

Est-ce que les recherches sur les lignées cellulaires doivent être soumises pour autorisation à une commission d'éthique de la recherche?

1. Introduction

La recherche sur les lignées cellulaires ne date pas d'hier. Mais depuis l'entrée en vigueur de la nouvelle loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (LRH)¹, les compétences des commissions d'éthiques (CER) ont été modifiées et élargies. La distinction entre les projets nécessitant l'autorisation d'une CER ou non, n'est pas évidente et peut amener à des controverses.

Dans ce document, nous allons tout d'abord définir ce qu'est une lignée cellulaire d'un point de vue biologique. Ensuite nous allons essayer de les classer dans une catégorie juridique afin d'essayer de déterminer si les recherches sur les lignées cellulaires sont soumises à autorisation d'une commission d'éthique. Après, nous allons exposer ce qui se fait à l'étranger pour avoir un point de comparaison. Pour conclure, l'avis de la commission vaudoise d'éthique sera exposé.

1.1. Définitions

Tout d'abord, il faut bien comprendre ce qu'est une lignée cellulaire, en particulier la distinction avec la culture primaire et la lignée cellulaire de novo:

- a) Une lignée cellulaire est un groupe de cellules stables qui proviennent de la même cellule et qui ont une capacité illimitée de se diviser. La cellule utilisée est soit une cellule cancéreuse (exemple: HeLa) ou la cellule est rendue cancéreuse par une mutation génétique.
- b) Une lignée cellulaire de novo est le stade qui précède l'obtention d'une lignée cellulaire. La lignée cellulaire n'est pas encore stable.
- c) La culture primaire est une mise en culture de cellules pouvant être d'origine différentes. Ces cellules dérivent directement d'un organisme, sans modification génétique. Les cellules ne sont pas immortelles et la culture va se dégénérer après un certain nombre de génération.

Contrairement à une culture primaire, créer une lignée cellulaire n'est pas chose aisée. Cela nécessite un travail et un savoir faire important. Les transformations sont considérables:

¹ Loi fédérale du 30 septembre 2011 relative à la recherche sur l'être humain, RS 810.30

prélèvement, conditionnement, mise en culture, modification génétique, multiplication.

1.2. Recherches en lien avec des lignées cellulaires

Il faut distinguer trois types de recherche en lien avec des lignées cellulaires; les deux premiers cas de figure sont des recherches sur des cellules avec l'intention de créer une lignée cellulaire. Le troisième cas est une recherche sur une lignée cellulaire préexistante.

a) Prélèvement de cellules sur une personne, dans le but de créer une lignée cellulaire:

La recherche est pratiquée sur une personne avec des mesures de prélèvement de matériel biologique. Ce projet entre dans le champ d'application de la LRH (art 2 al 1 let a). Les articles 6ss ORH vont s'appliquer en particulier. Cette recherche est soumise à autorisation à la CER compétente (art 45 LRH). Pour consentir valablement, la personne doit être informée que l'objectif de la recherche est de créer une lignée cellulaire et qu'elle n'aura aucun droit sur une éventuelle propriété intellectuelle ou commercialisation future.

b) Projet de recherche sur des cellules déjà prélevées dans le but de créer une lignée cellulaire:

Les cellules sont obtenues par une biobanque ou par un autre centre de recherche par exemple. La recherche est pratiquée sur du matériel biologique. Elle entre de ce fait dans le champ d'application de la LRH (art 2 al 1 let d). Le matériel biologique est déjà prélevé. Le projet de recherche s'inscrit donc dans une réutilisation (art 24 ss ORH). Une autorisation de la CER compétente est nécessaire.

c) Recherche sur une lignée cellulaire:

La lignée cellulaire a déjà été créée selon les procédés ci-dessus. Le chercheur reçoit ou achète une lignée cellulaire préexistante dans le but de mener une recherche sur celle-ci. Contrairement aux deux premiers cas de figure, celui-ci pose problème quant à l'application de la LRH. Ce dernier cas sera donc traité ci-dessous.

2. Le champ d'application de la loi relative à la recherche sur l'être humain couvre-t-il les recherches sur les lignées cellulaires?

Cette question a toute son importance en droit suisse, puisque la réponse détermine si la recherche sur les lignées cellulaires doit être soumise à une CER.

En effet, les projets de recherche entrant dans le champ d'application de la LRH doivent obtenir une autorisation de la CER compétente. A l'inverse, les projets non soumis à cette loi ne requièrent aucune autorisation. Les CER peuvent toutefois conseiller les chercheurs sur les questions éthiques (art 51 LRH).

2.1. L'article 2 de la loi relative à la recherche sur l'être humain

L'article 2 LRH définit le champ d'application de la loi; tout d'abord, il doit s'agir d'une recherche sur les maladies humaines ou sur la structure et le fonctionnement du corps humain. Ensuite, la recherche doit être pratiquée sur des personnes, des personnes décédées, des embryons, des foetus, du matériel biologique ou sur des données personnelles liées à la santé. Pour finir, l'alinéa 2 prévoit trois exceptions à l'application de cette loi: à la recherche pratiquée sur des embryons in vitro, sur du matériel biologique anonymisé et sur des données liées à la santé collectées anonymement ou anonymisées.

Pour le cas d'espèce, la qualification « recherche » ne pose pas de problèmes. Par contre, les lignées cellulaires entrent-elles dans la catégorie « matériel biologique » au sens de la LRH? Cette question est le centre du problème et sera traité ci-dessous.

Quant aux exceptions, les cellules souches peuvent provenir d'adultes ou d'embryons. Les cellules embryonnaires ne seront pas traitées ici, car les recherches sur les embryons in vitro sont hors champ d'application de la LRH et sont soumises à un régime spécial avec la loi fédérale relative à la recherche sur les cellules souches embryonnaires². Les lignées cellulaires qui seraient anonymisées sortent du champ d'application.

2.2. Les lignées cellulaires sont-elles du matériel biologique?

Si l'on considère que les lignées cellulaires sont du matériel biologique, les recherches sur celles-ci entrent dans le champ d'application de la LRH. A défaut, la LRH ne s'applique pas.

2.2.1. Le matériel biologique, qu'est-ce que c'est?

Le matériel biologique est défini à l'art 3 LRH comme étant des substances de corps provenant de personnes vivantes. Le message sur la loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (message)³ donne quelques exemples⁴: organes, tissus, cellules, liquides organiques.

2.2.2. Peut-on commercialiser le matériel biologique?

Selon l'art 9 LRH, il est interdit de commercialiser le corps humains ou des parties de celui-ci. Le terme « corps humain et ses parties » englobent celui de « matériel biologique ». Partant, il est interdit de commercialiser du matériel biologique.

L'interdiction de commercialiser ne s'applique pas à des produits fabriqués à partir de cellules humaines⁵. Le critère pour être un produit est la « fabrication ». On fabrique un

2 Loi fédérale du 19 décembre 2003 relative à la recherche sur les cellules souches embryonnaires, RS 810.31

3 Message du 21 octobre 2009 sur la loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain du 21 octobre 2009, FF 2009 7259

4 FF 2009 7259, 7310

5 FF 2009 7259, 7316

produit au moyen de travail, transformation, manipulation. La création d'une lignée cellulaire requiert un énorme travail et une transformation considérable du matériel biologique. De plus, les ventes fréquentes de lignées cellulaires soutiennent l'hypothèse du produit. Partant, on peut admettre que les lignées cellulaires sont des produits. Les lignées cellulaires de novo quant à elles sont à un stade plus précoce de transformation. Est-ce qu'on peut les qualifier de produit?

2.2.2.1. Les produits sont-ils du matériel biologique?

A ce stade du raisonnement, deux hypothèses peuvent être formulées:

- a) Les produits n'étant pas concernés par l'interdiction de commercialiser, ils ne sont pas considérés des parties du corps humains et ne sont donc pas du matériel biologique.
- b) L'interdiction de commercialiser des parties du corps humain est le principe. Ce principe comporte toutefois des exceptions. Les produits restent tout de même du matériel biologique, même si ce matériel a été travaillé et transformé. Partant, permettre de vendre les produits est une exception à l'interdiction de commercialiser le matériel biologique.

2.2.2.2. Hypothèses

En admettant que les lignées cellulaires sont des produits, pour répondre à la problématique «Est-ce que les recherches sur les lignées cellulaires doivent être soumises pour autorisation à une commission d'éthique de la recherche?», il faut déterminer si les produits sont considérés comme du matériel biologique. 2 hypothèses:

- a) les produits ne sont pas du matériel biologique: une recherche faite sur un produit n'entrerait donc pas dans le champ d'application de la LRH et ne nécessiterait dès lors pas d'autorisation par une CER.

Partant une recherche sur une lignée cellulaire ne doit pas être soumise à autorisation de la CER.

- b) les produits sont du matériel biologique: une recherche faite sur un produit entrerait donc dans le champ d'application de la LRH (art 2 al 1 let d) et nécessiterait dès lors une autorisation par une CER.

Partant, une recherche sur les lignées cellulaires entre dans le champ d'application de la LRH et la CER devra donner une autorisation.

Cette recherche est considérée comme une réutilisation et les articles 24ss ORH s'appliquent. Si la lignée cellulaire est non-codée, un consentement spécifique sera requis alors que si elle est codée, un consentement général est suffisant. En cas de défaut de consentement, l'application de l'article 34 LRH - si les conditions sont remplies - est

toujours possible.

3. Comparaisons internationales⁶

Ce chapitre ne fait pas une analyse exhaustive des pratiques internationales, mais se limite à donner quelques exemples de pays ayant adopté une pratique/législation sur les lignées cellulaires.

3.1. Considèrent-ils les lignées cellulaires comme un produit commercialisable?

Selon les recommandations européennes, les lignées cellulaires peuvent être brevetées à condition qu'elles soient suffisamment travaillées et modifiées in vitro. Des cellules souches simplement détachées du corps humain se rapprochent trop de cellules souches naturelles et ne sont donc pas brevetable.

Le comité national d'éthique français a donné un avis sur la commercialisation des lignées cellulaires. Selon lui, le critère pour devenir un produit est la quantité de travail et de transformation sur le matériel biologique. Plus le matériel est manipulé, moins il reste un élément du corps humain. Il a été transformé à un tel degré qu'il a perdu en partie son statut biologique et devient un produit dérivé du corps humain.

En Angleterre et en Norvège, le matériel biologique en tant que tel ne peut pas être vendu, mais les droits de la propriété intellectuelle peuvent l'être ou une licence peut être accordée. L'interdiction de commercialiser du matériel biologique ne s'étend pas à l'utilisation des droits de la propriété intellectuelle.

L'information et le consentement du donneur, au moment du prélèvement, doit également porter sur l'éventuelle création et commercialisation d'une lignée cellulaire à partir de ses cellules.

3.2. Les recherches sur les lignées cellulaires nécessitent-elles l'autorisation d'une CER?

Aux USA, le prélèvement de cellules dans le but de créer une lignée cellulaire est considéré comme de la recherche sur l'être humain et nécessite donc un consentement du

⁶ - *Commercialisation des cellules souches humaines et autres lignées cellulaires*, Avis n°93, Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 2006

- *Human cells and the Norwegian Health Research Act*, Bjugn R, Gjertsen BT, Tidsskr Nor Laegeforen (Journal de l'association médicale norvégienne), 2012, 132 (5), 540-2

- *UKCCCR Guidelines for the Use of Cell Lines in Cancer Research*, British Journal of Cancer, 2000, 82(9), 1495–1509

- *Code of Practice for the use of human stem cell lines*, Steering Committee for the UK Stem Cell Bank and for the Use of Stem Cell Lines, 2010

donneur et une autorisation de la CER. Les recherches sur des lignées anonymes ne sont pas considérées comme de la recherche sur l'être humain. Les recherches sur des lignées cellulaires commerciales ou sur les lignées venant d'un fournisseur réputé, même si le nom du donneur est connu, ne sont pas considérées comme de la recherche, puisque l'information est déjà dans le domaine public.

En Grande-Bretagne, pour prélever des cellules sur un donneur, il faut l'autorisation de la CER. Le donneur doit être informé de l'éventuelle commercialisation d'une lignée cellulaire.

Les recherches sur des lignées cellulaires établies ne nécessitent pas d'autorisation de la CER. Mais, selon les bonnes pratiques, lors de transfert de lignée cellulaire un MTA devrait être conclu. Dans le MTA, il devrait être indiqué que le donneur a consenti à l'utilisation de son matériel et que la CER a approuvé.

Au Danemark, si le matériel a déjà été approuvé pour une recherche précédente, même à l'étranger, une nouvelle autorisation n'est pas demandée. Une recherche sur du matériel anonymisé qui a été prélevé conformément aux lois du pays du prélèvement n'est pas soumise à autorisation.

3.3. Synthèse

Beaucoup de pays n'ont pas légiféré spécifiquement quant aux lignées cellulaires, ce qui est également le cas de la Suisse. Le problème est parfois réglé par un avis d'une commission d'éthique, parfois le flou juridique perdure.

Les pays ayant légiféré, se rejoignent la plupart du temps sur les points principaux:

- a) un consentement est demandé au moment du prélèvement des cellules sur la personne. La personne doit avoir été informée de la commercialisation éventuelle. Une CER doit avoir donné l'autorisation.
- b) lorsque la lignée cellulaire est établie, une recherche sur celle-ci n'est pas soumise à autorisation par une CER.

4. Conclusion

4.1. Avis de la commission vaudoise d'éthique de la recherche

En s'appuyant sur le raisonnement ci-dessus et les exemples internationaux, la commission vaudoise d'éthique est d'avis que les lignées cellulaires ont été travaillées et transformées à tel point qu'elles sont des produits. La vente des lignées cellulaires en est la preuve. Les produits ne sont plus du matériel biologique et par conséquent, la recherche

sur une lignée cellulaire préexistante n'entre pas dans le champ d'application de la LRH et ne doit pas être soumise à la CER.

La commission vaudoise fait une distinction avec les lignées cellulaires de novo, qui ne sont pas, à son avis, à un stade assez travaillé et manipulé par l'homme pour être un produit. Dès lors, les lignées cellulaires de novo restent dans la catégorie « matériel biologique » et les recherches les concernant sont soumises à autorisation d'une CER. Le même raisonnement s'applique quant aux cultures cellulaires.

Bien que les recherches sur les lignées cellulaires ne doivent pas être soumises à la CER, la commission vaudoise recommande fortement aux chercheurs de conclure un MTA (Material Transfer Agreement) avec la personne/l'entité qui lui transfère les lignées cellulaires ou à défaut, d'acquiescer les documents attestant le respect des bonnes pratiques éthiques quant au prélèvement et à la conservation du matériel biologique (cf. annexe). Assurant la transparence, cette précaution facilite également la publication de la recherche.

Annexe

Informations et documents à demander au fournisseur du matériel biologique / données:

- l'information et le consentement du donneur (informed consent)
- la forme du matériel / des données (non-codé, codé, anonyme). Si codé, la sécurité du codage
- la politique du fournisseur (ex: non-rémunération du donneur, dans quelles circonstances le code est transmis, etc)
- la conservation du matériel biologique / des données
- une éventuelle autorisation d'une commission d'éthique étrangère