

## **LA CLARIFICATION DU STATUT DES PRODUITS DE THERAPIE GENIQUE ET CELLULAIRE : IMPACT SUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE**

**RIAL-SEBBAG Emmanuelle**, INSERM, unité 558, Faculté de médecine, 37, allées Jules Guesde, 31073 Toulouse cedex- France.  
Correspondance [rialsebbag@aol.com](mailto:rialsebbag@aol.com)

**TABOULET Florence**, INSERM, unité 558, IFR 126 Santé Société - Droit pharmaceutique et Économie de la santé, Université Paul Sabatier Toulouse III, Faculté des Sciences pharmaceutiques - 31062 Toulouse cedex 09 - France.  
Courriel [taboulet@cict.fr](mailto:taboulet@cict.fr)

### **PLUSIEURS TERMINOLOGIES**

A considérer la littérature scientifique, mais également juridique, plusieurs terminologies différentes sont utilisées dans le domaine des thérapies innovantes. Ces distinctions renvoient à des prises de position sur les terrains économique, juridique et éthique. Ainsi le terme de "biothérapie" est utilisé de façon générique quelle que soit la technique utilisée, et quels que soient les intérêts protégés par les textes. Les "thérapies innovantes" sont retrouvées dans les textes traitant des essais cliniques. On notera que l'innovation est mise en avant dans l'utilisation de cette expression et donc souligne l'utilité de la réalisation de protocoles de recherche dans ce domaine. C'est bien un aspect positiviste qui découle de cette terminologie. Les textes qui encadrent la réflexion bioéthique traitent plus volontiers des "thérapies génique et cellulaire". Sont soulignés ici les aspects plus médicaux, thérapeutiques, susceptibles d'être attendus par les personnes bénéficiant de ces nouvelles techniques, et déjà nous voyons poindre une différence technique que nous retrouverons plus tard entre l'utilisation de la thérapie génique et l'utilisation de la thérapie cellulaire. Les implications mises en exergue sont dans ce cas les implications pour les droits des personnes ou l'espèce humaine. Le droit communautaire parle plus volontiers de "produits issus des biotechnologies". Ce qui est alors privilégié dans l'acception sémantique est le progrès de la connaissance et la libéralisation des activités sur le territoire de l'Union, le souci princeps des autorités communautaires relevant alors de l'assurance d'un certain niveau de qualité dans la réalisation des activités. Ce sont bien les produits qui sont visés.

### **GENESE DE LA LEGISLATION EN DROIT FRANÇAIS**

Du fait de l'apparition relativement récente des techniques de thérapie génique et de thérapie cellulaire la transcription juridique des règles y afférentes ne date que de 1996<sup>1</sup>. L'option choisie alors par le législateur était de donner une définition distincte à ces deux techniques (elles ne requièrent pas l'utilisation des mêmes procédés) mais de les doter d'un régime juridique commun. Il faut noter que cette approche a fait l'objet d'une totale révision puisque peu à peu, au fil des réformes, les statuts se sont autonomisés en raison des questions très différentes posées par ces deux techniques. Malgré tout, ce raisonnement n'est pas totalement achevé en matière d'essais cliniques puisque les régimes sont logiquement les mêmes dans les deux domaines.

Nous allons donc voir que si le législateur a entendu confirmer le fait que les produits issus des thérapies géniques et les produits issus des thérapies cellulaires bénéficient d'un statut spécifique (I), les préoccupations restent communes concernant les procédures de recherche clinique (II).

## **PARTIE 1 / LA CONSTRUCTION D'UN STATUT SPECIFIQUE**

Afin de faire au mieux coïncider les catégories scientifiques et les catégories juridiques, le législateur est venu préciser la définition technique des produits de thérapie génique et cellulaire (TGC) (A), ainsi que le statut juridique qui leur était applicable (B).

### **A- DEFINITION TECHNIQUE**

Les seules définitions techniques que l'on peut retrouver dans les textes juridiques sont celles issues de la directive européenne instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain<sup>2</sup>. Ces définitions, bien que données pour des « médicaments » sont transposables pour toutes les catégories juridiques développées par la suite. La distinction entre ces catégories relève de leur mode de préparation.

**1- La définition des produits de thérapie génique** relève de la définition du médicament (Cf. infra). L'arrêté du 23 avril 2004<sup>3</sup> dispose :

On entend par médicament de thérapie génique un produit visant à *transmettre du matériel génétique*, c'est-à-dire tout produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant au transfert, in vivo ou ex vivo, d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique (à savoir un fragment d'acide nucléique), vers des cellules humaines/animales et son expression consécutive in vivo. Le transfert de gène implique un système d'expression contenu dans un système d'administration appelé *vecteur*, qui peut être d'origine virale ou non-virale. Ce vecteur peut aussi être inclus dans une cellule humaine ou animale

Dés lors, les questions soulevées par l'utilisation de cette technique relèvent plutôt des questions de sécurité biologique (liée à l'utilisation de vecteurs par exemple) et des implications en santé humaine (« manipulations génétiques » et transformation du vivant). La thérapie cellulaire dispose d'une autre définition et renvoie à un questionnement plus axé sur la personne source.

### **2- La définition technique de la thérapie cellulaire**

Parmi les médicaments de thérapie cellulaire somatique, on distingue *les cellules vivantes somatiques autologues* (émanant du patient lui-même), *allogéniques* (provenant d'un autre être humain) ou *xénogéniques* (provenant d'animaux) utilisées chez l'homme, *dont les caractéristiques biologiques ont été sensiblement modifiées sous l'effet de leur manipulation* pour obtenir un effet thérapeutique, diagnostique ou préventif s'exerçant par des moyens métaboliques, pharmacologiques et immunologiques. Cette manipulation inclut l'expansion ou l'activation de populations cellulaires autologues ex vivo (par exemple l'immunothérapie adoptive), l'utilisation de cellules allogéniques et xénogéniques associées

à des dispositifs médicaux utilisés ex vivo ou in vivo (microcapsules, matrices complexes, biodégradables ou non)<sup>4</sup>.

De ce fait ces produits ne soulèvent pas les mêmes interrogations pour le législateur qui a pu y voir des techniques non seulement modifiant le patrimoine génétique de certaines cellules, mais aussi qui sont pour certaines liés à des produits issus du corps humain. De ce fait leur statut juridique ne peut être assimilé à celui des thérapies géniques.

## **B- STATUT JURIDIQUE SPÉCIFIQUE**

Dernière des différentes modifications qui sont venues construire le statut juridique des produits de TGC<sup>5</sup>, la révision de la loi de bioéthique a achevé la catégorisation légale de ces produits<sup>6</sup>. Ainsi, les thérapies géniques n'apparaissent plus dans le livre du Code la santé publique traitant des produits issus du corps humain mais uniquement dans le chapitre relatif aux produits de santé. De plus le législateur, conscient du degré « artisanal »<sup>7</sup> d'utilisation de ces produits a créé de nouvelles catégories permettant de les utiliser pour une seule personne ou peu de personnes.

### **1- Les produits issus des thérapies géniques sont des médicaments**

La notion de médicament est particulièrement explicite en droit français et en droit communautaire. Elle répond à plusieurs niveaux d'exigence et les produits relèvent pour leur évaluation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé<sup>8</sup> (AFSSaPS). Les produits de thérapie génique sont considérés comme des médicaments : ils peuvent être considérés comme :

- Des *spécialités pharmaceutiques*<sup>9</sup> préparées à l'avance selon un processus industriel ;

- Des *préparations de TG*<sup>10</sup> : préparées à l'avance et dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients. Elles font l'objet d'une autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour une indication thérapeutique donnée.

### **2- Les produits issus des thérapies cellulaires sont des *produits cellulaires à finalité thérapeutique***

C'est une nouvelle catégorie de produit créée par la révision de la loi de bioéthique qui vient tenter de réaliser une adéquation entre catégories scientifiques et catégories juridiques. On trouve ici des médicaments qui ne sont jamais constitués par des cellules d'origine humaine et des préparations de thérapie cellulaire qui ne sont jamais qualifiées de médicaments. Dans ce dernier cas il était nécessaire pour le législateur d'affirmer l'impossibilité de qualifier de bien marchand (ce qui sous-tend la définition de médicament, et surtout celle de spécialité pharmaceutique) des cellules issues du corps humain. Ces produits sont donc :

- Soit des *médicaments* : spécialités pharmaceutiques ou préparations de thérapie cellulaire xénogénique ;

- Soit des *préparations de thérapies cellulaires* (« d'origine humaine ») : jamais des médicaments et relevant du régime des tissus et cellules issus du corps humain.

Ainsi le législateur a entendu, par la définition de ces nouvelles catégories, participer à une rationalisation de la législation qui était jusque là complexe et nébuleuse, ce qui se traduit par une volonté nette d'attribuer le statut de bien marchand aux produits issus des thérapies géniques. Statut impossible à conférer pour les produits issus de thérapie cellulaires d'origine humaine qui, en raison du principe de non patrimonialité, sont considérés comme étant hors du commerce.

De plus la définition de ce statut comporte des implications dans le champ des procédures d'autorisation de ces produits qui relèvent de la procédure centralisée européenne obligatoire pour les produits de TG et facultative pour les produits de TC.

Malgré cette rationalisation de la définition juridique des produits et des statuts y afférents, des préoccupations communes subsistent dans le champ des essais cliniques.

## **PARTIE 2 / L'IMPACT DE CE DISPOSITIF SUR LES PROCEDURES DE RECHERCHE CLINIQUE**

La France a été le premier État au monde à adopter une législation interne pour protéger les personnes se prêtant à des recherches biomédicales : la loi Huriet-Sérusclat<sup>11</sup>. Cette loi avait pour objectif au départ de légaliser et d'encadrer les essais cliniques dans leur phase appliquée à l'homme tout en protégeant le droit des personnes. Dans les révisions qui se sont succédées le champ d'application de cette législation s'est étendu à la recherche biomédicale : « organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales »<sup>12</sup>. Cette loi a été totalement refondue en août 2004<sup>13</sup> pour introduire en droit national la directive européenne de mars 2001 relative à l'harmonisation des essais cliniques pour les produits candidats à l'AMM en Europe<sup>14</sup>.

La loi Huriet-Sérusclat prévoit donc le respect d'un certain nombre de conditions de validité à respecter pour l'ensemble des protocoles de recherche (A). Les essais de TGC sont dotés de conditions complémentaires en raison de leur caractère innovant et donc des risques qui peuvent être encourus par les sujets de la recherche (B).

### **A- RECHERCHE BIOMEDICALE : CONDITIONS DE VALIDITE**

La loi Huriet-Sérusclat a eu pour objectif, dès sa première adoption, de faire en sorte que soient respectées des conditions générales de validité des protocoles de recherche et des conditions spécifiques pour la protection des sujets investis dans la recherche<sup>15</sup>.

#### **1- Le respect de conditions générales pour mettre en œuvre une recherche biomédicale**

Ces conditions sont prévues par le code de la santé publique<sup>16</sup>. La recherche doit :

- se fonder sur le dernier état des **connaissances scientifiques** et sur une **expérimentation pré-clinique** suffisante
- viser à **étendre la connaissance scientifique** de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

La notion de risque vient permettre l'évaluation des conséquences pour la personne de son engagement dans la recherche.

- D'une part sera évaluée **la balance bénéfique /risque** pour la personne tout au long du projet, cette balance devient le critère principal d'évaluation de la recherche

(abandon de la distinction qui existait auparavant entre recherche avec bénéfice individuel direct et recherche sans bénéfice individuel direct).

- D'autre part devra être évaluée la proportionnalité entre la prise de risque par le sujet et les bénéfices : le **risque** prévisible encouru par les sujets doit être hors de **proportion** avec le **bénéfice** escompté pour ces sujets ou l'intérêt de cette recherche.
- Le protocole devra faire en sorte de minimiser la douleur
- La loi requiert l'obligation de réaliser un **protocole écrit** préalablement à la réalisation de la recherche afin de permettre son évaluation méthodologique et au regard du droit des personnes par un comité indépendant (Comité de Protection des Personnes). Cet avis est obligatoire et doit être rendu préalablement à l'obtention d'une autorisation de la recherche par le Ministre chargé de la santé ou l'Agence compétente (AFSSaPS).

## **2- Règles de protection des personnes : obligations des professionnels renforcées par rapport aux obligations exigées dans le cadre du soin**

Au regard du « principe thérapeutique » la loi française admet l'atteinte au corps humain dans un but thérapeutique. Ce but n'est pas totalement poursuivi dans la recherche appliquée à l'être humain. Des règles, de ce fait dérogatoires du droit commun, sont mises en œuvre pour assurer et respecter l'autonomie des sujets. Ils doivent avoir consentis librement à leur participation à la recherche et avoir bénéficié d'une information spécifique. Pour s'assurer que ces obligations sont bien remplies par les responsables de la recherche, le consentement doit être recueilli par écrit et l'information doit être délivrée oralement en fonction du niveau de compréhension du sujet. Elle doit également être résumée dans un document écrit. En outre, la loi française a prévu de nombreuses règles spécifiques concernant « les personnes vulnérables » (mineurs, majeurs sous régime de protection, personnes privées de liberté etc.) au travers desquelles le législateur a essayé de réaliser un équilibre entre autonomie des sujets et aide à la décision. Les règles de sécurité entourant les essais sont renforcées puisque les lieux, le matériel et les moyens humains doivent être adaptés à la recherche.

Si la réglementation générale sur les essais cliniques n'est pas nouvelle dans notre droit elle a dû s'adapter aux nouvelles techniques comme les TGC.

## **B- PARTICULARITÉS DES ESSAIS CLINIQUES DE TGC : IMPACT SUR LEUR RÉGLEMENTATION**

Les particularités des essais de TGC s'observent dans plusieurs domaines qui ont chacun fait l'objet d'une réponse juridique spécifique. Des impacts s'observent sur leur réglementation et sur les institutions qui sont chargées de leur évaluation.

### **1- Particularités des essais cliniques de TGC : impact sur leur réglementation**

#### **a/ Spécificité du rapport bénéfice / risque**

On dispose de peu de recul sur les impacts engendrés par la réalisation des TGC. Bien souvent ces techniques très innovantes ne peuvent faire l'objet d'une évaluation des risques aussi pointue que dans les autres domaines. C'est pourquoi il est nécessaire que les autorités compétentes (AFSSaPS et ministres) aient un droit de regard plus aiguisé. Ces protocoles font donc l'objet d'un traitement administratif spécifique par les autorités d'évaluation

puisque d'une part les protocoles doivent être expressément autorisés<sup>17</sup> (l'essai ne peut débiter tant que le document l'autorisant n'a pas été reçu) ; d'autre part un certain nombre de commissions spécifiques (au sein de l'AFSSaPS et du ministère) sont consultées obligatoirement pour rendre compte de l'évaluation des risques escomptés par la mise en œuvre des essais. Ces règles sont également complétées, dans le champ des thérapies géniques, par les règles relatives aux organismes génétiquement modifiés (OGM).

#### **b/ Pas d'essais sur volontaires sains (pas de phase I)**

La procédure devant conduire à la mise sur le marché des médicaments doit correspondre à la réalisation de 4 phases d'évaluation du produit pour en vérifier ses propriétés et sa sécurité. Il est convenu que la phase 1 soit réalisée sur des volontaires sains, or dans le cas des TGC les essais ne peuvent jamais être conduits sur de volontaires sains, mais toujours sur des malades. Cette particularité fait des protocoles des instruments spécifiques en TGC au regard des normes existant pour la conduite des essais de médicaments. Pour cette raison la loi française exige que les conditions de sécurité entourant la réalisation des essais soient renforcées : autorisation des lieux, protection du personnel et règles spécifiques concernant la dissémination dans le cadre des thérapies géniques (législation OGM).

#### **c/ Définition des produits utilisés pour les essais**

Les produits utilisés lors des essais cliniques le sont à titre expérimental. Ils ne sont pas encore qualifiés de médicament. C'est la raison pour laquelle l'utilisation des produits en cours d'évaluation est restreinte au protocole. En outre, dans le cadre des TGC la sécurité se doit d'être renforcée, c'est pourquoi les protocoles ne peuvent être réalisés que dans des établissements de santé ou de transfusion sanguine, dans des hôpitaux des armées ou dans le centre de transfusion sanguine des armées.

#### **2- Particularités des essais cliniques de TGC : impact institutionnel**

Les institutions qui sont saisies à l'occasion de la réalisation des essais cliniques (AFSSaPS et Ministères) dans le champ des TGC utilisent des procédures spécifiques afin de garantir un niveau de protection élevé aux participants.

C'est en premier lieu au sein de l'AFSSaPS que se réalise l'évaluation. Cette dernière a expressément prévu la constitution et la consultation d'un groupe d'experts pour l'instruction des protocoles. En second lieu, c'est au sein des ministères (recherche et environnement pour les protocoles de thérapie génique ; de la santé pour les produits autres que ceux candidats à l'autorisation de mise sur le marché) que sont réunies des commissions chargées de l'évaluation des risques pour la réalisation des protocoles. Ce qui influence fortement l'autorisation (expresse) accordée pour le démarrage des projets.

### **CONCLUSION**

Les espoirs existant dans les domaines des thérapies géniques et cellulaires sont très différents :

- en matière de thérapies géniques, une seule spécialité pharmaceutique mise sur le marché à ce jour, et peu d'essais concluants, excepté dans la maladie du déficit lié à l'X fragile ;

- en matière de thérapies cellulaires, certaines sont utilisées en routine et d'autres font l'objet de recherches bien avancées.

Il revient dès lors de s'interroger sur les priorités de politique sanitaire qui seront apportées par les institutions.

Une autre question porte sur l'avenir de ce nouveau statut juridique au regard de la nouvelle proposition de règlement de la Commission relative aux thérapies innovantes<sup>18</sup>. Il convient déjà de souligner la contradiction entre la nouvelle définition des préparations de thérapie cellulaire humaine et la définition de ces mêmes produits donnée par l'arrêté de 2004 qui classe tous les produits issus des TGC parmi les médicaments? La proposition de règlement couvre le même champ que l'arrêté et sera donc en contradiction avec notre droit. Le droit communautaire étant supérieur au droit interne, le règlement étant directement applicable dans notre système juridique il reviendra, s'il était adopté en l'état, aux magistrats de considérer nos règles nationales comme inapplicables. Toutefois, en raison de la protection de la santé publique, nous pourrions soutenir que les préparations de thérapie cellulaire d'origine humaine ne sont pas couvertes par le champ d'application de la directive ce qui réserverait la possibilité pour notre réglementation de conserver son régime dérogatoire.

---

<sup>1</sup> Loi n°96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire, JO, 29 mai

<sup>2</sup> Dir. 2003/63 de la Commission du 25 juin 2003 modifiant la directive 2001/83, JOUE, 27 juin

<sup>3</sup> Arr. fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits subordonnés à AMM, JO 20 mai

<sup>4</sup> Arrêté du 23 avril précité note 3

<sup>5</sup> Jérôme Peigné (2005), Le nouveau statut des produits de thérapies génique et cellulaire. *Revue de droit sanitaire et social*, n°2, 220-231

<sup>6</sup> Loi de bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004 JO du 7 août

<sup>7</sup> Dans le sens où le niveau industriel de production de ces produits n'est pas atteint.

<sup>8</sup> Autorité administrative indépendante chargée en France de garantir l'efficacité, la qualité et le bon usage de l'ensemble des produits de santé.

<sup>9</sup> Art. L. 5121-8 du code la santé publique (CSP)

<sup>10</sup> Art. L. 5121-1 CSP

<sup>11</sup> Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, JO 22 déc.

<sup>12</sup> Art. L. 1121-1 CSP

<sup>13</sup> Loi 2004-806 relative à la santé publique du 9 août, JO 11 août

<sup>14</sup> Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, JOUE 1<sup>er</sup> mai

<sup>15</sup> Emmanuelle Rial-Sebbag, Agnès Thomas (2005), Éthique et législation pour l'exercice médical, Collection Médecine, Paris ESTEM

<sup>16</sup> Art. 1121-1 et suivants du CSP

<sup>17</sup> La procédure de demande d'autorisation du protocole est détaillée dans les articles R. 1125-7 et suivants du Code de la santé publique inséré par le Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006, JO du 27 avril 2006

<sup>18</sup> Proposition de Règlement du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83:CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004, SEC (2005) 1444