

RÉPONSE DU CONSEIL D'ETAT

à l'interpellation Maximilien Bernhard "Des chercheurs du CHUV ont-ils joué aux "Apprentis sorciers" avec des cellules de fœtus ?"

Rappel de l'interpellation

Un récent article de l'Hebdo (http://www.hebdo.ch/des_cellules-dans_une_crème_43525.html) nous apprend que des produits cosmétiques contenant des protéines extraites de cellules de fœtus ont été créés au CHUV, L'idée de départ était de créer des produits thérapeutiques. Rapidement, l'idée a été "reconvertie" pour de produits cosmétiques, domaine plus lucratif.

Les produits incriminés sont des crèmes antirides élaborées en Suisse par la société Neocutis, entreprise créée en 2003 par deux professeurs et une chercheuse du CHUV, établissement dans lequel ils ont effectué leurs recherches. L'UNIL a quant à elle investi des fonds dans cette société.

Or, l'ordonnance fédérale sur les produits cosmétiques interdit l'utilisation de "cellules, tissus ou produits d'origine humaine", interdiction valable dans toute l'Europe. La commercialisation de ces cosmétiques se fait par une filiale américaine de l'entreprise vaudoise, une manière de contourner la loi.

Au-delà des questions légales et administratives se pose la question de l'éthique. Ce point est particulièrement sensible. On apprend dans le même article de l'Hebdo que les scientifiques n'ont pas respecté la règle qui exige de passer par la Commission d'éthique lors de prélèvements réalisés sur les fœtus, ce qu'a d'ailleurs confirmé le Chef du Département de la Santé. Il s'agit en particulier du dernier prélèvement qui concerne la commercialisation du tissu fœtal.

Vu ce qui précède, j'ai l'honneur de poser les questions suivantes au Conseil d'Etat:

- 1. Comment les chercheurs du CHUV ont-ils pu créer une société dont les produits contiennent une substance contraire à l'ordonnance fédérale sur les cosmétiques ?*
- 2. Pourquoi la Commission d'éthique n'a-t-elle pas été consultée lors des travaux de recherche ?*
- 3. Suite au résultat de la votation du 7 mars dernier concernant la recherche sur l'être humain, quelles mesures le Conseil d'Etat entend-il prendre pour éviter qu'une telle situation se reproduise, sachant que le nouvel article constitutionnel parle de la protection de la dignité humaine ?*

Réponse du Conseil d'Etat

Dès les années 90, des programmes de recherches portant sur les cellules fœtales se sont développés au CHUV. Dans le cadre de ces recherches, plusieurs prélèvements cutanés ont été opérés au CHUV, après avoir fourni une information et obtenu le consentement des patientes admises pour une interruption de grossesse. Pour chacun des projets de recherche, l'approbation de la Commission d'éthique pour la recherche avait été sollicitée et obtenue.

En 2000, deux professeurs et une chercheuse ont envisagé le développement de produits issus du procédé mis au point de culture des cellules de peau fœtales. Ils se sont alors approchés des directions des Hospices-CHUV et de l'UNIL, ainsi que du Bureau de transfert de technologie UNIL-CHUV qui venait d'être créé (l'actuel PACTT).

Ces institutions ne disposant pas des ressources nécessaires pour mener à bien ce projet, leur direction ont donné l'année suivante leur accord au projet de développement de ces activités dans le cadre d'une entité commerciale externe et indépendante des deux institutions, pour autant que l'activité des professeurs s'y limite à un rôle de surveillance et non de direction opérationnelle et ne mette pas en péril les activités d'enseignement et de recherche.

Il convient de rappeler l'état d'esprit qui prévalait alors au début des années 2000, concernant la valorisation des recherches universitaires et la création de start-up. On peut décrire cette période comme particulièrement incitative en matière de création de start-up issues des Hospices cantonaux et de l'UNIL. Les directions de ces institutions y étaient très favorables et soutenaient de tels projets. Ce soutien s'est notamment traduit par la signature, en février 2000, d'un accord de collaboration donnant naissance au BTT (Bureau de transfert de technologie), devenu par la suite l'actuel PACTT.

Dans ce contexte et pour protéger les droits de propriété intellectuelle des institutions, l'UNIL a déposé aux Etats-Unis en 2002 une demande de brevet concernant le procédé de croissance de cellules fœtales, avec désignation comme co-inventeurs de la chercheuse et du professeur dont elle dépendait hiérarchiquement au CHUV.

A la suite de cette démarche, la société anonyme Neocutis S.A. a été constituée en 2003 par les deux professeurs, la chercheuse, l'UNIL, une fondation, et trois personnes privées, la participation de l'UNIL au capital-actions étant financée par les autres fondateurs. La même année, l'UNIL a cédé à Neocutis S.A. la pleine et entière propriété intellectuelle sur le procédé, et la société a remboursé à l'UNIL les frais encourus pour le dépôt de la demande de brevet.

La situation particulière de la législation américaine a amené par la suite Neocutis S.A. à définir l'idée stratégique du développement commercial d'une ligne de produits cosmétiques sur le marché américain, la valorisation des cosmétiques devant servir à financer la mise au point de nouveaux médicaments.

Cette ligne de produits cosmétiques ne se vendait qu'aux Etats-Unis, où leur vente était et est toujours autorisée, et uniquement par le biais des médecins. Cela étant, les ventes par internet s'étant développées, il est devenu possible depuis quelques années de se procurer ces produits cosmétiques à partir d'autres pays dont la Suisse. De telles importations pour un usage personnel ne sont pas illicites. Autant le processus de fabrication de la crème que sa vente à l'exportation à destination des Etats-Unis ont été examinés par le Chimiste cantonal. Cet examen a abouti à l'octroi à Neocutis S.A. d'une attestation sanitaire pour cosmétiques le 29.11.2002. En 2009, le Chimiste cantonal a confirmé au Chef du DSAS que l'activité de Neocutis S.A. est conforme au droit applicable.

Avant de répondre aux trois questions posées par le Député Maximilien Bernhard, le texte de l'interpellation requiert une rectification et une précision.

L'affirmation selon laquelle des produits cosmétiques contenant des protéines extraites de cellules de

fœtus ont été créés au CHUV est erronée. En effet, seuls le prélèvement du tissu foetal (4cm²) et certaines analyses sur ce tissu ont eu lieu au CHUV. La suite du développement a été effectuée hors du CHUV pour le compte de Neocutis S.A., de manière indépendante du CHUV.

Par ailleurs, ainsi qu'indiqué ci-dessus, Neocutis S.A. a remboursé à l'UNIL les frais de dépôt de demande de brevet, et les autres actionnaires ont libéré pour elle des actions en contrepartie de la cession des droits de propriété intellectuelle. L'UNIL détient aujourd'hui 2.52% du capital actions, sans avoir investi des fonds dans la société.

1. Comment les chercheurs du CHUV ont-ils pu créer une société dont les produits contiennent une substance contraire à l'ordonnance fédérale sur les cosmétiques ?

Alors que l'utilisation de cellules ou tissus humains pour des produits thérapeutiques est permise en Suisse à certaines conditions, le droit suisse par sa réglementation sur les denrées alimentaires interdit de faire entrer dans la composition de produits cosmétiques des cellules, tissus ou produits d'origine humaine. Sont interdits tant la fabrication, le traitement, l'entreposage, le transport, la distribution que l'importation et l'exportation de produits non conformes aux exigences légales. Une exception est cependant faite pour les marchandises exclusivement destinées à l'exportation. Cette restriction, valable aussi dans la Communauté européenne, est fondée sur le risque potentiel de transmission de maladies à prions (encéphalopathie de Creutzfeld - Jakob et maladie de la vache folle) plutôt que sur des considérations éthiques.

Cette interdiction n'existe pas aux Etats-Unis où ce type de cosmétiques représente un gros marché. La législation américaine autorise en outre les médecins à vendre des cosmétiques et certains médicaments.

Il faut préciser que la différence entre cosmétique et médicament est parfois fort subtile et ténue et que le problème de leur délimitation est bien connu. Les "crèmes" de Neocutis illustrent parfaitement cette difficulté : on ne peut exclure des effets thérapeutiques (notamment une action cicatrisante), et ces crèmes ne sont vendues que par le biais de médecins.

A l'instar des différentes réglementations mentionnées ci-dessus, les Etats n'ont pas adopté le même système de contrôle et d'autorisation en ce qui concerne les médicaments et les cosmétiques. Alors qu'il existe en Suisse deux entités distinctes (Swissmedic pour les médicaments et la Division Sécurité alimentaire de l'Office fédéral de la santé publique pour les cosmétiques), seul un organisme fédéral, la U.S. Food and Drug Administration (FDA), procède aux contrôles et à l'autorisation de ces deux types de produits aux Etats-Unis.

De mars à juin 2004, Neocutis S.A. a financé la constitution et la gestion de la banque de cellules fœtales, réalisés dans un laboratoire en Ecosse. En juin de la même année, elle a créé une filiale dans l'Etat américain du Delaware la société Neocutis Inc, pour commercialiser aux Etats-Unis les produits de Neocutis S.A., selon la ligne stratégique définie l'année précédente

On peut souligner que la mise sur le marché d'un médicament étant un processus extrêmement long, complexe et coûteux, il n'est pas rare que les sociétés le financent par la production de cosmétiques.

Pour Neocutis S.A., il s'agissait ainsi de développer commercialement une ligne de produits cosmétiques sur le marché américain, leur valorisation devant servir à la mise au point d'un nouveau médicament. Il semble que la société ait aujourd'hui les moyens pour continuer le volet thérapeutique du développement de ses produits. Après une première approche générale des différentes applications médicales possibles, Neocutis S.A. s'est concentrée sur les vestibulites vulvaires (affections gynécologiques touchant de nombreuses femmes).

Il convient de souligner que les collaborateurs du CHUV impliqués dans la création de cette société anonyme ont procédé de manière totalement transparente et au bénéfice d'une autorisation des directions de l'UNIL et des Hospices cantonaux pour concrétiser leur projet par l'intermédiaire d'une

société commerciale extérieure aux institutions. Cela a été confirmé par le rapport rendu en décembre 2009 par un ancien juge cantonal mandaté par le Chef du DSAS, qui concluait "que les personnes concernées (...) ont agi de parfaite bonne foi et en toute transparence à l'égard des institutions, se conformant en tous points aux règles juridiques applicables à l'époque."

En parallèle à cette affaire, les règles relatives aux activités de recherche et de développement ont été renforcées (cf. point 3 ci-dessous).

Enfin, l'activité actuelle et passée de cette société ne relève pas de la responsabilité du CHUV ou de l'Etat de Vaud, mais bien de celle de son conseil d'administration. Depuis la constitution de cette société de droit privé, l'Etat de Vaud n'y a d'ailleurs aucun pouvoir décisionnel, sous réserve du droit de vote dont dispose l'UNIL en qualité d'actionnaire de Neocutis SA à hauteur de 2,5%.

2. Pourquoi la Commission d'éthique n'a-t-elle pas été consultée lors des travaux de recherche ?

Seuls les protocoles de recherche devaient être soumis à l'autorisation de la Commission cantonale d'éthique pour la recherche (CER). Comme déjà mentionné, toutes les recherches qui ont permis le développement de la technique de culture de cellules fœtales ont été préalablement soumises à la CER et ont obtenu son accord.

Il faut souligner que le don du tissu fœtal à l'origine du développement fait par la société Neocutis S.A. ne devait pas faire l'objet d'une soumission préalable à la Commission d'éthique pour la recherche, comme l'a confirmé le rapport susmentionné. Ainsi que l'a souligné cet avis de droit, l'absence d'approbation par la CER n'impliquait la violation d'aucune norme juridique alors en vigueur.

Rétroactivement, force est d'admettre qu'il aurait été préférable – même en l'absence d'une telle obligation - de soumettre cette problématique particulièrement sensible à la Commission d'éthique pour la recherche. Il n'est toutefois pas exclu qu'elle ne serait pas entrée en matière, l'activité envisagée sortant de ses compétences. La soumission de cette question à la Commission d'éthique clinique, qui émet des avis consultatifs sur les pratiques médicales, aurait peut-être connu la même issue.

3. Suite au résultat de la votation du 7 mars dernier concernant la recherche sur l'être humain, quelles mesures le Conseil d'Etat entend-il prendre pour éviter qu'une telle situation se reproduise, sachant que le nouvel article constitutionnel parle de la protection de la dignité humaine ?

Le don d'organe qui est à l'origine de ce développement avait été obtenu lors d'une interruption de grossesse pratiquée pour des raisons médicales et dans le respect des règles sur le consentement de la donneuse, qui avait reçu une information complète et bénéficié d'un temps de réflexion. Ce processus a été accompli dans le respect de la dignité humaine.

Les résultats de l'investigation menée à la demande du Chef du DSAS sur les tenants et aboutissants de cette affaire ont mis en évidence la nécessité de combler des lacunes réglementaires pour mieux encadrer – et soutenir - les activités de recherche menées au sein de nos institutions.

Une directive institutionnelle sur la valorisation de la recherche a été élaborée et mise en vigueur conjointement par l'UNIL et le CHUV. Elle détermine désormais de manière contraignante les principes et les procédures applicables en matière de valorisation financière des résultats de la recherche à l'UNIL et au CHUV, plus spécifiquement quant à la conclusion de contrats liés à la recherche et quant à l'obligation d'annoncer les inventions et tout autre résultat de la recherche potentiellement valorisable.

Parmi ses objectifs, cette directive:

- a. fixe les compétences et définit la politique et les modalités communes en matière de transfert de technologie, y compris la prise de participations dans des sociétés, parties à un projet de recherche ou ayant obtenu des droits d'exploitations de l'UNIL,

- b. régit la procédure applicable à l'annonce et à l'élaboration des contrats en relation avec la recherche ;
- c. définit le principe de vigilance et d'annonce assurant la protection de la propriété intellectuelle ; et
- d. fixe le taux et les modalités de perception de la redevance forfaitaire prélevée à titre de contribution aux coûts indirects liés à la valorisation et à la conclusion et l'exécution des contrats.

Cette directive ainsi que le Règlement d'application sur la valorisation des résultats de recherche au sein de l'Université de Lausanne et des Hospices cantonaux du 25 février 2009 (RVRR, RSV 414.11.2) fournissent les outils nécessaires pour la gestion des brevets et pour effectuer le contrôle sur ces derniers et les contrats y relatifs. Un comité de pilotage a été institué qui exerce la haute surveillance et émet des recommandations pour le transfert de technologie.

Cela étant et contrairement à la situation de 2003, il existe aujourd'hui un cadre réglementaire pour la valorisation des activités de recherche menées au CHUV. Ce dernier régit notamment la possibilité de contracter avec des tiers pour une exploitation, en principe à titre onéreux, de la propriété intellectuelle appartenant à l'Université et/ou au CHUV. Selon ces principes et conformément à la pratique actuelle, la valorisation des résultats de la recherche se fait par la concession de licences d'utilisation dûment délimitées, qui restreint dans un cadre précis le droit d'utilisation de l'invention, et non plus par un transfert du brevet, qui transmet l'entière propriété sur l'invention, celle-ci restant ainsi la propriété de l'UNIL et/ou du CHUV.

Depuis lors, d'autres textes réglementaires ont été mis en vigueur au CHUV, qui encadrent les activités de recherche et de développement : Une directive institutionnelle vise à éviter les conflits d'intérêts découlant de la collaboration avec des entités externes telles que les fondations ou sociétés commerciales impliquées dans la recherche clinique au sein de l'institution. Elle complète la directive sur les activités accessoires qui instaure notamment une rétrocession pour le CHUV, définie selon le degré d'utilisation des ressources de l'institution. Ces deux directives prévoient un système d'annonce et un comité d'évaluation et de contrôle pour ce type de situations.

Le CHUV dispose ainsi aujourd'hui des outils réglementaires nécessaires qui devraient permettre d'éviter tout dérapage.

L'histoire qui nous préoccupe a mis en évidence la nécessité absolue de respecter non seulement les obligations légales et réglementaires, mais également de ne jamais faire l'économie de la réflexion éthique. C'est dans cette optique qu'une unité d'éthique clinique présidée par un médecin a été créée en 2008 au sein de la Direction médicale du CHUV.

Dernier point : un nouveau Règlement de la Commission cantonale (VD) d'éthique pour la recherche sur l'être humain est entré en vigueur le 20 mai 2009. Il a étendu les compétences de la Commission, notamment en matière de création de biobanque et de conflits d'intérêts, prenant en compte les expériences acquises dans ce domaine.

Les outils ainsi mis en place appliquent et renforcent les buts visés par la future Loi fédérale sur la recherche sur l'être humain, à savoir protéger la dignité, la personnalité et la santé de l'être humain dans la recherche.

Ainsi adopté, en séance du Conseil d'Etat, à Lausanne, le 8 septembre 2010.

Le président :

P. Broulis

Le chancelier :

V. Grandjean