



Marie-Odile OTT

La recherche sur

- les organes, tissus et cellules humains
- les cellules souches
- l'embryon humain et les cellules embryonnaires

La recherche sur les produits du corps humain

-encadrer le prélèvement à but scientifique

Sur organes, tissus, cellules , dont cellules souches adultes y inclus cellules souches hématopoïétiques et les tissus embryonnaires ou fœtaux à fins scientifiques

-Cadre spécifique pour la recherche sur l'embryon humain issu de FIV:

- les cellules souches embryonnaires humaines, embryons humains et l'import/export des tissus embryonnaires ou fœtaux à fins scientifiques

La recherche à finalité scientifique - en amont de l'application thérapeutique chez l'homme

Prélèvements à but scientifique : décret aout 2007

-organes ou fragments, tissus, cellules

-tissus et cellules embryonnaires ou fœtaux issus d'interruption de grossesse (IMG; IVG)

Les protocoles sont adressés à l'Agence de la biomédecine qui les transmet avec avis au Ministère de la Recherche qui peut suspendre ou interdire

La procédure normale d'importation de cellules à des fins scientifiques.

•articles R.1245-12, R.1235-7 et R.1235-8 du CSP.

Une demande d'autorisation d'activité d'importation et d'exportation à des fins scientifiques d'organes, de tissus et de leurs dérivés, et de cellules du corps humain", fixé par l'arrêté du 20 avril 2000

à adresser au Ministre chargé de la recherche qui se prononce dans un délai maximal de trois mois

l'Agence de la biomédecine dispose d'un mois pour faire connaître son avis.

La recherche sur

l'embryon humain et les cellules embryonnaires humaines

Le contexte

Quelques dates :

- 1962 : JB Gurdon, Cambridge UK, 1er transfert nucléaire chez le Xénope,
- 1963 : 1er emploi du mot clonage issu du monde végétal
- 1981 : premières lignées de cellules souches embryonnaires de souris
- 1978 : première naissance enfant issu de FIV
- 1994 : CoE se préoccupe du clonage humain
- 1997 : 1er clonage reproductif de mammifère
- 1998 : Thomson J., Wisconsin, les premières CSE humaines
- 2006 : reprogrammation de fibroblastes adultes de souris vers la pluripotence de type embryonnaire

France :

62M habitants

- Procréation médicalement assistée pratiquée depuis les années 80
- Environ 120 000 embryons en cours de conservation
 - 22 000 depuis plus de 5 ans
 - 55% en cours de projet parental

Lois de Bioéthique 2004 : Saga des révisions de 1994 à 2004

- Agence de la biomédecine 2005
- Décrets d'application
 - Recherche sur l'embryon et les CESH: février 2006
 - DPI/DPN début 2007
 - Prélèvement à but scientifique : Aout 2007

La recherche sur l'embryon humain et les cellules embryonnaires en France : la LBE 2004

-Des recherches extrêmement contrôlées :

Selon la loi de bioéthique d'août 2004, la recherche sur l'embryon humain est interdite. Par dérogation et pour une période limitée à cinq ans à partir du décret publié début février 2006

« les recherches peuvent être autorisées sur l'embryon et les cellules embryonnaires lorsqu'elles sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs et à la condition de ne pouvoir être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques ».

La loi de bioéthique de 2004 :

- Clonage reproductif : crime contre l'espèce humaine
30 ans de prison et 7,500,000 Euro d'amende.
- Clonage dit "thérapeutique", par transfert nucléaire :
pour des finalités industrielles, commerciales, thérapeutiques ou de recherches:
7 ans de prison et 100,000 Euro

Ethical Framework of FP6 & FP7

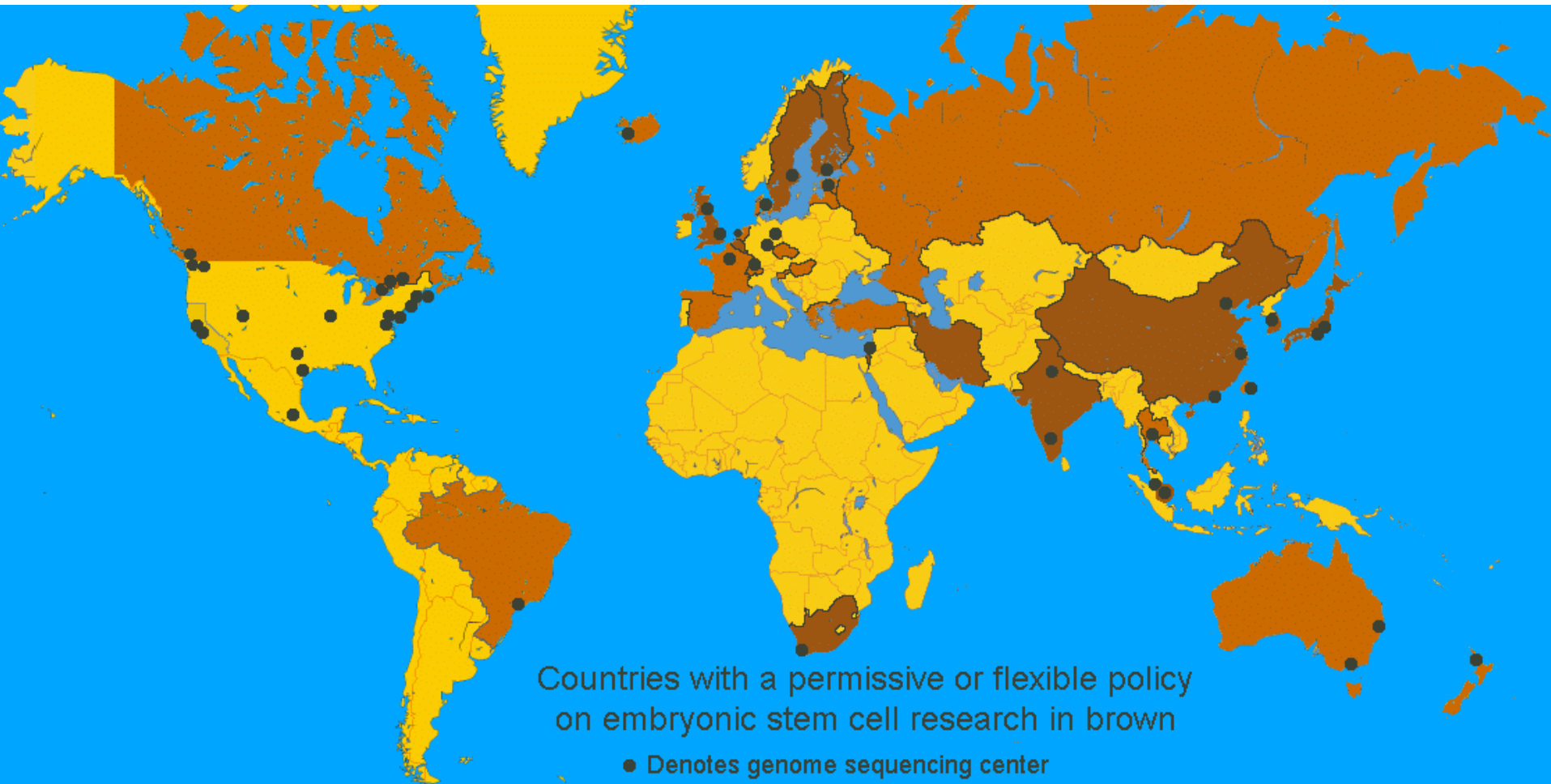
TRIPLE EXCLUSION

Research for
human
reproductive
cloning

Research aimed at
modifying the
genetic material of
human beings in a
hereditary manner

Creation of human
embryos for the
sole purpose of
research, or for the
procurement of SC,
e.g. by SCNT

Stem Cell Research: Global Competition



© MBBNet

<http://mbbnet.umn.edu/scmap.html>

Countries colored in brown represent more than 3.5 billion people, about half the world's population. All have banned human reproductive cloning.

La recherche sur l'embryon humain et les cellules embryonnaires en France

Décret d'application

-dispositif

-procédure interne

Cellules souches ?



Morule : Cellule totipotente

Des cellules qui ont la capacité de "s'auto-renouveler" et de donner naissance à des cellules spécialisées



Blastocyste
Cellule souche embryonnaire :CSEh
pluripotente, un potentiel illimité

Cellules souches tissulaires:

-Foetale

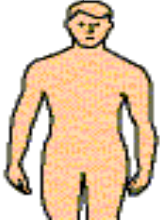
(Multipotente

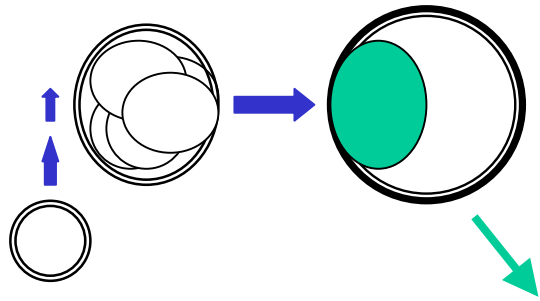
-CS cordon

-Adulte

(Multipotente)

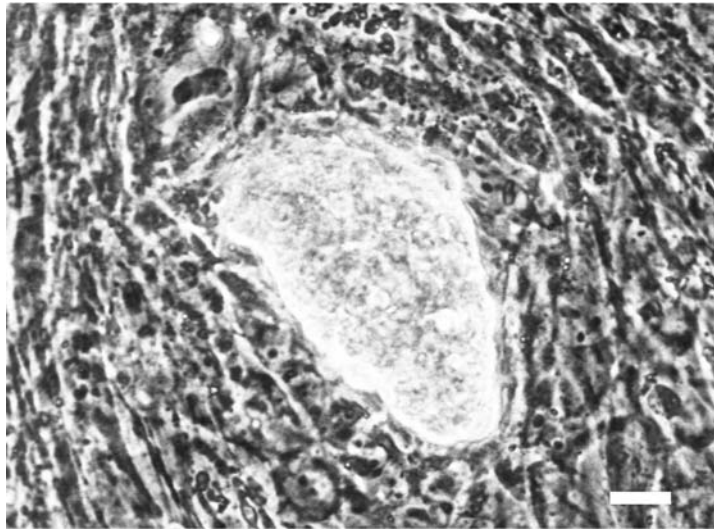
} un potentiel limité



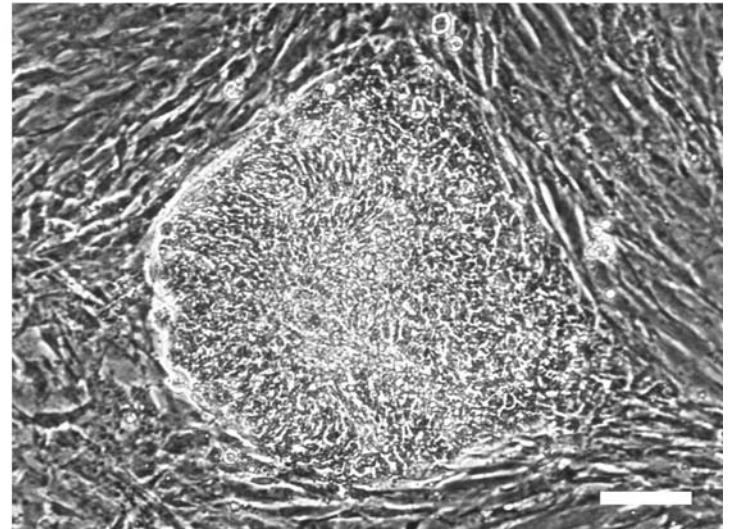


Zygote: 1 cell

Phases initiales de l'établissement des lignées de cellules souches embryonnaires



Masse interne du blastocyste



Colonie de cellules souches embryonnaires



Décret d'application du 6 février 2006 relatif aux recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires

- l'importation/ l'exportation de CSEh, de tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux (*IG*)
- la conservation de lignées de CSEh
- les recherches sur
 - des lignées de CSEh importées ou dérivées en France
 - les embryons surnuméraires issus de fécondation *in vitro*
 - les embryons issus de FIV non transférables à la mère
 - les embryons porteurs d'anomalies issus de DPI

Sous réserve d'autorisation délivrée par l'Agence de la Biomédecine

Recherches sur l'embryon ou les cellules embryonnaires

- « *Progrès thérapeutiques majeurs* » : notamment les recherches poursuivant une visée thérapeutique pour le traitement :
 - de maladies particulièrement graves ou incurables,
 - des affections de l'embryon ou du fœtus

- *Fondements de la décision (art. R. 2151-2)* : outre les conditions de l'art. L. 2151-5, le DG de l'Agence s'assure :
 - de la faisabilité du protocole et de la pérennité de l'organisme et de l'équipe de recherche,
 - des titres, diplômes, expérience du responsable et de l'équipe,
 - des locaux, matériels, équipements, procédés, techniques,
 - de la sécurité, qualité, traçabilité des embryons et cellules

Recherches sur l'embryon ou les cellules embryonnaires

- **Catégories d'établissements autorisés pour la recherche :**

• **Embryons (*art. R. 2151-3*) :**

- ✓ Etablissements de santé et laboratoires autorisés à conserver les embryons (*L. 2142-1*), établissements autorisés pour le DPI (*L. 2131-4*),
- ✓ Etablissements ayant conclu une convention avec les premiers.

• **Cellules embryonnaires (*art. R. 2151-3*) :**

- ✓ Etablissements ou organismes ayant une activité de recherche et autorisés à conserver les CSE à des fins scientifiques (*L. 2151-7*),
- ✓ Etablissements ayant conclu une convention avec les premiers.

- **Modalités d'expression du consentement du couple (*R. 2151-4*) et de remise des embryons ou CSE (*R. 2151-5*) :**

- ✓ Précision sur les modalités de recueil du consentement (3 hypothèses)
- ✓ l'attestation de recueil des consentements est exigée, en plus de l'autorisation de protocole, lors de la remise des embryons ou des CSE

➤ Conservation des cellules souches embryonnaires à des fins scientifiques

- Respect des principes éthiques (*art. 16 à 16-8 du code civil*), du consentement préalable, et de la gratuité du don (*art. R. 2151-18*)
- Autorisation du DG après avis du CO (procédure identique)
- Evaluation préalable des conditions de mise en œuvre de la conservation (*art. R. 2151-19*) :
 - ✓ conditions d'approvisionnement, de conservation,
 - ✓ respect des principes éthiques (*art. 1211-1 et suivants CSP*),
 - ✓ sécurité des personnes, protection de l'environnement,
 - ✓ compétence de l'équipe, locaux, matériels, procédés techniques
 - ✓ sécurité, qualité et traçabilité des CSE
- Dispositions spécifiques en cas de retrait de l'autorisation : transfert des cellules vers un autre organisme autorisé (*art. R. 2151-21*)

➤ Procédure d'instruction des dossiers (art. R. 2151-6)

- Procédure applicable aux demandes de protocoles de recherche, d'importation / exportation et de conservation

- Demandes adressées par LRAR ou remises contre récépissés lors de périodes de dépôt.
 - ✓ Dossier type et périodes de dépôt fixés par décision du DG de l'Agence
- La décision du DG doit intervenir dans le délai de 4 mois suivant la clôture de la période de dépôt (absence de décision vaut rejet).
 - ✓ Expertise par les rapporteurs désignés (1 mois)
 - ✓ Avis du groupe d'experts (transmission de l'avis au DG qui saisit le CO)
 - ✓ Avis du CO après présentation de l'avis du groupe d'experts par le président et le rapporteur (membre du groupe)
 - ✓ Décision du DG de l'Agence et notification de la décision

*Procédure
interne*

- Le DG peut demander **toute information complémentaire** nécessaire à l'instruction du dossier (suspension du délai).

- **Publication de la décision au JO** et transmission de l'autorisation du protocole de recherche aux ministres pour éventuelle opposition (*art. R. 2151-7*)

- Possibilité de suspension ou de retrait des autorisations en cas de violation des dispositions législatives, réglementaires, ou des prescriptions fixées par l'autorisation (*art. R. 2151-10*)

- Suspension par le DG pour 3 mois maximum (information du CO)
 - Procédure de retrait avec avis du CO

Au delà de l'autorisation effective:

- Le responsable de la recherche peut être amené à rendre compte de l'avancement des travaux au DG à tout moment
- une déclaration de début d'activités
- un rapport d'activité annuel du responsable
- À 1an et 5ans : une Mission d'inspection par l'Agence de la biomédecine

- Par l'Agence de la biomédecine
- un rapport annuel de l'agence
- 1 registre national des embryons et cellules embryonnaires

Conclusions : Loi août 2004 : loi restrictive MAIS

- Un système dérogatoire pour 5 ans pour permettre les recherches sur l'embryon et les CESH (*jusqu'au stade de l'implantation*):
 - autorisations, bilan annuel, mission d'inspection
- Révision de la loi de bioéthique prévue pour 2009
 - l'enjeu : montrer que ces recherches peuvent prendre place dans le respect de la loi
- Rapport à 5 ans sur les avancées comparées CSE/CSA

- Tissus embryonnaires, fœtaux après interruption de grossesse:
 - Décret d'application en cours,
 - Envoi du projet de recherches et déclaration de prélèvements à l'ABM
 - Transmission avec avis au ministère de la Recherche: droit de veto

2005- 2007

**La recherche sur l'embryon humain et
cellules embryonnaires en France :
état des lieux et début d'analyse**

Autorisations de recherche sur les embryons humains et les cellules embryonnaires 2007

2005 Comité ad hoc

(avant décret 2006):

17 recherches (5 MP)

14 importation CSEh

9 conservation

4 refus (I & R, C)

12 équipes

Agence de la biomédecine

Mars 2006 –Sept 2007 :

24 protocoles Rech (6 E)

12 importation

8 conservation

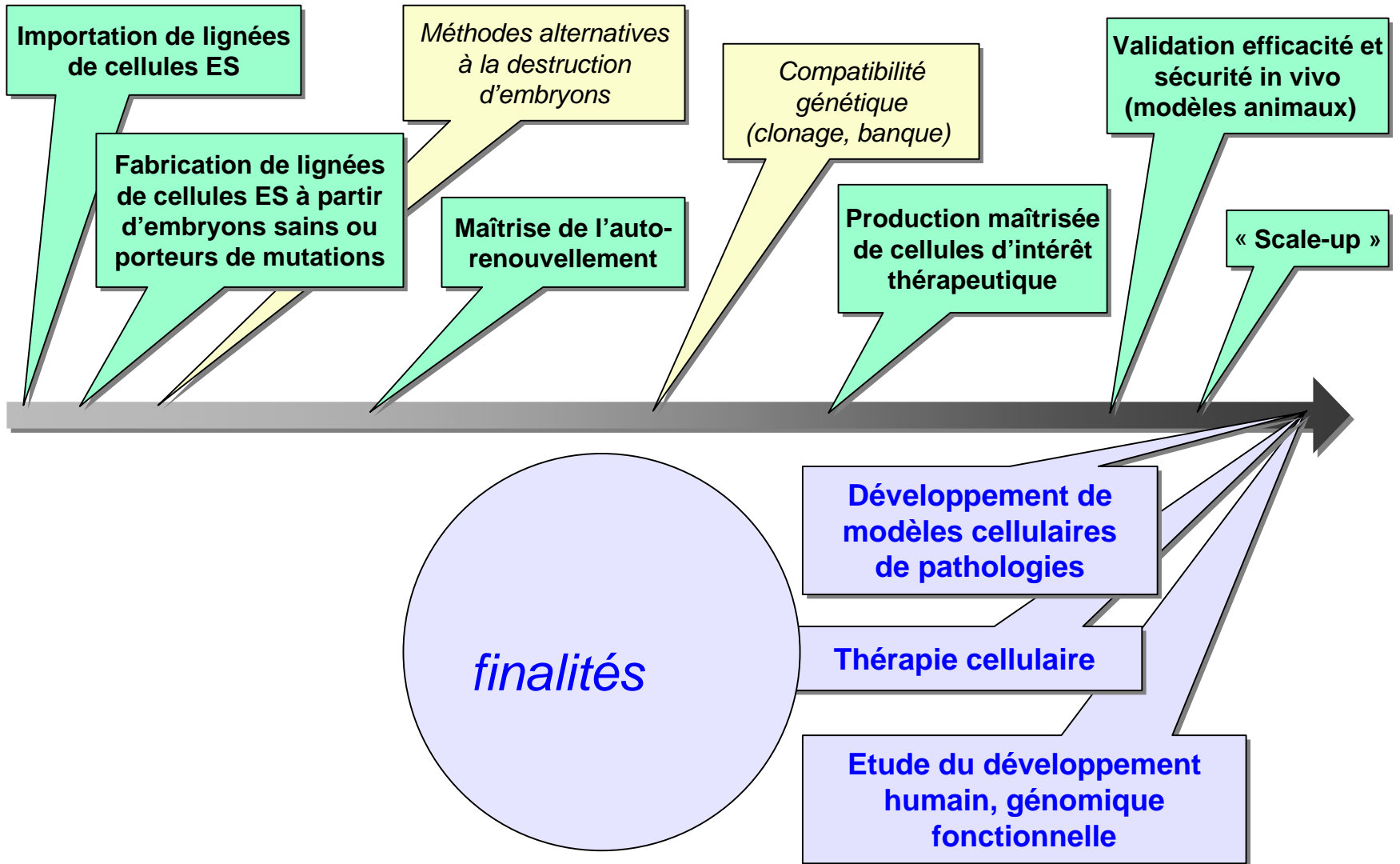
3 refus (2E & I)

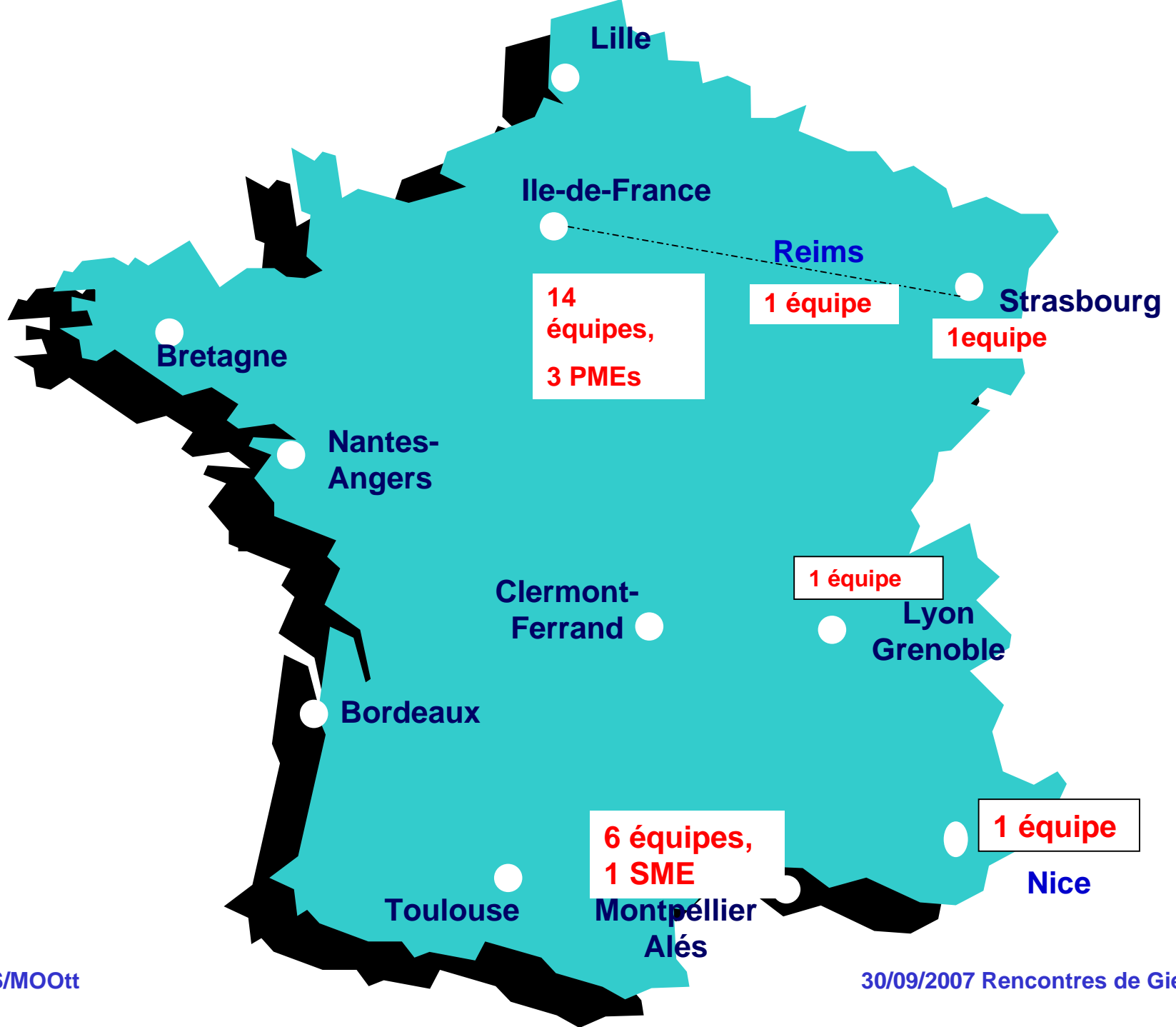
21 équipes

Recherche sur les embryons humains et les cellules embryonnaires : Equipes autorisées de 2004-2007

Organisme	Nb d'équipes	responsables	Embryon et/ou CSEh
INSERM	16	(Aberdam, Coulombel, Lemaitre Bennaceur/Melki/Turhan/Tachdjian, Coraux, Gherardi, Maurel, Onteniente, Pechanski/Viville, Pucéat, Savatier, Vainchenker; Weber	Dont 3 projets E
CNRS	3	<i>Hatzfeld</i> , Lehmann, Méchali	C
Hopital - CHUs	6	De Vos; Pellestor; Patrat; Larghéro; Bonnefond; Maurel	3 E
Univ Paris VI	1	Douay	C
Institut Pasteur	1	Garcia	C
PME	2+1	AbCys, Mabgene+ 1 en cours JO	C
Association	1	Genethon ; Merten	C
	31		

Recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines : comment ? Pourquoi ?





Lille

Ile-de-France

Reims

Strasbourg

Bretagne

14 équipes,
3 PME

1 équipe

1 équipe

Nantes-
Angers

Clermont-
Ferrand

1 équipe

Lyon
Grenoble

Bordeaux

6 équipes,
1 SME

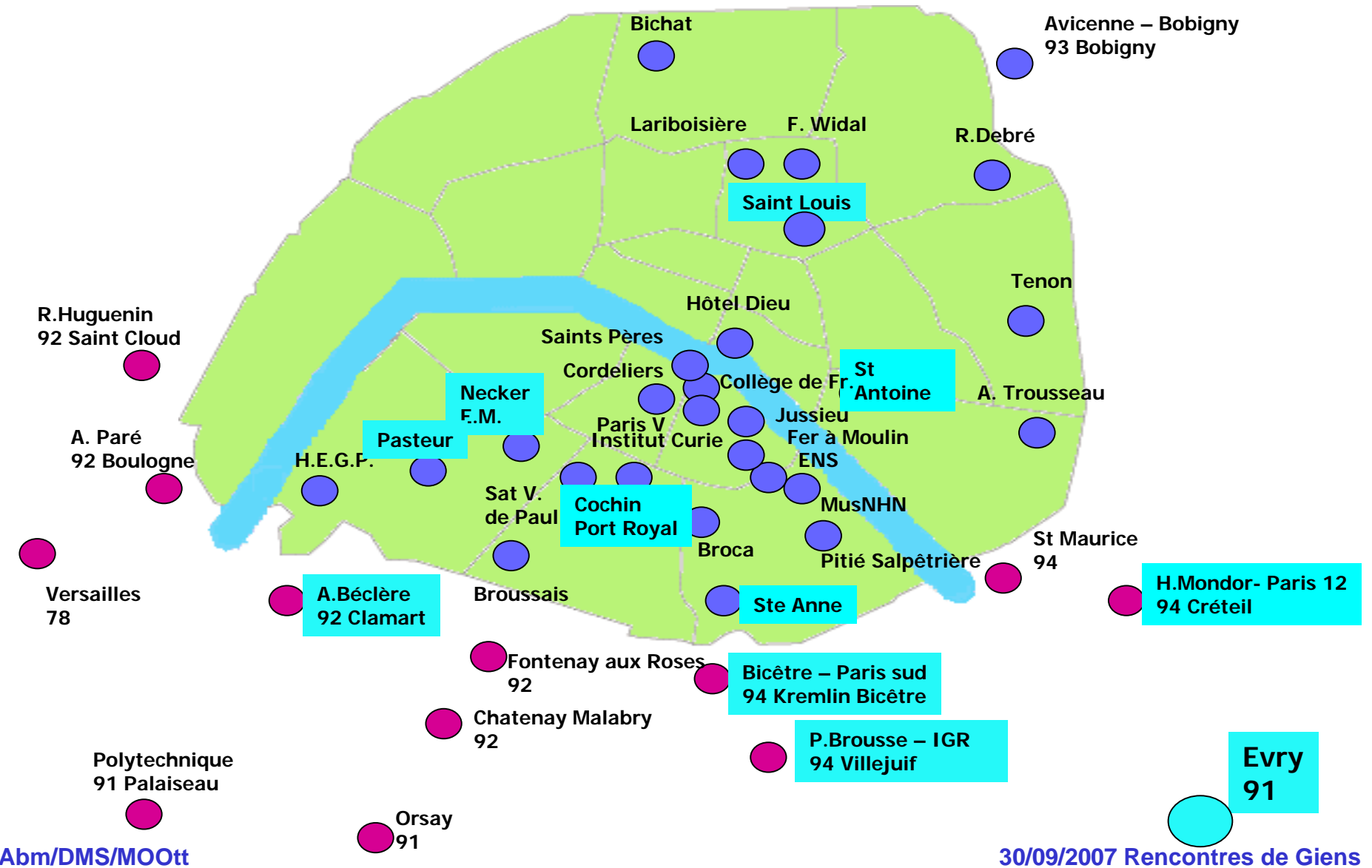
1 équipe

Toulouse

Montpellier
Alés

Nice

Ile de France : répartition des sites de recherches



Quelques observations :

- **Un *nombre conséquent* de demandes d'autorisations délivrées et d'équipes concernées**

- peu d'équipes venant du domaine CSE murines
- peu d'équipes centrées sur l'épigénétique
- pas de projet sur l'immunogénicité des CSEh
- *Effet de l'ATC Biothérapies Cellules souches adultes INSERM
2001-2005 3mi€ pour des projets et réseaux- PNR biothérapies*

- **Quel soutien financier?**

- pas de vraie politique nationale dédiée, mais des financements CSE/CSA
- récurrents des EPST, projets communautaires, projets ANR
- Financement caritatif, ex: AFM : 3Mi€ sur 2 ans sur les CSEh
- Régions et Pôles de compétitive (ex : DIM; Medicen/Ingecell, etc)

Des évolutions à prévoir :

- **Banque de CS : *Traçabilité, qualité, accessibilité, harmoniser***
- **Coordination, structuration, harmonisation**
- **Une vraie analyse thématique du domaine type OST et exercice prospectif à 10-15 ans : définition d'une politique cohérente avec des priorités**
- **instituer un débat, bien sur sociétal ou citoyen, sur les évolutions**
- **flexibilité de la future loi à l'instar système UK, plus facilement adaptable**

-En conclusion : une Agence de police sanitaire, sous tutelle du Ministère de la Santé, qui réglemente dans un domaine d'activités de recherche encore très cognitives

Les objectifs d'une banque de cellules souches

- Offrir un accès (inter)national à des lignées de cellules souches bien caractérisées et dont l'origine éthique est contrôlée (cellules somatiques et embryonnaires)
- Fournir des cellules fiables et de façon reproductible
 - Pour promouvoir le travail de recherche
 - Pour approvisionner les stocks de niveau GMP en vue d'essais cliniques
- Disséminer les meilleures pratiques

Mutualiser-traçabilité-harmoniser



Merci de votre attention

Marie-Odile OTT