Testing for genetic defects. Live unborn children may not be used for experimentation, but when advisable, in the best medical judgment of the physician, may be tested for genetic defects ».

Source: http://le.utah.gov/~code/TITLE76/htm/76_07_031000.htm

Wyoming

35-6-115. « Penalty for giving away a live or viable aborted child for experimentation. Whoever sells, transfers, distributes or gives away any live or viable aborted child for any form of experimentation is guilty of a felony punishable by a fine of not less than ten thousand dollars (\$10,000.00) and by imprisonment in the penitentiary for not less than one (1) year nor more than fourteen (14) years ».

Source : <http://legisweb.state.wy.us/statutes/titles/Title35/Title35.htm>

Etat souhaitant devenir permissif, depuis le changement de la loi fédérale

North Carolina

HB 1837, « The Stem Cell Research Health and Wellness Act »

Sources: <http://www.jwpcivitasinstitute.org/media/publication-archive/policy-brief/stem-cell-research-north-carolina-what-s-really-going>
<http://www.ncleg.net/gascripts/BillLookUp/BillLookUp.pl?Session=2007&BillID=h1837>
<http://www.ncleg.net/Sessions/2007/Bills/House/PDF/H1837v0.pdf>

Etats souhaitant devenir d'interdiction, depuis le changement de la loi fédérale

Oklahoma

« Published: April 24, 2009 Senate Republican leaders are considering making another attempt to override the governor's veto of a bill that would have made it a crime for a scientist to perform any form of embryonic stem cell research ».

Source : <http://newsok.com/oklahoma-stem-cell-laws-veto-might-not-end-battle/article/3364053>

Texas

« Texas researchers who thought President Barack Obama's executive order lifting the restrictions on embryonic stem cell research would finally free them to ramp up work with the cutting-edge science are facing a new obstacle: the state Legislature ».

Source: <http://www.chron.com/disp/story.mpl/front/6350797.html>

Etats n'ayant pas créé de loi particulière (loi fédérale uniquement)

Alabama

Alaska

Colorado

Delaware

Hawaii

Idaho

Kansas

Mississippi

Nevada

Oregon

South Carolina

Vermont

Virginia

Washington

West Virginia

Wisconsin

Annexe 3 :
Ordre exécutif du président Barack Obama

THE WHITE HOUSE

Office of the Press Secretary

For Immediate Release March 9, 2009

EXECUTIVE ORDER

**REMOVING BARRIERS TO RESPONSIBLE SCIENTIFIC
RESEARCH INVOLVING HUMAN STEM CELLS**

By the authority vested in me as President by the Constitution and the laws of the United States of America, it is hereby ordered as follows:

Section 1. Policy. Research involving human embryonic stem cells and human non-embryonic stem cells has the potential to lead to better understanding and treatment of many disabling diseases and conditions. Advances over the past decade in this promising scientific field have been encouraging, leading to broad agreement in the scientific community that the research should be supported by Federal funds.

For the past 8 years, the authority of the Department of Health and Human Services, including the National Institutes of Health (NIH), to fund and conduct human embryonic stem cell research has been limited by Presidential actions. The purpose of this order is to remove these limitations on scientific inquiry, to expand NIH support for the exploration of human stem cell research, and in so doing to enhance the contribution of America's scientists to important new discoveries and new therapies for the benefit of humankind.

Sec. 2. Research. The Secretary of Health and Human Services (Secretary), through the Director of NIH, may support and conduct responsible, scientifically worthy human stem cell research, including human embryonic stem cell research, to the extent permitted by law.

Sec. 3. Guidance. Within 120 days from the date of this order, the Secretary, through the Director of NIH, shall review existing NIH guidance and other widely recognized guidelines on human stem cell research, including provisions establishing appropriate safeguards, and issue new NIH guidance on such research that is consistent with this order. The Secretary, through NIH, shall review and update such guidance periodically, as appropriate.

Sec. 4. General Provisions. (a) This order shall be implemented consistent with applicable law and subject to the availability of appropriations.

(b) Nothing in this order shall be construed to impair or otherwise affect:

(i) authority granted by law to an executive department, agency, or the head thereof; or

(ii) functions of the Director of the Office of Management and Budget relating to budgetary, administrative, or legislative proposals.

(c) This order is not intended to, and does not, create any right or benefit, substantive or procedural, enforceable at law or in equity, by any party against the United States, its departments, agencies, or entities, its officers, employees, or agents, or any other person.

Sec. 5. Revocations. (a) The Presidential statement of August 9, 2001, limiting Federal funding for research involving human embryonic stem cells, shall have no further effect as a statement of governmental policy.

(b) Executive Order 13435 of June 20, 2007, which supplements the August 9, 2001, statement on human embryonic stem cell research, is revoked.

BARACK OBAMA

THE WHITE HOUSE,
March 9, 2009.

Annexe 4

Lettre de mission du premier Ministre au Conseil d'Etat

Le Premier Ministre

N° 206/08/SG

Paris, le 11 février 2008

A

Monsieur le vice-président du Conseil d'Etat

Objet : Réalisation d'une étude préalable au réexamen de la loi relative à la bioéthique

La loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique a prévu qu'elle ferait l'objet d'un nouvel examen d'ensemble par le Parlement à horizon de cinq ans. L'évolution accélérée des technologies biomédicales, comme les modifications apportées par nos principaux voisins européens à leur propre législation, nous invitent aussi, dans un contexte de mondialisation des enjeux de santé et de recherche, à réévaluer notre dispositif législatif.

Dans ce domaine particulièrement, les découvertes scientifiques et les perfectionnements de la technique posent des questions éthiques et morales qui nous invitent à une large réflexion collective. C'est pourquoi il me paraît indispensable que soit, sur ce sujet, organisé un vaste débat faisant appel à la participation des citoyens.

Le réexamen de la loi du 6 août 2004 sera ainsi précédé d'un débat public mené dans le cadre des « Etats généraux de la bioéthique » qui se tiendront en 2009 et dont l'organisation a été confiée par la ministre de la santé, de la jeunesse et des sports à l'Agence de la biomédecine.

Cette démarche ne saurait méconnaître les principes juridiques fondateurs qui s'appliquent en la matière, dont la prise en compte lors de l'établissement de la première législation bioéthique globale en 1994 et de l'adoption de la loi de 2004 a contribué, pour une large part, au consensus qui a accompagné le vote de ces lois et à la cohérence des dispositifs adoptés. Le Conseil d'Etat avait, à cet égard, apporté au Gouvernement un précieux concours lors de l'élaboration des lois de 1994 et 2004.

Je souhaite que le Conseil d'Etat puisse contribuer à la réflexion préalable au réexamen de la loi relative à la bioéthique, notamment en identifiant d'éventuelles lacunes de notre législation et en envisageant ses évolutions possibles.

Il m'apparaît, en particulier, utile qu'il puisse procéder à l'examen approfondi des questions suivantes :

- les dispositions encadrant les activités d'assistance médicale à la procréation et, en particulier, celles de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire, garantissent-elles une application effective du principe prohibant « toute pratique eugénique tendant à l'organisation et à la sélection des personnes » ?*

- la contrariété à l'ordre public des conventions de mères porteuses et la nullité de tous les actes qui en découlent pourraient-elles, dans certaines hypothèses exceptionnelles, faire l'objet de tempéraments ?

- pourrait-on envisager une indemnisation plus complète et plus équitable des contraintes liées au don d'organe ou d'ovocytes et définir un cadre légal pour l'autoconservation des éléments et produits du corps humain, sans enfreindre le principe de non patrimonialité de ces éléments ?

- compte tenu des pratiques de contournement des règles en vigueur, pourrait-on adapter le principe subordonnant la mise en œuvre des tests de paternité à un contrôle préalable du juge civil ?

- le régime encadrant les recherches sur les embryons surnuméraires ou sur les cellules souches embryonnaires, institué pour une durée limitée à cinq ans par la loi du 6 août 2004, a-t-il atteint ses objectifs ?

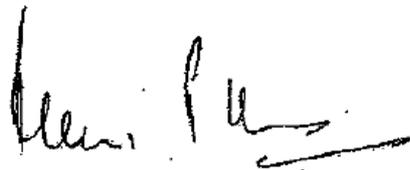
- quelle analyse juridique convient-il de faire, au regard du principe interdisant la conception ou la constitution d'embryons humains aux fins de recherche, des propositions tendant à autoriser, dans certaines hypothèses, la constitution de lignées de cellules souches embryonnaires par transfert nucléaire ?

- est-il nécessaire d'introduire dans le code civil des dispositions plus explicites sur le statut du corps humain après la mort ?

La réflexion qui sera conduite par le Conseil d'Etat sur ces questions permettra d'éclairer le Gouvernement dans le processus de réexamen de la loi relative à la bioéthique. La contribution que le Conseil d'Etat pourrait apporter au-delà en se prononçant sur toute autre question relevant du champ de l'éthique biomédicale dont les enjeux lui apparaîtraient importants se révélerait également précieuse.

Le cas échéant, vous tiendrez compte dans vos travaux, des conclusions de la mission confiée par le Président de la République à Madame Simone Veil sur le préambule de la Constitution.

J'attacherais du prix à ce que les réflexions et recommandations du Conseil d'Etat, assorties le cas échéant de propositions de modification législative, me soient remises avant la fin de l'année 2008.



François FILLON

Annexe 5

Lettre de mission de la Ministre de la Santé, à l'Agence de la Biomédecine



Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative

Paris, le - 6 MAI 2008

La Ministre

CAB0-AG/LLC.D-08-4817

Madame la directrice générale,

La loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique a prévu qu'elle ferait l'objet d'un nouvel examen d'ensemble par le Parlement à l'horizon de cinq ans.

Alors même que la mondialisation des enjeux de santé et de recherche nous invite à réévaluer notre dispositif législatif, le progrès des sciences et le perfectionnement sans précédent des techniques biomédicales soulèvent un très grand nombre de questions éthiques qui méritent l'ouverture d'un large débat.

Les états généraux de la bioéthique, qui se tiendront en 2009, seront ainsi l'occasion d'engager, dans un cadre inédit, une réflexion approfondie.

L'Agence de la biomédecine s'était vu confier l'organisation de ces états généraux par le précédent ministre de la santé. L'intérêt exceptionnel de nos concitoyens pour toutes ces questions nous incite à repenser la configuration générale des états généraux et conduit le Président de la République et le gouvernement à préférer en confier l'organisation à un comité de pilotage, présidé par une haute personnalité, qui se réunira en octobre 2008.

Dans cette perspective, je souhaite, après que le Premier ministre a saisi le conseil d'Etat en vue de la réalisation d'une étude préalable au réexamen de la loi relative à la bioéthique, que l'Agence de la biomédecine participe activement à cette phase de préparation, en établissant un bilan, nourri par sa précieuse expertise, de l'application de la loi de 2004.

Il serait par ailleurs utile que vous puissiez procéder à une étude comparative de l'encadrement juridique des activités biomédicales dans d'autres pays dont la pratique en la matière pourrait éclairer notre réflexion.

Vous veillerez à ce que ce bilan me soit remis avant la fin du mois de septembre prochain.

Je vous prie d'agréer, madame la directrice générale, l'expression de mes salutations distinguées.

Roselyne BACHELOT-NARQUIN

Madame Carine CAMBY
Directrice générale
Agence de la Biomédecine
1, avenue du Stade de France
93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

14, avenue Duquesne - 75950 Paris 07 SP Tél. : 01 40 56 60 00