# SOMMAIRE

Remerciements

Sommaire

Liste des abréviations

Introduction générale

**PARTIE 1 : L'ENCADREMENT DE L'UTILISATION DES CELLULES**

**TITRE 1 : La protection des cellules au titre de la protection du corps et de ses éléments**

CHAPITRE 1 : La qualification de la cellule

CHAPITRE 2 : L'affirmation des principes de protection

**TITRE 2 : Les principes de protection de la cellule au regard des produits de santé**

CHAPITRE 1 : La transformation des éléments du corps humain en produits de santé

CHAPITRE 2 : Les processus d'évaluation

**PARTIE 2 : LA VALORISATION DE L'UTILISATION DES CELLULES**

**TITRE 1 : Le soutien au développement des thérapies cellulaires**

CHAPITRE 1 : Les stratégies publiques en faveur du développement des thérapies cellulaires en France

CHAPITRE 2 : L'organisation de la chaine de la thérapie cellulaire

**TITRE 2 : L'accès aux thérapies cellulaires**

CHAPITRE 1 : La définition d'un prix raisonnable de la thérapie cellulaire

CHAPITRE 2 : Favoriser l'accès des patients aux thérapies cellulaires

CONCLUSION GENERALE

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

# LISTE DES ABREVIATIONS

**ABM** Agence de la Biomédecine
**ADPIC** Aspect des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
**AFM** Association Française de Myopathies
**ALD** Affection longue durée
**AMP** Assistance Médicale à la Procréation
**ANR** Agence nationale de la Recherche
**ANSM** Agence Nationale de la Sécurité du Médicament
**AMM** Autorisation de Mise sur le Marché
**ARS** Agence Régionale de Santé
**ASMR** Amélioration du Service Médical Rendu
**ATMP** Advanced therapy medicinal products
**ATU** Autorisation Temporaire d'Utilisation
**BPC** Bonnes Pratiques Cliniques
**BPF** Bonnes Pratiques de Fabrication
**BPI** Banque Publique d'Investissement
**CAT** Committee for Advanced Therapies
**CCNE** Comité Consultatif National d'Ethique
**CEESP** Commission évaluation économique et de santé publique
**CeNGEPS** Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé
**CEPS** Comité Economique des Produits de Santé
**CESE** Conseil économique, social et environnemental
**CHMP** Committee for Medicinal Products for Human Use
**CHU** Centre Hospitalier Universitaire
**CIR** Crédit Impôt Recherche
**CII** Crédit Impôt Innovation
**CLIPP** Centres labellisés de phase précoce
**COMP** Committee for Orphan Medicinal Products
**CPIM** Comité de Prospective des innovations médicamenteuses
**CPP** Comité de Protection des Personnes
**CSP** Code de la santé publique
**CT** Commission de la transparence
**CSF-ITS** Contrat stratégique de filières industries et technologies de santé
**CSIS** Conseil stratégique des industries de santé
**CSP** Code de la santé publique
**DGOS** Direction générale de l'offre de soins
**DHOS** Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
**ECR** Essai clinique randomisé
**EFPIA** Fédération européenne des associations de l'industrie pharmaceutique
**EFS** Etablissement Français du Sang
**EMA** European Medicines Agency
**EPAR** European public assessment report
**ETI** Entreprise de Taille Intermédiaire
**ETS** Evaluation des technologies de la santé
**EUPATI** Académie européenne des patients
**FABS** Fonds Accélération Biotech Santé
**FFIP** Fonds de Financement de l'Innovation Thérapeutique
**GHS** Groupe homogène de séjours
**HAS** Haute Autorité de Santé

**HCAAM** Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie
**HTA** Health Technology Assessment
**IA** Intelligence Artificielle
**IGAS** Inspection Générale des Affaires Sociales
**INCa** Institut National du Cancer
**ISP** Intérêt de santé publique
**IMI** Innovative Medicines Initiative
**ITR** Index thérapeutique relatif
**LEEM** Les entreprises du médicament
**LFSS** Loi de financement de la sécurité sociale
**MESRI** Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation
**MSS** Ministère des Solidarités et de la Santé
**MTC** Médicament de Thérapie cellulaire
**MTI** Médicament de Thérapie Innovante
**MTI-PP** Médicament de Thérapie Innovante-Préparé Ponctuellement
**NICE** National Institute for Health and Care Excellence
**NPT** Niveau de Progrès Thérapeutique
**OCDE** Organisation de coopération et de développement économiques
**OGM** Organisme génétiquement modifié
**OMS** Organisation Mondiale de la Santé
**ONDAM** Objectif national de dépenses d'assurance maladie
**OPECST** Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques
**PIA** Programme Investissement d'Avenir
**PIPAME** Pôle interministériel de Prospective et d'Anticipation des Mutations économiques
**PIT** Préparation d'Ingénierie Tissulaire
**PME** Petite et Moyenne Entreprise
**PPP** Partenariat Public-Privé
**PRAC** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
**PTC** Préparation de thérapie cellulaire
**QALY** Quality-adjusted life year, rapport entre le coût net d'un traitement et son efficacité
**SATT** Sociétés d'Accélération de Transfert Technologique
**SNDS** Système National des Données de Santé
**SNR** Stratégie nationale de recherche
**STAMP** Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for Patients
**RCP** Résumé des caractéristiques du produit
**RGPD** Règlement général sur la protection des données
**RTU** Recommandation Temporaire d'Utilisation
**VTR** Valeur Thérapeutique Relative
**R&D** Recherche et Développement
**RDCR** Ratio différentiel coût-résultat
**RIPH** Recherches impliquant la personne humaine
**UE** Union Européenne
**UNCAM** Union nationale des caisses d'assurance maladie

# INTRODUCTION GENERALE

A l'heure actuelle, les traitements traditionnels composés de molécules chimiques cèdent la place au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques utilisant des éléments du corps humain, à savoir les gènes, les tissus et les cellules. Depuis les premières découvertes dans le domaine de la transplantation d'organes et de cellules et du transfert de gènes, les thérapies à base de cellules ont parcouru un long chemin, progressant par de grandes découvertes, des développements cliniques et par la conduite d'études visant à faire progresser les connaissances dans le domaine de la recherche fondamentale ; étape indispensable à leur efficacité et leur sécurité. A cet égard, l'avancée des connaissances scientifiques concernant l'utilisation des éléments humains en recherche et en thérapie, et les perspectives que cette utilisation ouvre, constituent de nombreux espoirs mais sont également source d'incertitudes et d'inquiétudes. Ainsi, les thérapies à base de cellules constituent encore majoritairement aujourd'hui des traitements à l'étude. Actuellement, les études menées sur les cellules démontrent que leur utilisation fait l'objet de nombreux enjeux de plusieurs natures. L'utilisation des cellules soulèvent premièrement, des enjeux juridiques et éthiques liés à leur nature humaine. En effet, les cellules humaines bénéficient du régime des droits fondamentaux de protection de la personne. Ainsi, le prélèvement de ces cellules ne peut être réalisé que si la personne y consent et doit être effectué dans le cadre d'un don solidaire, anonyme et gratuit. Deuxièmement, cette utilisation présente des enjeux scientifiques du prélèvement des cellules jusqu'à leur administration au patient. Une fois prélevées, ces cellules ont besoin de conditions spécifiques de conservation afin de garantir leur survie et leur éviter toute altération. En effet, les conditions de culture peuvent provoquer des anomalies sur l'ensemble des cellules pouvant être utilisées en thérapie. De plus, leur utilisation en thérapie doit être en concordance avec le fonctionnement complexe du corps humain. En ce sens, un organe n'est pas composé d'un seul type cellulaire et ne peut être traité ou régénéré avec un seul type cellulaire mais avec une diversité cellulaire. Cette diversité cellulaire est susceptible de produire des effets différents, en matière de sécurité et d'efficacité en fonction de la pathologie du patient. Toutefois, le comportement de ces cellules, à la suite de leur administration au patient, est encore largement méconnu surtout sur le long terme. De ce fait, troisièmement, leur utilisation constitue des enjeux de sécurité car l'usage des cellules peut induire des effets secondaires. Enfin, quatrièmement, l'utilisation des cellules représente des enjeux économiques et industriels compte tenu de la particularité de leur développement et de leur commercialisation. En effet, les traitements à base de cellules ne peuvent utiliser les mêmes procédés de développement qu'un traitement composé de molécules chimiques car d'une part, les cellules sont des éléments du corps humain qui ont un fonctionnement qui leur

est propre et d'autre part, leur utilisation est récente et suppose de ce fait des garanties de sécurité accrues.

L'ensemble de ces enjeux justifie de réaliser une étude juridique sur le développement de la thérapie cellulaire mais dépassant ce seul cadre, pour permettre une appréhension globale de la gouvernance actuelle de cette filière innovante. Dès lors, cette étude se fera selon deux approche différentes : celle du droit et des enjeux liés à la qualification de la thérapie cellulaire et celle de la valorisation impliquant une gouvernance complexe, tout en incluant une dimension éthique.

Premièrement, le droit est perçu comme une science[1]. Il représente un ensemble de règles de conduite destiné à organiser un ordre social[2]. Pour ce qui nous intéresse, il faut souligner que le droit de l'Union européenne (UE) est le premier droit à avoir encadré spécifiquement l'une des potentielles qualifications juridiques résultant de la transformation de la cellule, les Médicaments de thérapie innovante (MTI)[3]. Ce droit s'applique dans les Etats membres de l'UE et donc en France. Dans ce cadre, les catégories juridiques nationales pré-existantes de produits utilisant les cellules doivent répondre à la définition européenne des MTI s'imposant aux Etats[4]. Notre étude se fondera donc sur l'ensemble de la réglementation française et européenne ayant un impact sur la thérapie cellulaire. En ce sens, sera étudié d'une part, l'ensemble des règles issues d'organes législatifs, règlementaires et judiciaires et d'autre part, les activités des acteurs possédant une vocation de sécurité sanitaire ou encore une vocation économique, toutes ayant un rôle dans le cycle de la transformation des cellules humaines.

L'augmentation des « *possibles* » offerts par la science et amenant à utiliser des composants du corps humain en thérapie engage chacun à s'interroger sur ce qui est nécessaire et souhaitable afin d'améliorer la condition humaine. En ce sens, l'éthique biomédicale revêt une importance fondamentale. C'est une démarche proche de la morale[5] mais contrairement à ce concept, l'éthique biomédicale ne donne pas de réponse universelle. Elle vise à mettre en question la façon dont les règles et les principes sont actualisés ou réactualisés dans diverses matières. Concernant l'utilisation du corps humain et de ses éléments, un champ d'étude s'est construit petit à petit après les

---

[1] H. KELSEN, Théorie pure du droit, traduction française de la 2ème édition de la « Reine Rechslehere » par C. EISENMANN, Dalloz, 1962

[2] *Ibid*

[3] Règlement (CE) n°1394/2007 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, JOUE L324 du 10 décembre 2007

[4] A. MAHALATCHIMY, Impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, 2015

[5] La morale est définie comme un « *Ensemble de règles de conduite, considérées comme bonnes de façon absolue ou découlant d'une certaine conception de la vie* », Dictionnaire Larousse

révélations du procès de Nuremberg en 1947[6] et le développement de pratiques de recherches scientifiques incontrôlées[7]. Il s'agit de la bioéthique. Ce champ vise à donner des réponses sur les conditions qui devraient être respectées[8] afin de légitimer la participation de la personne humaine (et donc l'atteinte à son corps) aux développements scientifiques. Cette utilisation questionne ainsi les droits de l'homme et la mobilisation de leurs principes de protection. La bioéthique peut avoir une double vocation : donner des réponses aux questions posées notamment dans le champ médical, et essayer de problématiser des questions fondamentales comme la définition d'une personne. La bioéthique apparait comme une nouvelle forme de régulation de la science moderne. Elle viendrait jouer un rôle afin de donner du sens à la science et l'attacher aux valeurs de l'être humain. C'est une forme de savoir car elle établit des relations entre des techniques, des savoirs et des valeurs morales. C'est une forme de pouvoir par un processus d'institutionnalisation de la bioéthique passant par la constitution d'organismes publics de contrôle des sciences et de comités[9]. En ce sens, la France est pionnière en la matière. C'est le premier pays à se doter d'un Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) pour les sciences de la vie et de la santé en 1983[10]. « *Le Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé a pour mission de donner des avis sur les problèmes éthiques et les questions de société soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé* »[11]. La bioéthique est de ce fait un champ institutionnalisé accompagnant et éclairant le législateur afin de construire de nouvelles possibilités d'existence du savoir scientifique. C'est ainsi que de grands principes éthiques ont été traduits en règles juridiques. De ce fait, en France, la bioéthique est régie par des lois accompagnant, autorisant, limitant ou interdisant des pratiques.

Deuxièmement, sera également étudié l'ensemble de la gouvernance de la valorisation de l'utilisation des cellules. A cet égard, il s'agit d'analyser l'ensemble des interactions entre les acteurs de la chaîne de la thérapie cellulaire visant à valoriser l'utilisation des cellules et le développement des thérapies cellulaires. Il convient de souligner que la chaîne de la thérapie cellulaire fait intervenir un ensemble d'acteurs hétérogènes. En effet, d'une part les pouvoirs

---

[6] P. AMIEL, F. VIALLA, Le « code de Nuremberg », une jurisprudence pénale inaugurale en droit international de la santé, E. CADEAU, E. MONDIELLI, F. VIALLA, Mélanges en l'honneur de Michel Bélanger : modernité du droit de la santé, Les éditions hospitalières, 2015, p.573-585

[7] Voir Partie 1, Titre 1, Chapitre 1, Section 1, Paragraphe 1, A, 1.

[8] Information, consentement, participation volontaire, évaluation de la balance bénéfice-risque etc.

[9] Réflexion interne, Inserm UMR 1027, Equipe BIOETHICS, relative au sens à donner à la bioéthique, séminaire « La bioéthique sans étiquettes », 2018

[10] 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, JORF du 25 février 1983

[11] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, JORF n° 182 du 7 août 2004

Rapport-Gratuit.com

publics agissent dans le cadre d'une gouvernance descendante, en tant que régulateur en encadrant les pratiques menées sur les cellules et en mettant en œuvre des politiques visant à construire une chaîne de la thérapie cellulaire efficace dans l'objectif de rendre disponible ces thérapies pour les patients. D'autre part, les actions menées par l'industrie pharmaceutique et par les patients constituent une gouvernance ascendante. L'industrie pharmaceutique regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments. Dès lors, cette étude abordera le processus de développement de la thérapie cellulaire c'est-à-dire la première partie du cycle de vie du produit incluant les étapes de la recherche, de la conception, de la réalisation, de la production et de la commercialisation du produit. Ce processus de développement de la thérapie cellulaire questionne nécessairement la régulation de et par l'industrie pharmaceutique. Le concept de régulation ne bénéficie pas de définition précise. Dans cette étude, il est entendu comme un mécanisme visant à faire fonctionner l'industrie pharmaceutique. Cette régulation de l'industrie pharmaceutique vise plusieurs objectifs touchant : premièrement à la santé publique dans le but de garantir aux citoyens un accès aux produits de santé efficace ayant démontré leur innocuité ; deuxièmement à la politique industrielle visant à favoriser le développement d'une industrie performante ; et enfin troisièmement, aux dépenses publiques en tentant de maitriser les dépenses publiques consacrées aux produits de santé[12]. Quant aux patients, représentés généralement par des associations, ce sont des acteurs fondamentaux de la chaîne de la thérapie cellulaire car ils participent en amont de la chaîne de la thérapie cellulaire en étant donneurs de cellules ; et en aval de cette chaîne en étant les receveurs des cellules transformées.

Ces deux différentes approches impliquent l'appréhension de deux logiques pouvant apparaître contradictoires et qui pourtant s'avèrent indispensables dans le cadre de l'utilisation des cellules en thérapie. Il s'agit d'étudier l'encadrement de l'utilisation du corps humain répondant à une logique de protection et le développement des thérapies cellulaires répondant à une logique économique.

Afin d'analyser la transformation des cellules humaines, son accompagnement éthique et réglementaire et les enjeux d'organisation du système de santé que cette transformation représente il apparaît nécessaire de préciser en quoi l'appréhension de la notion de transformation est fondamentale (SECTION 1) et en quoi cette transformation des cellules humaines pose des enjeux pour le système de santé (SECTION 2).

[12] C. DE MAZIERES, V. PARIS, La régulation de l'industrie pharmaceutique, Revue d'économie financière, n°76, 2004, p.241

## SECTION 1 : L'appréhension de la notion de transformation des cellules humaines

Il convient dans un premier temps, de démontrer comment l'intérêt s'est porté sur l'utilisation des cellules humaines (PARAGRAPHE 1). Dans un deuxième temps, sera présenté en quoi consiste l'utilisation des cellules humaines, en thérapie, au travers de l'opération de transformation menée sur ces éléments du corps humain (PARAGRAPHE 2).

### PARAGRAPHE 1 : L'intérêt progressif pour l'utilisation des cellules humaines

L'utilisation des cellules humaines a démontré un intérêt progressif. Cet intérêt semble suivre un mouvement de balancier entre l'utilisation du gène et l'utilisation de la cellule en thérapie, en fonction des découvertes scientifiques et des échecs constatés (A). De ce fait, après un premier intérêt pour l'utilisation du gène en thérapie à partir des années 1950, s'étant soldé par des échecs lors de la réalisation d'essais cliniques, l'intérêt s'est porté sur l'utilisation des cellules (B).

#### A. Le mouvement de balancier dans l'utilisation des éléments du corps humain à visée thérapeutique

Suite à la découverte de la structure en double hélice de l'ADN au Royaume-Uni en 1953[13] et à l'isolement du gène humain en 1977, les années 1980 ont fait l'objet d'un réel optimisme pour la thérapie génique. Cette thérapie fut marquante car les chercheurs pensaient qu'il suffisait de rétablir la fonction manquante d'un gène à l'origine de la pathologie en apportant un gène fonctionnel sans avoir besoin de comprendre le fonctionnement cellulaire[14]. La thérapie génique est définie selon le rapport Cano-Fischer comme « *le transfert à des patients d'ADN recombinant contenant au moins un gène à des fins diagnostiques, thérapeutiques ou comme marqueur* »[15]. Il s'agit alors d'introduire un gène dans les cellules du patient en vue de compenser une anomalie génétique ou de modifier les fonctions de cellule « *cible* » recevant le gène ou alors afin d'induire l'autodestruction de la cellule « *cible* ». Deux techniques de thérapie génique font l'objet d'études. Il s'agit de la

---

[13] J.D. WATSON, F.H.C. CRICK, Molecular Structure of Nucleic Acids: A structure for Deoxyribose Nucleic Acid, Nature, n°171, 1953, p. 737-738

[14] A. MAHALATCHIMY, Impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit., p.16

[15] SENAT, Garantir les conditions du développement et la sécurité sanitaire des produits de thérapies génique et cellulaire, Rapport d'information fait au nom de la commission des Affaires sociales fait par C. HURIET, n°53, 1995, p. 15

thérapie génique *in vivo* : le gène est directement injecté dans les cellules du patient et de la thérapie génique *ex vivo* : les cellules sont prélevées, modifiées par l'introduction d'un gène et ré-administrées au patient. Des programmes de recherche furent lancés comme les programmes « *Génome* » débutés en 1988 ainsi que des programmes internationaux visant à établir une carte complète de l'ensemble des gènes de l'être humain. En France, l'Association Française contre les Myopathies (AFM) a joué un rôle fondamental quant au développement et à la popularisation de la thérapie génique. Toutefois, cet engouement semble simplificateur de ce qu'est réellement la thérapie génique. C'était une période où « *connaitre les gènes- c'était croyait-on- tout connaitre de l'être dont ils dirigent la construction et le fonctionnement* »[16]. Les premières tentatives de thérapie génique s'étant déroulées aux Etats-Unis, notamment entre 1970 jusque dans les années 1990 n'ont pas été positives. De plus, le décès d'un volontaire sain âgé de 18 ans en 1999 suite à sa participation à un essai clinique de phase I afin de traiter un déficit en ornithine transcarbamylase, a sonné le glas de cet engouement pour la thérapie génique[17]. Ainsi, les applications pratiques de la thérapie génique restent rares car de nombreux problèmes techniques ne sont pas encore résolus. En effet, « *sur les 30000 à 100000 gènes de l'espèce humaine, seules les fonctions de quelques milliers sont connues* »[18]. Néanmoins, les premiers succès de la thérapie génique se sont réalisés quelques années plus tard marquant un nouveau départ. En effet, l'équipe du Professeur Alain Fischer a soigné les « *enfants-bulles* »[19]. Ces enfants sont atteints d'une maladie génétique du système immunitaire combiné sévère lié au chromosome X. Suite à ces diverses expériences et malgré le succès de l'essai conduit par le Pr Fischer (qui a dû être plusieurs fois stoppé en raison d'effets indésirables graves), la recherche en thérapie génique n'a plus connu le même engouement et l'intérêt des chercheurs s'est tourné vers l'utilisation des cellules[20].

**B. L'intérêt scientifique porté aux cellules**

Une première utilisation des cellules en thérapie visait à utiliser des cellules différenciées (dans le sens de mature). Ces cellules peuvent produire dès leur implantation, des substances actives

[16] B. JORDAN, Thérapie génique : espoir ou illusion ?, Odile Jacob, Paris, 2007, p.66

[17] *Ibid*

[18] G. MANNONI-CHAINE, Le régime juridique de l'innovation biotechnologie médicale, problèmes spécifiques posés par la thérapie cellulaire et par la thérapie génique, thèse, 2001

[19] Des « bébés-bulles » soignés avec succès, Science et avenir, 2000

https://www.sciencesetavenir.fr/sciences/des-bebes-bulles-soignes-avec-succes_511

[20] Ce balancier pourrait effectuer le mouvement inverse avec la découverte de la méthode CRISPR Cas9 qui peut être qualifiée de thérapie génique et dont on attend beaucoup

permettant la stimulation d'autres cellules pour soigner des brûlures par exemple. Ce type de cellules fut utilisé dès les débuts de la thérapie cellulaire[21] au début des années 1980[22]. Elles sont désignées comme des thérapies cellulaires de première génération.

Toutefois, il semble que l'intérêt thérapeutique soit dorénavant porté aux cellules souches. Ces dernières sont intéressantes afin de se substituer aux cellules lésées ou mortes. Cependant, il faut souligner que le législateur est assez confus dans la distinction entre les cellules et les cellules souches. En effet, la loi française ne propose aucune définition ni de l'une ni de l'autre. Cet état de fait résulte très certainement des données scientifiques qui ont eu du mal à définir le caractère souche de la cellule. Aujourd'hui deux critères sont établis afin de définir la cellule souche. Premièrement, la cellule doit avoir la capacité d'autorenouvellement, c'est-à-dire qu'elle doit pouvoir se multiplier à l'identique. Deuxièmement, la cellule doit être capable de se différencier. La différenciation a pu être définie comme « *Une cellule fournit deux cellules identiques à la cellule initiale, c'est une division symétrique. Au contraire, la division d'une cellule souche fournit à la fois une première cellule identique, qui demeure indifférenciée, et une seconde cellule dont le destin sera tout autre, car si les cellules indifférenciées constituent une réserve de cellules se divisant très peu et très lentement, les cellules du second type prolifèrent jusqu'à se différencier en types cellulaires multiples. La cellule souche est donc une cellule pluripotente, à division asymétrique, produisant des cellules et capable d'autorenouvellement* »[23].

Ainsi, la pratique scientifique montre que plusieurs types de cellules souches existent[24]. En effet, il existe les cellules souches adultes[25] ou cellules souches somatiques (afin de les distinguer des cellules germinales), les cellules souches du cordon ombilical et les cellules souches embryonnaires. Premièrement, les chercheurs ont pu remarquer que les cellules souches adultes étaient présentes dans plusieurs tissus et organes du corps humain comme dans le sang, dans

---

[21] La thérapie cellulaire est apparue à la suite de la trypsinisation consistant à détacher les cellules adhérentes de leur support de culture et de les dissocier entre elles, A. MOSCONA, H. MOSCONA, The dissociation and aggregation of cells from organ rudiments of the early chick embryo, Journal of Anatomy, n° 86, 1952, p. 287-301
Par la suite, les premières cultures d'épiderme autologue ont été réalisées. JG RHEINWALD, H. GREEN, Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells, Cell, Vol.6, n°3, 1975, p. 331-343; NE. O'CONNOR, JB. MULLIKEN, S. BANKS-SCHLEGEL, O. KEHINDE, Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells, Lancet, 1981, n° 317, p. 75-78

[22] E. BELL, HP. EHRLICH, DJ. BUTTLE, T. NAKATSUJI, Living tissue formed in vitro and accepted as skinequivalent tissue of full thickness, Science, Vol.211, n°4486, 1981, p. 1052-1054 ; E. BELL a cultivé en 1981 des fibroblastes qu'il a ensuite manipulé avec des cellules épidermiques. Ces cellules ont par la suite été greffées avec succès.

[23] N. LE DOUARIN, Audition publique sur « la recherche sur les cellules souches : état des lieux » organisée par les députés A. CLAEYS et JS. VIALATTE, OPECST, Assemblée Nationale, Paris, 2010

[24] Leur appréhension juridique fait l'objet d'un chapitre de la thèse : Partie 1, Titre 1, Chapitre 1

[25] Cette expression est utilisée pour parler des cellules souches chez l'adulte

l'intestin et même dans le tissu adipeux[26]. Ces cellules souches adultes sont multipotentes car « *elles peuvent, sur simple signal biochimique spécifique envoyé par un organe lésé, se différencier en un type de cellule nécessaire à sa régénération.* »[27] Autrement dit, elles sont capables de réparer des tissus altérés tout en maintenant constamment le nombre des cellules d'une population donnée[28].

Deuxièmement, les cellules souches de cordon proviennent du placenta. C'est une source de cellules souches possédant une potentialité intermédiaire entre les cellules souches de l'embryon et les cellules souches de l'adulte. Elles comportent un peu moins de cellules pluripotentes qu'au stade embryonnaire.

Troisièmement, les cellules souches embryonnaires sont issues de l'embryon. Elles peuvent être prélevées à quatre jours après la fécondation et sont totipotentes et ont alors la capacité de générer un être humain. Lorsqu'elles sont prélevées au stade blastocyste, cinq à six jours après la fécondation, elles sont pluripotentes et ont la capacité de générer l'ensemble des cellules de l'organisme mais pas l'être humain entier. Toutefois, le prélèvement de ces cellules souches embryonnaires entraine la destruction de l'embryon. Ceci a entrainé un grand débat afin de trouver un équilibre entre la protection de l'embryon et la nécessité de mener des recherches afin de développer de nouvelles thérapies[29].

Ainsi, plus les cellules souches ont de potentialités, plus elles se reproduisent symétriquement. Plus les organes et les tissus deviennent différenciés, plus les cellules souches se divisent assymétriquement[30]. Ces capacités présentées sont sources d'intérêt pour la recherche de nouveaux traitements. Ces subtilités scientifiques n'ont pas trouvé à ce jour d'écho dans la loi ce qui montre les limites de l'incorporation du langage biologique dans le langage juridique[31].

Toutefois, les cellules souches adultes et embryonnaires sont au cœur de la recherche et du développement de nouveaux traitements car ce sont les cellules présentant les meilleures capacités

---

[26] V. PLANAT-BENARD, J.S. SILVESTRE, B. COUSIN, M. ANDRE, M. NIBBELINK, R. TAMARAT, M. CLERGUE, C. MANNEVILLE, C. SAILLAN-BARREAU, M. DURIEZ, A. TEDGUI, B. LEVY, L. PENICAUD, L. CASTEILLA, Plasticity of Human Adipose Lineage Cells Toward Endothelial CellsPhysiological and Therapeutic Perspectives, n°109, Circulation, 2004

[27] PL. FAGNIEZ, Cellules souches et choix éthiques, Rapport au Premier ministre, La Documentation Française, Paris, 2006, p.22

[28] *Ibid*

[29] Partie 1, Titre 1, Chapitre 1, Section 2

[30] PL. FAGNIEZ, Cellules souches et choix éthiques, *Op. Cit*. Audition de B. WEIL, p.21

[31] Le projet de révision de la Loi de Bioéthique adopté au Sénat en deuxième lecture en août 2020 ne règle pas la question de ces définitions mais vise dans de nouveaux articles à clarifier le régime juridique de la recherche de manière distinctive pour l'embryon, les cellules souches embryonnaires et les cellules souches pluripotentes induites.

de différenciation et de prolifération. Dans ce cadre, leur utilisation suppose un processus de transformation afin de permettre leur utilisation en thérapie.

## PARAGRAPHE 2 : La transformation des cellules

La transformation des cellules emporte le changement de qualification juridique de la cellule et signe donc son passage d'élément du corps humain au produit de santé. En fonction du degré de transformation des cellules, le produit de thérapie cellulaire n'aura pas la même qualification juridique. Pour ce faire, des critères réglementaires ont été établis et seront analysés dans un chapitre spécifique de la thèse[32]. Deux grands types de thérapie cellulaire peuvent être distingués : la thérapie cellulaire régénératrice et l'immunothérapie cellulaire adoptive. Nous verrons d'ailleurs que ces thérapies cellulaires peuvent combiner plusieurs qualifications juridiques résultant de la transformation des cellules (A). Dans cette introduction, il s'agit essentiellement de mesurer l'importance d'effectuer cette distinction entre les différentes qualifications juridiques (B).

### A. Les diverses applications thérapeutiques des cellules

Les applications thérapeutiques des cellules peuvent correspondre à plusieurs qualifications juridiques qui sont régies soit par le droit national soit par le droit de l'Union européenne.

Selon le Professeur Dominique Maraninchi, cité par un rapport du Sénat s'intéressant aux produits de thérapies génique et cellulaire[33] la thérapie cellulaire « *consiste en l'injection de cellules autologues, allogéniques ou xénogéniques à des êtres humains dans le but de prévenir, traiter ou atténuer une maladie* »[34]. Autrement dit, il s'agit d'utiliser soit les cellules du patient (autologues), soit des cellules humaines provenant de donneurs (allogéniques), soit des cellules animales (xénogéniques)[35], de les prélever, de les trier, de les sélectionner, de les transformer ou de les manipuler et de les mettre en culture dans le corps humain. Cette définition est large et englobe d'ailleurs une partie de la thérapie génique à savoir, la thérapie génique *ex vivo*. Le croisement entre

---

[32] Partie 1, Titre 2, Chapitre 1

[33] Voir note 34

[34] SENAT, Garantir les conditions du développement et la sécurité sanitaire des produits de thérapies génique et cellulaire, Rapport d'information fait au nom de la commission des Affaires sociales fait par C. HURIET, n°53, 1995, p. 15

[35] Les cellules animales feront l'objet de brefs développement dans cette thèse

les thérapies géniques et les thérapies cellulaires intervient lorsque les thérapies géniques font intervenir un prélèvement de cellules et l'administration de ces cellules modifiées. La différence entre la thérapie cellulaire au sens strict du terme et la thérapie génique *ex vivo* réside dans le processus de transformation des cellules. En effet, dans les thérapies cellulaires, les cellules ont été transformées grâce à des procédés pharmacologiques alors que dans les thérapies géniques *ex vivo*, elles ont été génétiquement modifiées. Toutefois, suite à l'avancée des connaissances scientifiques, il apparaît que des thérapies soient un condensé de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique. Il s'agit notamment de l'utilisation des cellules CAR-T utilisées dans le cadre de l'immunothérapie. Cette thérapie consiste à multiplier hors de l'organisme des lymphocytes T spécifiques d'un virus ou d'une tumeur avant de les réinjecter au patient afin de lutter contre la maladie. Ces cellules CAR-T ont toutefois été qualifiées de médicament de thérapie génique car leur effet thérapeutique est le résultat de l'insertion d'une séquence d'ADN recombinant[36].

Le droit français prévoit plusieurs qualifications destinées à la cellule dissociée du corps humain. Dans ce cadre, la cellule qui est utilisée *« à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, quel que soit son niveau de transformation, y compris leurs dérivés* »[37] est qualifiée de « *produit cellulaire à finalité thérapeutique* ». De plus, en tant que « *produit cellulaire à finalité thérapeutique* » le Code de la santé publique (CSP) distingue d'une part, les spécialités pharmaceutiques étant entendues comme « *tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale* »[38], ou d'autres médicaments fabriqués industriellement. Le CSP définit le médicament comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.*»[39] Ces spécialités pharmaceutiques sont régies par les dispositions du Titre II du Livre I de la cinquième partie du CSP, sur les « *produits de santé* ». D'autre part, sont distinguées dans le CSP les préparations de thérapie cellulaire. Elles sont régies par les dispositions du chapitre définissant les produits cellulaires à finalité thérapeutique, à savoir

---

[36] Règlement (CE) n°1394/2007 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, Op. Cit.

[37] Article L1243-1 alinéa 1 du Code de la santé publique

[38] L5111-2 du Code de la santé publique

[39] L5111-1 du Code de la santé publique

le Titre IV du Livre II du CSP intitulé « *Don et utilisation des éléments et produits du corps humain*».

Ainsi, le droit français distingue deux qualifications juridiques applicables résultant de la transformation de la cellule humaine qu'il convient dès lors de différencier.

Comme mentionné ci-dessus, en tant que produit de santé, les cellules peuvent être qualifiées de médicaments. A l'échelle de l'Union Européenne (UE), les progrès scientifiques ont permis de créer un nouveau type de médicaments issu de la thérapie génique, de la thérapie cellulaire ou de l'ingénierie tissulaire. Le règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments de thérapie innovante (MTI) a été adopté en 2007 visant à établir un cadre commun pour la mise sur le marché des MTI[40]. Ces MTI sont des médicaments biologiques.

En France, avant l'adoption de ce règlement (CE) n° 1394/2007, les produits résultant de la transformation des cellules étaient juridiquement qualifiés de préparation de thérapie cellulaire (PTC). Cette qualification a été conservée en droit national après l'adoption du règlement européen tout en intégrant la définition des MTI. Il convient dès lors, de différencier les PTC et les MTI. Ces deux qualifications peuvent apparaitre assez proches biologiquement[41]. En effet, premièrement, les cellules sont prélevées par des procédures médicales ou chirurgicales identiques. Deuxièmement, les indications thérapeutiques peuvent être proches. C'est pourquoi, l'analyse de la notion de transformation apparaît fondamentale. Pour ce faire, nous allons nous intéresser au règlement (CE) n°1394/2007. Le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les MTI a prévu des conditions afin de pouvoir qualifier le produit de santé en tant que MTI. Ce règlement a été transposé en France par la loi du 22 mars 2011[42] disposant que les « *préparations de thérapie cellulaire* » changent de statut pour devenir des « *médicaments de thérapie innovante* » lorsque les cellules subissent des modifications substantielles ou sont orientées vers une finalité différente de leur fonction d'origine.

De plus, en tant que MTI, les applications thérapeutiques des cellules souches peuvent répondre en droit de l'UE, conformément au règlement (CE) n°1394/2007 sur les MTI, à la définition soit du Médicament de Thérapie Cellulaire (MTC), soit du produit issu de l'ingénierie tissulaire (PIT). Les MTC sont des médicaments biologiques qui « *a) contient ou consiste en des cellules ou des tissus*

---

[40] Rapport de la Commission au Parlement européen et au Conseil conformément à l'article 25 du règlement (CE) n° 1394/2007 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 /* COM/2014/0188 final *

[41] Règlement (CE) n°1394/2007 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, Op. Cit.

[42] Loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques, JORF n° 0074 du 29 mars 2011

*qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur; b) est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective* »[43].

Le règlement (CE) n°1394/2007 définit le produit issu de l'ingénierie tissulaire (PIT) comme *« un produit qui contient des cellules ou de tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué; et qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but. Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des échafaudages ou des matrice »*[44]. De plus, le règlement (CE) n° 1394/2007 précise qu'afin d'être considéré comme étant issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire les cellules ou tissus doivent répondre à l'un des points suivants : *« les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherché. Les manipulations énumérées à l'Annexe I, en particulier, ne doivent pas être considérées comme des manipulations substantielles »*, soit *« les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la(les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur »*[45]. Ainsi, il convient de se demander comment sont distinguées ces deux qualifications. Il faut remarquer que la définition donnée du PIT emploie le terme de *« produit »* et non de *« médicament »*[46] alors que les MTC et les PIT figurent parmi les MTI et répondent toutes deux à la définition du MTI. Il a pu être remarqué que seule l'activité de régénération caractérise les PIT par rapport aux MTC. Dans ce cadre, il faut penser que l'autorenouvellement des cellules est la faculté utilisée pour les PIT mais pas pour les MTC. Cette

---

[43] Directive 2009/120/CE de la Commission du 14 septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante, JOUE L 242 du 15 septembre 2009, Annexe, PARTIE IV MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE, 2.2 « *Médicament de thérapie cellulaire somatique* »

[44] Règlement (CE) n°1394/2007 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, Op. Cit., article 2, point 1, (b)

[45] *Ibid*, Article 2§1 c)

[46] A. MAHALATCHIMY, Impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit.

difficulté d'établir une distinction entre les MTC et les PIT traduit un enjeu majeur pour la qualification juridique quant à la distinction entre les différents MTI composés de cellules[47]. D'ailleurs, une des utilisations possibles des MTI concerne la médecine régénératrice. Celle-ci consiste à remplacer des cellules déficientes ou à reconstituer des organes étant endommagés. Elle peut être appliquée à deux principaux types de maladies : les maladies dégénératives et les pathologies impliquant une destruction d'organes, de tissus ou de cellules comme le diabète. Il faut souligner que la médecine régénératrice utilise la thérapie cellulaire en transplantant des cellules afin de développer de nouveaux tissus ou l'ingénierie tissulaire afin d'implanter des substituts biologiques construits *in vitro*. L'ingénierie tissulaire emploie très souvent les cellules vivantes comme « *matériel de base* » et recoupe alors les applications des thérapies cellulaires. Les champs de la médecine régénératrice et de la thérapie cellulaire sont alors complémentaires rendant alors les frontières floues.

C'est ainsi qu'une analyse de la notion de transformation se justifie parfaitement, d'autant plus que la qualification juridique d'un produit de thérapie cellulaire engendre l'application d'un certain régime juridique comportant des règles précises.

**B. Les conséquences de la qualification juridique**

Les progrès scientifiques réalisés en biotechnologie cellulaire et moléculaire ont conduit à la mise au point de thérapies innovantes comme la thérapie cellulaire somatique ou la thérapie génique visant à utiliser des composants du corps humain afin de traiter des maladies et des dysfonctionnements du corps humain. Pour des raisons de clarté, ces nouvelles possibilités de traitement devaient avoir une définition juridique précise. De plus, en raison de leur nouveauté et de la complexité de ces produits, des règles harmonisées étaient nécessaires afin de faciliter leur mise sur le marché. A cet égard, le règlement (CE) n°1394/2007 est une *lex specialis* introduisant des dispositions visant à « *réglementer les médicaments de thérapie innovante* »[48] destinés à être sur le marché dans les Etats membres.

Avant l'adoption du règlement (CE) n°1394/2007, des produits thérapeutiques étant aujourd'hui classés comme MTI, dépendaient de la législation pharmaceutique. Ils étaient considérés comme

[47] Partie 1, Titre 2, Chapitre 1

[48] Règlement (CE) n°1394/2007 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, Op. Cit.,considérant 6

des médicaments « traditionnels » et étaient produits et distribués à petite échelle par des infrastructures hébergées au sein des établissements de santé, des hôpitaux, de sites de l'Etablissement français du sang (EFS), des unités de thérapie cellulaire (UTC) et des banques de tissus[49]. Les UTC et les banques de tissus sont des laboratoires visant à assurer une ingénierie cellulaire ou tissulaire et à assurer la conservation de ces éléments du corps humain. Ce sont des infrastructures devant être autorisées à effectuer leur travail par l'octroi d'une autorisation d'établissement délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)[50].

En créant la nouvelle classe de médicaments des MTI, des procédures spécifiques leur ont été adossées afin de les mettre sur le marché. Ces MTI entrent dans la catégorie des médicaments innovants[51] et font donc l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée délivrée par la Commission européenne, après évaluation de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et sont produits et distribués par des établissements pharmaceutiques selon un processus industriel. Aujourd'hui, plus de douze ans après son entrée en vigueur, les AMM accordées sont peu nombreuses et peu de MTI sont réellement commercialisés. Il convient dans ce cadre, d'examiner les causes et les problématiques posées par l'application du règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les MTI.

Premièrement, la création de cette catégorie juridique de MTI met à mal le travail des UTC et des banques de tissus. En effet, si le produit tombe sous la qualification de MTI, de nombreuses exigences doivent être respectées. Par exemple, la fabrication des MTI n'est possible que pour les établissements ayant reçu le statut d'établissement pharmaceutique. De plus, ces établissements pharmaceutiques doivent respecter de nombreuses règles rigoureuses visant à assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité du MTI n'étant pas forcément à la portée de petites structures à l'image des UTC ou des banques de tissus. Ainsi, des contraintes et des difficultés s'ajoutent à l'activité de ces structures alors que ce sont les acteurs historiques du développement de ces thérapies.

Deuxièmement, le règlement a prévu une autre catégorie juridique avec l'exemption hospitalière dont le régime juridique est national. En France, il s'agit des Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement (MTI-PP) qui sont définis par le CSP comme « *tout médicament tel que défini dans le règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil, du 13 novembre*

---

[49] C. CHABANNON, F. SABATIER, E. RIAL-SEBBAG, B. CALMELS, J. VERAN, G. MAGALON, C. LEMARIE, A. MAHALATCHIMY, Les unités de thérapie cellulaire à l'épreuve de la réglementation sur les médicaments de thérapie innovante, Médecine/Sciences, Vol. 30, n°5, 2014

[50] Article L1243-2 du Code de la santé publique

[51] Infra, Section 2, Paragraphe 2, B

*2007, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, fabriqué en France selon des normes de qualité spécifiques et utilisé dans un hôpital en France, sous la responsabilité d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé* »[52]. Ainsi, le produit répond aux conditions du MTI (manipulation substantielle et utilisation non homologue) sauf qu'il n'est pas destiné à être produit industriellement comme les PTC. Dans ce cadre, les UTC peuvent fabriquer des MTI-PP car il est prévu que leur fabrication nécessite une autorisation d'établissement. Ceci permet alors aux UTC de poursuivre leur activité au regard de ces produits. Toutefois, le règlement prévoit que les exigences nationales applicables aux MTI-PP doivent assurer un niveau de qualité équivalent à celui des MTI[53] pouvant alors complexifier les activités des UTC car elles ne sont pas forcément équipées afin de répondre aux exigences de sécurité, d'efficacité et de qualité du MTI. Cette problématique questionne alors l'impact de ce règlement sur les activités des petites structures de développement des thérapies cellulaires et fera l'objet d'un chapitre spécifique de la thèse[54].

Ainsi, trois catégories sont prévues afin de prendre en compte la transformation de la cellule. Soit le produit est qualifié de MTI. Dans ce cadre, le régime juridique applicable sera européen. Soit le produit est qualifié de MTI-PP (les cellules ont fait l'objet d'une ou plusieurs manipulations substantielles et le produit est destiné à une utilisation non homologue, mais pas à une fabrication industrielle) ou de préparation (les cellules n'ont pas fait l'objet de manipulation substantielle, la préparation peut être destinée à une utilisation homologue ou non, et est fabriquée à l'échelle artisanale) et c'est le régime juridique national qui s'appliquera. Toutefois, dans ce dernier cas, il est possible qu'il y ait une certaine concurrence entre les UTC françaises et les UTC des autres Etats membres de l'UE car la réglementation prévue (pour les MTI-PP notamment) est nationale. De ce fait, l'interprétation et l'application de cette règle concernant les MTI-PP est assez hétérogène en fonction des Etats membres.

Ainsi, il convient d'analyser ce processus de transformation qui est nécessairement accompagné éthiquement et juridiquement afin d'en déterminer les avantages, les inconvénients et afin de proposer des solutions[55]. Comme mentionné ci-dessus, peu de MTI sont commercialisés. Il apparaît

---

[52] Article L5121-1 17° du Code de la santé publique

[53] Règlement (CE) n°1394/2007 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, Op. Cit., article 28§2

[54] Voir Partie 1, Titre 2, Chapitre 2

[55] Partie 1, Titre 2

de ce fait intéressant de se pencher sur cette problématique à l'échelle de la France, d'analyser l'ensemble de la chaîne de la thérapie cellulaire et de comprendre les problématiques que pose le développement industriel de ces produits cellulaires dans le système de santé.

## SECTION 2 : Les enjeux d'organisation du système de santé

Le système de santé français s'est construit progressivement et fait intervenir plusieurs acteurs, tous possédant un rôle dans le développement de ces thérapies cellulaires (PARAGRAPHE 1). L'accueil de ces thérapies cellulaires dans le système de santé questionne l'actuel fonctionnement de celui-ci car ce type de produit est considéré comme une innovation thérapeutique (PARAGRAPHE 2).

### PARAGRAPHE 1 : L'organisation du système de santé

Il convient tout d'abord de présenter l'administration du système de santé (A) avant de s'apercevoir que cette administration doit composer avec d'autres acteurs présentant des intérêts divergents dans le développement des thérapies cellulaires (B).

#### A. L'administration du système de santé

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le système de santé est défini comme « *l'ensemble des organisations, des institutions et des ressources dont le but est d'améliorer la santé (...). Les systèmes de santé remplissent principalement quatre fonctions essentielles : la prestation de services, la création de ressources, le financement et la gestion administrative* »[56]. Le système de santé regroupe l'ensemble des moyens et des activités mis en œuvre afin de prévenir l'apparition des maladies ou d'en réduire les conséquences, de traiter la maladie et faire en sorte que chaque personne puisse acquérir des compétences et des moyens lui permettant de promouvoir sa santé et sa qualité de vie. Ainsi, le système de santé a une visée préventive, curative et éducative et est organisé par les pouvoirs publics (en l'occurrence organes de l'Etat et collectivités territoriales, agences et autorités administratives).

---

[56] Site de l'OMS
Site Web : who.int

Ce système de santé est régulièrement réorganisé par des actes ayant une force contraignante répondant aux besoins d'adaptation de ce système en fonction de l'évolution des pratiques, des connaissances et des besoins. Ainsi, par exemple la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé[57] participe à l'évolution du système de santé car elle consacre plusieurs droits attachés à la personne dans ses relations avec le système de santé. Il en découle que le patient doit être considéré comme une personne détentrice de droits fondamentaux et pas uniquement comme un usager du système de santé. De plus, la loi du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires[58] a proposé une modernisation globale du système de santé, a permis le décloisonnement entre l'ambulatoire, l'hôpital et le médico-social et a assuré une meilleure coordination du système de santé. La loi de janvier 2016 portant modernisation de notre système de santé[59] insiste, quant à elle, sur le développement des droits des patients.

Il apparait intéressant de présenter organiquement l'administration de la santé[60] car dans cette étude, seront présentées plusieurs autorités ou entités faisant partie de cette administration qui ont un rôle actif dans le cadre de la thérapie cellulaire.

Ainsi, l'administration du système de santé se caractérise par une grande diversité de structures.

Premièrement, au plan national, plusieurs ministères interviennent et ont un impact dans l'élaboration des stratégies de santé. L'Etat a suscité progressivement la création d'organismes ayant compétence dans un domaine spécifique. Par exemple, ont été mis en place des structures de santé publique comme la Conférence Nationale de Santé[61] qui est un lieu de concertation sur les orientations des politiques de santé. Elle formule des avis et propositions sur les plans et programmes prévus par le gouvernement afin d'améliorer le système de santé en France. Deuxièmement, sont distingués les instituts de recherche, de formation et d'éducation à l'image de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm)[62] placé sous la responsabilité conjointe des ministres chargés de la santé et de la recherche. L'Inserm a pour mission de

---

[57] Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, JORF du 5 mars 2002

[58] Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, JORF n°0167 du 22 juillet 2009

[59] Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, JORF n°0022 du 27 janvier 2016

[60] Par administration, il convient d'entendre l'ensemble des personnes morales et physiques gérant le système de santé

[61] Créée par l'ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée, JORF n°98 du 25 avril 1996

[62] Créé par le décret n° 64-727 du 18 juillet 1964 INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE (ANCIENNEMENT INSTITUT NATIONAL D'HYGIENE), JORF du 19 juillet 1964

développer la recherche médicale, de valoriser les résultats des recherches et de former des chercheurs. L'institut national du cancer[63] (INCa) anime quant à lui, la politique publique d'information sur le cancer et sa prévention. Il harmonise l'effort de recherche en proposant et en finançant des actions de recherches interdisciplinaires.

Troisièmement l'administration de la santé se compose d'un système dévolu à la sécurité sanitaire. Nous rencontrerons à l'occasion de ce travail principalement quatre établissements. Nous évoquerons l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)[64] qui évalue, inspecte et contrôle les produits de santé destinés à l'homme. Nous analyserons les travaux de la Haute Autorité de Santé (HAS)[65]. Elle possède des missions d'évaluation des activités qui seront analysées dans le cadre d'un chapitre visant à évaluer les produits, les actes et les prestations de santé pris en charge par l'Assurance Maladie. Nous étudierons les travaux de l'Agence de la biomédecine (ABM)[66]. Elle encadre, accompagne, évalue et informe les citoyens afin d'améliorer l'accès aux soins et la qualité de vie des patients dans plusieurs domaines : le prélèvement et les greffes d'organes et de tissus, le prélèvement et la greffe de moelle osseuse, la procréation, l'embryologie et la génétique humaine. Enfin, nous évoquerons l'Etablissement Français du Sang (EFS)[67] qui est l'opérateur civil unique de la transfusion sanguine en France.

A partir des années 1980, le cadre régional et départemental a été nettement privilégié afin de garantir la participation des populations à la définition des priorités de santé et à leur gestion et dans le but d'adapter les priorités de santé aux territoires. Ceci se concrétise d'une part, par l'adoption d'un *package* de lois prévoyant de transférer des pouvoirs et des compétences de l'Etat vers des collectivités locales distinctes, il s'agit du processus de décentralisation[68] ; d'autre part, ceci se matérialise par l'opération de déconcentration visant à déléguer ou à transférer des pouvoirs de l'administration centrale vers des services répartis sur le territoire dans l'objectif d'améliorer

---

[63] Créé par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JORF n° 185 du 11 août 2004

[64] Créée à la suite de la parution du décret de gouvernance relatif à l'ANSM au JORF du 29 avril 2012 fait suite à l'une des principales mesures prévues par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

[65] Créée par la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, JORF n° 0190 du 17 août 2004

[66] Créée par la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, Op. Cit.

[67] Créé en application de la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, JORF n° 151 du 2 juillet 1998. Il est créé le 1er janvier 2000.

[68] Ceci résulte de l'adoption de plusieurs lois. Depuis la révision constitutionnelle du 17 mars 2003, il est inscrit à l'article 1er de la Constitution française du 4 octobre 1958 que « *Son organisation (de la France) est décentralisée* »

l'efficacité de l'Etat[69]. A la suite de l'adoption de trois ordonnances du 24 avril 1996[70] regroupées dans le « *plan Juppé* » (du nom du Premier ministre sous la présidence de J. CHIRAC), il était question de donner plus de responsabilités aux acteurs régionaux afin de favoriser l'innovation, l'expérimentation et l'émergence de nouvelles formes d'organisation. Les régions apparaissent mieux placées que le niveau central afin d'adapter les solutions aux contextes locaux. Ceci sera d'ailleurs démontré dans cette thèse grâce à l'étude des actions menées par la région Occitanie/ Pyrénées-Méditerranée dans le but d'assurer le développement des thérapies cellulaires. Afin de donner quelques exemples de services déconcentrés, peuvent être citées, les Agences Régionales de Santé (ARS) qui sont des entités régionales uniques du service public de la santé créées en 2010[71]. Elles sont tout particulièrement intéressantes car elles sont placées sous la tutelle des ministres chargés de la santé et de l'Assurance maladie. Parmi les services décentralisés, le Conseil régional agit dans le cadre du développement de l'innovation comme il le sera démontré.

Bien que cette organisation de l'administration du système de santé vise à un meilleur accompagnement du développement des thérapies cellulaires sur les territoires, les dispositifs sont particulièrement illisibles. Ceci pourrait avoir des conséquences non-négligeables sur son efficacité et son efficience. Au-delà des difficultés posées par le manque de clarté de l'action publique (l'administration est considérée comme le décideur dans le fonctionnement du système de santé), d'autres acteurs interviennent. La multiplicité de ces acteurs intervenant dans la chaine de la thérapie cellulaire ajoute un certain degré de complexité à cette filière.

### B. La divergence des intérêts des acteurs du système de santé

Plusieurs acteurs interviennent dans le système de santé permettant de répondre aux besoins de santé de la population. Toutefois, il apparaît que ces acteurs ne possèdent pas les mêmes objectifs dans le cadre du développement des thérapies cellulaires.

Premièrement, les institutions publiques organisent comme décrit ci-dessus, le système au niveau national, régional et local. Ils conseillent et aident à l'organisation, contrôlent et orientent *via* l'adoption de lois, de stratégies et de politiques. Ils doivent jauger entre l'indispensable protection

---

[69] Loi n° 92-125 du 6 février 1992 relative à l'administration territoriale de la République, JORF n° 33 du 8 février 1992

[70] Ordonnance n° 96-344 portant mesures relatives à l'organisation de la Sécurité sociale ; ordonnance n° 96-345 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins ; ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 portant ré- forme de l'hospitalisation publique et privée

[71] Créées à la suite de l'adoption de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009, Op. Cit.

de la population et une logique de développement des thérapies cellulaires en vue de favoriser l'attractivité, la compétitivité de l'Etat mais également en vue d'assurer un accès à ces traitements innovants aux patients. C'est ainsi que la France s'engage dans une démarche visant à favoriser le développement des thérapies innovantes depuis quelques années[72].

Deuxièmement, sont présents au sein du système de santé, les producteurs de biens et services de santé comme l'industrie pharmaceutique ayant pour vocation de mettre à disposition des professionnels de santé des médicaments. Ils obéissent à des logiques économiques de marché. C'est ainsi que l'action des '*bigs pharmas*'[73] apparait limitée dans le cadre du développement des thérapies cellulaires car ce ne sont pas des produits sur lesquels elles sont assurées d'avoir un retour sur investissement compte tenu du manque de connaissance détenue sur les thérapies cellulaires[74] et du coût de leur développement. Ainsi, le développement de ces produits est davantage l'œuvre des Petites et Moyennes Entreprises (PME) car elles sont moins dans une optique de profit et cherchent davantage à développer des produits innovants étant parfois issus de leurs propres recherches. En effet, selon une étude réalisée par France Biotech[75], le secteur de la HealthTech[76] est caractérisé par une forte proportion de sociétés de type 'Très Petite Entreprise' (TPE). Le secteur de la thérapie cellulaire regroupe de nombreuses start-ups prometteuses à l'image de Cell-Easy[77]. Dans ce contexte, il semble important de distinguer juridiquement ces start-ups des '*big pharmas*' afin de mieux comprendre ce que sont ces entreprises. La loi du 4 août 2008 de modernisation de l'économie[78] introduit un classement des entreprises en quatre catégories : les microentreprises, les PME, les entreprises de taille intermédiaire (ETI) et les grandes entreprises. Le décret du 18 décembre 2008[79] précise les critères permettant de déterminer dans quelle catégorie l'entreprise se situe. Ainsi pour être classée en tant que PME, l'entreprise doit disposer d'un effectif inférieur à 250 personnes et le chiffre d'affaires ne doit pas excéder 50 millions d'euros ou le total de bilan ne

---

[72] Partie 2, Titre 1, Chapitre 1

[73] Terme désignant les plus grandes entreprises de l'industrie pharmaceutique. Il désigne, par exemple, les laboratoires Novartis, Roche, Pfizer, Johnson & Johnson, Sanofi. En effet, leurs chiffres d'affaires annuels oscillent en 2019, entre 45 et 70 milliards de dollars. Voir C. PACARY, « Big Pharma, labos tout-puissants » : big profits, big scandales, Le Monde, 15 septembre 2020

[74] *Infra*

[75] France Biotech, Panorama France Healtech, 17ème édition, 2019, p. 14

[76] Ce secteur regroupe des entreprises explorant de nouvelles thérapies comme la thérapie cellulaire, de nouveaux progrès en matière d'équipements médicaux, et des innovations du numérique comme le Big Data

[77] Site Web : https://cell-easy.com/fr/

[78] Loi n°2008-776 du 4 août 2008 de modernisation de l'économie, JORF n° 0181 du 5 août 2008, article 51

[79] Décret n°2008-1354 du 18 décembre 2008 relatif aux critères permettant de déterminer la catégorie d'appartenance d'une entreprise pour les besoins de l'analyse statistique et économique, JORF n° 0296 du 20 décembre 2008

doit pas excéder 43 millions d'euros. Parmi ces PME, la moyenne entreprise est appréhendée par la loi du 22 mai 2019 relative à la croissance et la transformation des entreprises[80] (PACTE). Selon l'application du décret du 29 mai 2019, il s'agit des entreprises ne dépassant pas deux des trois seuils suivants « *le total du bilan est fixé à 20 000 000 euros, le montant net du chiffre d'affaires à 40 000 000 euros et le nombre moyen de salariés employés au cours de l'exercice à 250* »[81]. En droit français la petite entreprise n'est pas définie mais est définie à l'échelle de l'Union européenne. La petite entreprise est définie comme « *une entreprise qui occupe moins de 50 personnes et dont le chiffre d'affaires annuel ou total du bilan annuel n'excède pas 10 millions d'euros* »[82].

Troisièmement, les « *offreurs de soins* » sont également des acteurs du système de santé. Ils regroupent l'ensemble des professionnels médicaux, pharmaceutiques et les établissements de santé. Ils sont susceptibles d'administrer les thérapies cellulaires au patient et il convient dans ce cadre qu'ils soient formés pour ce faire.

Quatrièmement, les financeurs publics possèdent un rôle indispensable dans l'établissement du prix et du remboursement de la thérapie cellulaire. Leur objectif est de soutenir les dépenses de santé et d'assurer la viabilité du système de santé.

Tous doivent contribuer au respect des principes constitutionnels d'égal accès aux soins pour tous et du droit à la protection de la santé figurant dans le préambule de la constitution de 1946 disposant que « *la nation garantit à tous, et notamment à l'enfant, à la mère et aux vieux travailleurs, la protection de la santé* »[83].

C'est ainsi que, cinquièmement, les derniers acteurs sont les patients. Ce sont des acteurs qui aujourd'hui expriment clairement leurs souhaits et notamment celui d'obtenir un accès rapide aux thérapies cellulaires. Les thérapies innovantes représentent de grands espoirs thérapeutiques pour eux car ces patients sont généralement en situation d'impasse thérapeutique car ils ne bénéficient pas de traitement efficace ou alors le traitement est inexistant afin de traiter leur pathologie.

---

[80] Loi n°2019-486 du 22 mai 2019 relative à la croissance et la transformation des entreprises, JORF n° 0119 du 23 mai 2019, article 47

[81] Décret n°2019-539 du 29 mai 2019 portant application de l'article 47 de la loi n° 2019-486 du 22 mai 2019 relative à la croissance et la transformation des entreprises, JORF n° 0125 du 30 mai 2019

[82] Recommandation 2003/361/CE de la Commission concernant la définition des micro, petites et moyennes entreprises, article 2§2

[83] Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946, alinéa 11

Il s'agit alors de créer un environnement d'activité favorable à la recherche, au développement des innovations, tout en soutenant la compétitivité de l'industrie pharmaceutique et tout en garantissant l'accès sécuritaire des thérapies cellulaires aux patients. Cet ensemble d'intérêts hétérogènes contribue à complexifier le développement des produits de thérapie cellulaire et constitue un réel enjeu pour le système de santé. A ceci s'ajoute l'appréhension du caractère innovant de ces produits de thérapie cellulaire car par définition, le terme '*innovant*' signifie nouveau et l'arrivée de ces produits innovants sur le marché et dans le système de santé possède un impact certain.

## PARAGRAPHE 2 : L'appréhension du caractère innovant par le système de santé

Lors de mes recherches, il est apparu que les produits de thérapie innovante sont considérés comme des innovations en santé et l'ensemble des acteurs mentionnés ci-dessus semble s'accorder sur cette qualification. Ainsi, pour le Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie (HCAAM), la thérapie cellulaire est qualifiée d'innovation étant susceptible « *d'avoir un impact sensible sur le système de soins dans un avenir proche* »[84]. Le LEEM quant à lui évoque la thérapie cellulaire comme un « *vecteur d'innovation* » dans une étude qu'il a réalisée visant à exposer « *une analyse prospective de l'innovation en santé* »[85]. De plus, l'Association Française contre les Myopathies (AFM), dans sa stratégie de développement des produits de thérapie innovante évoque « *l'innovation thérapeutique pour vaincre la maladie* »[86]. Enfin, il convient de souligner que l'innovation est présentée comme une priorité des pouvoirs publics français[87]. Il s'agit alors dans le cadre de cette thèse, d'étudier la notion et les contours de l'innovation thérapeutique qui sont retenus dans les stratégies menées par les pouvoirs publics car ces stratégies se traduisent dans l'ensemble des instruments utilisés (politiques, plans, acte législatif ou réglementaire…).

Il faut souligner tout d'abord, que le processus de développement de l'innovation thérapeutique et même l'innovation en général, se déroule en plusieurs phases : la recherche fondamentale, la recherche appliquée, le développement et la diffusion[88] impliquant alors l'ensemble des acteurs du

---

[84] HCAAM, Innovation et système de santé, Rapport, Tome 1, 2016, p.18

[85] LEEM, THINK TANK FUTURIBLES, SANTE 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé, Rapport, 2019, p.94

[86] Site de l'AFM, https://www.afm-telethon.fr/guerir

[87] Partie 2, Titre 1, Chapitre 1

[88] D. ENCAOUA, D. FORAY, A. HATCHUEL, J, MAIRESSE, Les enjeux économiques de l'innovation. Bilan du programme CNRS, Revue d'économie politique, 2004, Vol.114, n°2

système de santé mentionné ci-dessus. Cette étude contribuera ainsi à évoquer l'ensemble de ces phases afin d'avoir une vision d'ensemble du développement de la thérapie cellulaire.

Ce cadre d'étude étant posé, il convient dès lors de s'interroger sur la manière dont sont appréhendées les thérapies cellulaires en tant que produit innovant (A). Cette appréhension peut engendrer de nombreux enjeux (B).

**A. L'appréhension du médicament innovant**

Dans un premier temps, il convient de définir ce qu'est l'innovation. L'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) dans son Manuel d'Oslo s'intéresse à ce terme. Il est précisé que « Les innovations technologiques de produit et de procédé (TPP) couvrent les produits et procédés technologiquement nouveaux ainsi que les améliorations technologiques importantes de produits et de procédés qui ont été accomplis. Une innovation TPP a été accomplie dès lors qu'elle a été introduite sur le marché (innovation de produit) ou utilisée dans un procédé de production (innovation de procédé). Les innovations TPP font intervenir toutes sortes d'activités scientifiques, technologiques, organisationnelles, financières et commerciales »89. Dans cette définition, est exprimée la notion de nouveauté. Autrement dit, le produit doit être différent d'un produit actuellement sur le marché. De plus, il est évoqué que le produit doit être sur le marché ou utilisé dans un procédé de production, c'est-à-dire que le produit doit faire l'objet d'une appropriation par les potentiels utilisateurs. Ceci induit, dans le processus d'évaluation du médicament, que celui-ci doit avoir un rapport coût/bénéfice positif. Ceci permet de distinguer l'innovation de l'invention car l'innovation thérapeutique vient apporter un progrès par rapport aux autres produits sur le marché. Toutefois, ce terme ne fait pas l'objet de consensus.

Il s'agit désormais de définir un médicament innovant. Il faut souligner qu'il existe une définition juridique du médicament qui a été mentionnée ci-dessus. Un produit répondant à cette définition est encadré strictement par une réglementation spécifique qui sera décrite dans cette thèse90. Toutefois il n'existe pas de réel consensus sur la notion d'innovation91. Le règlement (CE) n° 1394/2007 définit la notion de médicament de thérapie innovante mais cette notion est différente de la notion

89 OCDE, EUROSTAT, Oslo Manual 2018 : Guidelines for Collecting, Reporting and Using Data on Innovation, 4th Edition, collection « Editions OCDE, Paris/Eurostat, Luxembourg, 2018

90 Partie 1, Titre 2, Chapitre 1 et 2 ; Partie 2, Titre 2, Chapitre 1

91 Institut Montaigne, Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir, Rapport, 2018, p.34

de médicament innovant92. En effet, tout médicament de thérapie innovante est un médicament innovant ; toutefois un médicament innovant n'est pas forcément un médicament de thérapie innovante. Le médicament innovant recoupe plusieurs types de médicaments qui seront d'ailleurs évoqués dans cette thèse à l'image des anticancéreux. Ainsi, l'emploi de cette notion (médicament innovant) dans la thèse concernera les médicaments de thérapie innovante mais également d'autres médicaments. Afin de définir le médicament innovant, il s'agit de s'intéresser au caractère innovant et de savoir comment ce caractère s'apprécie et s'évalue. L'accord-cadre régissant les relations entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le LEEM précise dans son article 8 que les médicaments innovants sont « des spécialités s'étant vues reconnaitre par la Commission de la Transparence une « Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau I à III »93. Selon la définition de la HAS, concernant cette ASMR, il s'agirait de produits étant reconnus comme apportant un progrès thérapeutique majeur, important ou modéré94. Toutefois, il faut préciser que le caractère innovant du produit ne sera pas apprécié de la même manière selon qu'il s'agisse du laboratoire pharmaceutique ou d'une autorité de santé95. En 2018, l'Institut national du Cancer (INCa) s'est penché sur la définition d'une innovation médicamenteuse en cancérologie. L'INCa a ainsi recherché s'il existait une définition de l'innovation en cancérologie en se basant sur la doctrine de plusieurs pays en fonction de leur dynamisme industriel dans le domaine du médicament, d'activité de mise sur le marché et des systèmes de santé mis en place. L'étude s'est portée sur l'Australie, l'Allemagne, la Belgique, le Canada, les Etats-Unis, l'Italie, le Royaume-Uni, l'Espagne, la Suisse et l'Union européenne96. De cette étude, l'INCa a recensé 17 critères de définition du médicament innovant. « Un médicament en cancérologie est considéré comme innovant : s'il répond à un besoin médical non ou mal couvert ; s'il n'est pas susceptible d'induire des effets sévères pour le patient ; s'il est le premier médicament d'une nouvelle classe thérapeutique (nouveau mécanisme d'action) ; s'il existe des biomarqueurs permettant d'identifier les populations les plus susceptibles de bénéficier de traitement ; s'il améliore la survie globale par

---

92 Les médicaments innovants ne possèdent pas de définition juridique stricte, ils peuvent cependant être entendus comme ceux devant respecter le Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (modifié en 2019) dont l'annexe précise les médicaments issus des biotechnologiques qui doivent être soumis à la procédure centralisée d'AMM.

93 Accord cadre entre le CEPS et le Leem, 31 décembre 2015

94 Partie 2, Titre 2, Chapitre 1

95 Cour des comptes, Rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale, 2017

96 INCa, Innovation médicamenteuse en cancérologie/Etude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation, 2018

rapport à l'existant ;  s'il améliore la survie sans progression par rapport à l'existant ; si les résultats d'efficacité du médicament observés dans les essais sont confirmés en vie réelle ; s'il augmente la durée de rémission post-traitement pour le patient ; s'il améliore la qualité de vie du patient (amélioration de l'autonomie, diminution du trajet et des hospitalisations...) ; s'il diminue la durée de traitement pour une performance thérapeutique équivalente ou supérieure ; s'il diminue les effets indésirables rencontrés par le patient par rapport aux traitements existants ; si, pour un médicament déjà commercialisé, sa place dans la stratégie thérapeutique évolue ; s'il s'ajoute à un traitement déjà existant permettant ainsi un gain thérapeutique supérieur ; s'il propose une utilisation simplifiée pour le patient grâce à une nouvelle modalité d'administration ; s'il s'insère dans une stratégie thérapeutique et offre une ligne de traitement supplémentaire ; s'il est coût/efficace »97. De plus, l'INCa a tenté de hiérarchiser ces critères. Dans ce cadre, il est apparu que la réponse à un besoin médical non ou mal couvert ainsi que l'amélioration de la survie globale semblaient plus correspondre à la définition de l'innovation thérapeutique. Toutefois, l'étude menée a conclu qu'il n'existait aucun consensus officiel sur la définition. L'INCa a envisagé trois appréhensions différentes de l'innovation influençant de ce fait la définition retenue du médicament innovant : soit l'organisme met en avant une définition de l'innovation dans le cycle de vie du médicament, soit il ne met pas en avant de définition explicite, soit l'organisme rejette l'innovation comme un critère d'évaluation des médicaments (comme le 'National Institute for Health and Care Excellence' (NICE) au Royaume-Uni98). De plus, il semble complexe d'élaborer une définition commune du traitement innovant à l'ensemble des pathologies. En effet, chaque pathologie possède sa spécificité. C'est ainsi que par exemple, l'Italie a mis en place un algorithme d'identification et de valorisation de l'innovation. Le système compétent italien évalue en parallèle du dépôt de dossier visant à fixer le prix et les conditions de remboursement du produit, le degré d'innovation de ce dernier. Le degré obtenu influencera la négociation des conditions d'accès au marché. Le Royaume-Uni quant à lui, a mis en place le 'Promising Innovative Médecine' (PIM) lors du développement de l' 'Early Access to Medicine Scheme' (EAMS). Cet EAMS, lancé en 2014, vise à permettre aux patients atteints de pathologies graves ou mortelles d'accéder aux médicaments n'ayant pas encore obtenu l'autorisation de mise sur le marché. La qualification de PIM à un médicament, à la suite des données cliniques obtenues de phase I et II, apporte une aide dans le développement du produit car l'industriel peut dans ce cadre, bénéficier de contacts précoces avec

---

97 *Ibid*

98 Cet institut fournit des orientations et des conseils nationaux afin d'améliorer la santé et les soins.
Site Web: https://www.nice.org.uk/

les autorités compétentes dans le développement des produits. Suite à l'efficacité de cette étude menée par l'INCa visant à définir l'innovation médicamenteuse en cancérologie, il a été choisi dans la réalisation de cette thèse, de poursuivre une méthode similaire visant à effectuer une analyse comparative entre les politiques déployées par plusieurs Etats membres de l'Union européenne et la France concernant le développement et l'accès aux thérapies cellulaires afin d'en mesurer l'impact pour la filière de la thérapie cellulaire. A cet égard, l'appréciation retenue de l'innovation thérapeutique et donc des thérapies cellulaires n'aura pas le même impact sur leur développement et leurs accès aux patients.

**B. Les conséquences de l'appréciation de l'innovation thérapeutique**

Suite à l'appréciation hétérogène de l'innovation thérapeutique selon les Etats, il convient dorénavant de se demander comment sont favorisés le développement et la mise à disposition des thérapies cellulaires aux patients. En dépit des spécificités nationales d'appréciation de l'innovation thérapeutique, des tendances communes apparaissent afin de développer les médicaments innovants et de permettre l'accès au marché des produits de thérapie innovantes. C'est en effet, un enjeu partagé par de nombreux Etats. Ainsi lors de la pré-mise sur le marché, des Etats ont pu développer des approches visant à anticiper l'impact des médicaments sur leur système de santé. Lors de l'AMM et lors de la phase de la fixation du prix et du remboursement, des Etats ont pu mettre en place des processus d'accélération et d'anticipation de la mise à disposition des médicaments en attribuant une autorisation précoce de mise sur le marché ou en attribuant un remboursement temporaire par exemple. Lors de la période de distribution du produit, des registres de suivi en vie réelle sont mis en place.

Toutefois, alors que la procédure d'autorisation de mise sur le marché des médicaments est centralisée, les Etats ont fait des choix assez différents en matière d'accès aux innovations thérapeutiques. Ceci entraine une hétérogénéité dans l'accès des citoyens des différents Etats aux produits de thérapie innovante. De plus, l'accès des patients dépend également des moyens requis afin d'administrer le produit au patient. S'agit-il d'une administration à l'hôpital ou en ambulatoire ? Nécessite-t-il une hospitalisation, des ressources médicales importantes ? Nécessite-t-il un suivi à long terme ? Ainsi, administrer, suivre, évaluer le produit, recueillir les données et les traiter, représentent des étapes indispensables concernant le produit de thérapie innovante mais représentent également un coût s'ajoutant à celui du produit.

Ainsi, en fonction de la manière dont le système de santé appréciera l'innovation thérapeutique, il sera mieux adapté et répondra aux attentes des différentes parties prenantes, tout en plaçant le patient au centre du dispositif.

Dès lors, nous avons choisi d'étudier les réglementations en vigueur, française et européenne, encadrant l'ensemble de la chaîne de la thérapie cellulaire afin d'analyser leur impact sur le développement et sur l'accès des thérapies cellulaires, sur le système de santé en général et de s'inspirer de quelques réglementations en vigueur dans des Etats membres de l'UE favorables à la chaîne de la thérapie cellulaire. Ainsi, l'analyse portera autant sur la recherche fondamentale que sur la recherche appliquée, en passant par les procédures d'évaluation des thérapies cellulaires, jusqu'à l'accès effectif des thérapies cellulaires aux patients. Nous étudierons également l'ensemble des actions des acteurs de la filière de la thérapie cellulaire afin de mettre en exergue les différents besoins exprimés et les solutions actuellement offertes. Cette démarche d'analyse longitudinale de la filière de la thérapie cellulaire et de sa gouvernance implique que l'on s'interroge tout d'abord, sur l'encadrement de l'utilisation des cellules (PARTIE 1) puis sur leur valorisation (PARTIE 2).

# PARTIE 1 : L'ENCADREMENT DE L'UTILISATION DES CELLULES

Depuis plusieurs années, il s'avère que l'utilisation des cellules est source d'espoir pour la prise en charge thérapeutique dans les domaines de la médecine de précision en permettant la mise au point de thérapies à base de cellules dans le traitement de maladies graves. Cependant, l'utilisation des cellules est source d'inquiétudes quant aux usages pouvant en être faits et engendre de ce fait plusieurs problématiques.

D'une part, les cellules sont avant tout des éléments du corps humain et doivent être protégées à ce titre. L'appréhension des cellules s'est toutefois faite progressivement. Il s'agissait de savoir s'il fallait les protéger et à quel titre. « *Si les progrès de la connaissance incitent à une grande modestie intellectuelle, le législateur doit savoir se déterminer en fonction d'une certaine idée de l'homme et d'une vision de l'avenir souhaité de la société* »[99]. De plus, divers types de cellules font l'objet d'intérêt comme la cellule humaine ou la cellule animale. Jusqu'où pouvons-nous aller ? Dans la mesure où des limites peuvent être fixées dans l'intérêt de la connaissance scientifique et de la société, « *il est de la responsabilité du législateur de dire le droit* »[100] et de déterminer les pratiques pouvant être autorisées ou non. En effet, il s'agit d'appréhender les conséquences de ces nouvelles connaissances acquises, sur la vie en société et le devenir des individus, afin de donner une certaine conception de l'homme et de ses composants fondée sur le respect de la vie, de son corps et de sa diversité pour le bien de l'humanité. Il semble de ce fait intéressant d'étudier la protection accordée aux cellules au titre de la protection du corps et de ses éléments (TITRE 1).

D'autre part, l'utilisation de ces cellules en tant que médicaments induit un changement nécessaire de régime juridique. Les cellules transformées apparaissent soumises aux règles du marché et deviennent appropriables. De nouveaux enjeux relatifs à la sécurité de la personne et de la cellule mais également relatifs à l'efficacité de la cellule en tant que produit de santé semblent posés. L'ensemble de ces enjeux sont à la base des principes de protection de la cellule établis au regard des produits de santé (TITRE 2).

Enfin il faut souligner que des enjeux se posent quant à la mouvance du domaine (étant analysés tout au long de cette première partie) car des progrès sont sans cesse réalisés et questionnent les cadres juridiques et éthiques en place.

---

[99] SENAT, Rapport fait au nom de la commission des Affaires sociales sur le projet de loi adopté par l'Assemblée National, relatif au don et à l'utilisation des parties et produits du corps humain, à la procréation médicalement assistée et au diagnostic prénatal ainsi qu'au comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, par J. CHERIOUX, Rapport n° 236, 1994, p. 10

[100] *Ibid*

# TITRE 1 : La protection des cellules au titre de la protection du corps et de ses éléments

Aujourd'hui, grâce aux progrès importants réalisés depuis plusieurs années dans le domaine biomédical, le corps humain est entré dans une vision industrielle[101]. Il est désormais possible de prélever et transformer les éléments du corps humain à de nombreuses fins.

Cette extension du champ de la médecine génère toutefois des risques de dérives. En effet, d'une part, la médecine pratiquée dans l'intérêt des autres doit nécessairement être encadrée pour plusieurs raisons. Premièrement, il s'agit de garantir le respect des personnes se prêtant à des dons et des personnes recevant ces dons. Deuxièmement, cette médecine ne doit pas donner lieu à des activités mercantiles. D'autre part, la recherche pratiquée sur les cellules doit nécessairement être limitée car les cellules sont porteuses de notre patrimoine génétique. En ce sens, elles sont porteuses de tous les gènes de l'individu ; la molécule d'ADN se retrouve dans le noyau de toutes les cellules, qu'il s'agisse d'une cellule de peau ou d'une cellule osseuse[102]. Il semble ainsi nécessaire de s'interroger sur l'encadrement juridique et éthique de l'utilisation de la cellule dans la mesure où cet élément peut aujourd'hui faire l'objet de multiples opérations.

La réglementation adoptée et remise à jour au regard des aspirations sociales et des évolutions scientifiques et techniques semble s'inscrire dans un équilibre délicat entre la volonté d'accueillir des avancées médicales et scientifiques et le respect de « *l'éthique à la française* » basée sur des principes de protection. Cette réglementation s'est construite progressivement. En effet, il a d'abord été question de qualifier juridiquement la cellule (CHAPITRE 1) et d'en déterminer un régime juridique applicable à la lumière des principes de protection lui étant conférés (CHAPITRE 2).

---

[101] H. GAUMONT-PRAT, Aspect éthique des banques de tissus humains, Recueil Dalloz, Dalloz, 1999, p.344

[102] G. ADOURIAN, Toutes nos cellules contiennent-elles le même ADN ? Science & Vie, 3 avril 2020 Site Web : https://www.science-et-vie.com/questions-reponses/toutes-nos-cellules-contiennent-elles-le-memeadn-6067

## CHAPITRE 1 : La qualification de la cellule

En 1966 il a pu être écrit que suite aux avancées des connaissances scientifiques « *le corps humain est d'ores et déjà devenu partiellement aliénable, partageable, puisqu'un tissu, un organe, peuvent, dans certaines conditions bien déterminées, être transplantés avec succès d'un organisme à un autre* »[103]. C'est ainsi, que le corps a pu être qualifié comme un « *agrégat de cellules, de produits et d'organes de nature biologique* »[104]. D'ailleurs, plus récemment, il a été constaté que la biologie cellulaire est au cœur de l'actualité car elle porte en elle l'espérance de nouveaux traitements mais également des menaces d'eugénisme[105]. La recherche sur les cellules s'est considérablement développée pour de nombreuses maladies. Cette évolution a donné une nouvelle vision à l'utilisation du vivant. Toutefois, avant d'être la base d'une matière scientifique, la biologie cellulaire, la cellule est avant tout un élément du corps humain et doit être protégée à ce titre. Leur utilisation thérapeutique suscite alors de nombreux enjeux. C'est ainsi que le processus de qualification juridique démontre toute son importance. En effet, l'opération de qualification entraine la définition d'un objet, ici de la cellule, afin d'en déterminer une catégorie juridique et de pouvoir apprécier le régime juridique applicable. Autrement dit, il s'agit de pouvoir définir les règles qui seront applicables à la cellule afin de garantir la sécurité de la personne et de la cellule.

Dans ce chapitre, l'objectif sera dès lors, de comprendre comment le législateur est intervenu afin de qualifier la cellule.

Dans un premier temps, il faut remarquer que l'appréhension juridique de la cellule s'est faite en plusieurs temps, au fur et à mesure de l'évolution des connaissances scientifiques (SECTION 1). C'est ainsi que l'accès juridique aux cellules s'est progressivement établi (SECTION 2).

### SECTION 1 : L'appréhension juridique de la cellule

L'établissement d'un cadre juridique concernant la cellule s'est fait progressivement. D'un encadrement épars pour des pratiques gagnant en précision et en importance à l'image du prélèvement d'organe, le législateur a changé de vision pour accorder un statut juridique au corps humain et à ses composants. Pour ce faire, il a été amené à appréhender premièrement le corps ainsi

---

[103] J. ROSTAND, in I. ARNOUX, Les droits de l'être humain sur son corps, Presses universitaires de Bordeaux, 1994, p.17

[104] D. THOUVENIN, les lois n°94-548 du 1er juillet 1994 et lois n°94-654 du 29 juillet 1994 ou comment construire un droit de la bioéthique, ALD, 1995, p.149

[105] A. CLAEYS, Les recherches sur le fonctionnement des cellules humaines, Rapport fait au nom de l'OPECST, Rapport n°3498 Assemblée Nationale, n°101 Sénat, 2006

que ses différents composants (PARAGRAPHE 1). C'est ainsi que la cellule fut appréhendée juridiquement d'une manière assez vague (PARAGRAPHE 2).

## PARAGRAPHE 1 : La spécificité de l'opération de qualification de la cellule

Les applications sur le corps humain des découvertes effectuées grâce à la recherche biomédicale ont nécessité l'adoption des lois dites « *bioéthique* ». En effet, ces applications technologiques ont transformé la fonction thérapeutique traditionnelle en utilisant le corps et ses composants en thérapie. De ce fait, une réflexion particulière a dû être menée puisqu'il s'agissait de concilier l'intérêt scientifique de l'utilisation du corps humain avec la nature humaine du corps (A). Cette recherche de conciliation dans le processus de qualification du corps humain et de ses composants a eu pour conséquence une absence de critère établi visant à définir précisément ce qu'est le corps humain ainsi que ses composants (B).

### A. Les enjeux de l'utilisation du corps humain dans une fonction thérapeutique

L'utilisation du corps humain en thérapie nécessite de répondre à deux principaux enjeux afin de pouvoir encadrer cette utilisation. Premièrement, il s'agit de concilier des intérêts antagonistes : l'intérêt thérapeutique du corps, de ses composants et leur nature (1). Deuxièmement, cette utilisation remet en question les fondements historiques du droit français : la *summa divisio* (2).

#### *1. Concilier des intérêts antagonistes*

Entre 1980 et 1990, les pouvoirs publics ont pris conscience de l'avancée des connaissances scientifiques et de l'intérêt thérapeutique des matériaux biologiques humains. Ceci s'est traduit de deux manières.

Premièrement, quand le législateur a pris conscience de la nécessité d'adopter les lois bioéthiques, il se trouvait face à une situation paradoxale. En effet, l'efficacité thérapeutique de l'utilisation des matériaux biologiques du corps humain n'a cessé de s'affirmer. Dans les années 1980-1990, la

transplantation s'est considérablement développée passant de 685 greffes d'organes en 1980 à 3512 en 1990[106]. Toutefois, les progrès menés étaient également freinés suite à l'encadrement en vigueur.

D'une part, l'encadrement des pratiques menées sur le corps humain a fait l'objet d'une réglementation éparse. Par exemple la loi dite Lafay de 1949[107] encadrait le don de cornées. Cette loi prévoyait l'exigence d'une démarche volontaire du donneur. Toutefois, la loi dite Caillavet de 1976[108] prévoyait que la règle du consentement présumé s'appliquait pour le don d'organe. Ceci a eu pour corollaire plusieurs pratiques condamnables car des praticiens ont cru pouvoir se dispenser du recueil d'un consentement explicite comme dans l'affaire d'Amiens en 1991[109]. Dans cette affaire, les parents ont découvert que les médecins avaient prélevé, sans les prévenir, les globes oculaires de leur fils décédé plus tôt. Ceci s'est soldé par une baisse très significative de l'ensemble des greffes de cornée mais aussi des greffes de l'ensemble des organes.

D'autre part, ces lois étaient imprécises. En effet, le champ d'application de la loi Caillavet de 1976[110] était ambigu. Le texte ne visait que les « *prélèvements* » et n'apportait aucune autre précision. Ceci laissait le champ libre à des pratiques n'étant pas encadrées comme le prélèvement de tissus sur cadavres[111]. En effet, il a été démontré une absence d'interface entre les prélèvements d'organes et les prélèvements de tissus et une confusion quant aux modalités d'application de ces deux lois concernant le consentement recueilli. Si « *un échange avec les familles est systématiquement recherché par le coordonnateur avant de procéder à un prélèvement, tel n'est pas le cas lorsque des prélèvements ne sont réalisés qu'au dépôt mortuaire, où, en l'état actuel, ne se prélèvent que des tissus.* »[112] De plus, les établissements assurant des opérations sur les tissus d'origine humaine n'étaient soumis à aucune autorisation ou obligation de déclaration. Les pratiques menées sur ces matériaux biologiques pouvaient de ce fait se multiplier.

Ceci conduisit à un certain scepticisme dans le développement des pratiques menées sur le corps humain. Ce climat défavorable à l'utilisation des matériaux biologiques s'est aggravé par l'affaire du sang contaminé qui « *accrédita la prévalence des considérations économiques sur les impératifs*

---

[106] C. HURIET, A. CLAEYS, Rapport fait au nom de l'OPECST, L'application de la loi n°94-654 du 29 juillet relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la protection et au diagnostic prénatal, n°1407 Assemblée Nationale, n°232 Sénat, 1999

[107] Loi n°49-890 du 7 juillet 1949 permettant la pratique de la greffe de la cornée grâce à l'aide de donneurs d'yeux volontaires, JORF du 8 juillet 1949

[108] Loi n°76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes, JORF du 23 décembre 1976

[109] JY. NAU, L'affaire des prélèvements d'organes abusifs, le CHU d'Amiens indique avoir respecté la loi Caillavet, Le Monde, 20 mai 1992

[110] Loi n°76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes, Op. Cit.

[111] IGAS, Rapport SA n°93011

[112] *Ibid*

*de santé publique* »[113]. En 1991, le scandale du sang contaminé éclata. Plusieurs centaines de malades ont été contaminés par le sida et l'hépatite C à la suite d'une transfusion sanguine et en recevant des dérivés sanguins. Cette affaire a conduit les pouvoirs publics à réorganiser l'administration sanitaire afin d'assurer la sécurité des produits administrés.

Deuxièmement, afin de poser les limites du pouvoir de l'Homme sur l'utilisation du corps humain, l'éthique fut sollicitée.

Les pouvoirs publics ont tout d'abord institutionnalisé le débat sur les problématiques décrites ci-dessus. Le CCNE fut créé en 1983[114] et s'est vu confié une mission de réflexion éthique. Le CCNE a pour objectif de donner des avis « *sur les problèmes moraux qui sont soulevés par la recherche dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé* »[115]. Cette institutionnalisation du débat visait également à donner confiance dans les nouvelles pratiques menées sur les matériaux biologiques du corps humain dont les intérêts thérapeutiques étaient certains tout en étant conscient de l'origine humaine des matériaux utilisés. Cette confiance peut s'avérer justifiée par la nature du CCNE qui est un organisme indépendant. C'est ainsi que le CCNE s'est penché sur la question du statut de l'embryon dès son premier avis. Le CCNE considère l'embryon ou le foetus comme « *une personne humaine potentielle* »[116]. Cette qualification concilie deux intérêts : la protection de la personne et l'utilisation thérapeutique des matériaux biologiques. En effet, en utilisant les notions de « *personne humaine* » le CCNE garantit une protection certaine à l'embryon. Toutefois, en utilisant le terme de « *potentielle* » le CCNE justifie son utilisation. Le CCNE semble alors placer l'embryon entre les deux bases au fondement du droit français : les personnes et les choses.

*2. La remise en question de la summa divisio*

A l'origine, le corps est considéré comme la personne selon la théorie de la consubstantialité. Toutefois, suite aux progrès scientifiques, techniques et médicaux, les composants biologiques du corps humain sont de plus en plus appréhendés en tant qu'éléments thérapeutiques. Ce constat entraine une remise en question profonde de la *summa divisio* selon laquelle les personnes sont

---

[113] C. HURIET, A. CLAEYS, Rapport fait au nom de l'OPECST, L'application de 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 protection et au diagnostic prénatal, n°1407 Assemblée Nationale, n°232 Sénat, 1999

[114] 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 , JORF du 25 février 1983

[115] *Ibid*

[116] CCNE, Avis sur les prélèvements de tissus d'embryons et de foetus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques, Avis n°1, 22 mai 1984

distinctes des choses. Dans cette distinction, la différence fondamentale réside dans le fait que les personnes sont titulaires de la personnalité juridique qu'elles acquièrent au moment de la naissance (à condition d'être né vivant et viable) jusqu'à leur mort. Dans quelle catégorie le corps doit-il figurer, puisqu'il ne peut plus répondre à la logique de la théorie de la consubstantialité ? A la lumière de cette classification juridique, le législateur devait répondre à plusieurs enjeux afin d'encadrer ces nouvelles pratiques.

Le détachement du corps humain de la personne ne peut pas figurer dans la catégorie des personnes car il ne répond pas aux critères de définition de cette catégorie. En effet, la personne regroupe deux catégories, les personnes physiques et les personnes morales. La personne morale peut être définie comme un ensemble d'individus réunis dans un intérêt commun. C'est donc une personne « *artificielle* » qui ne fera ainsi pas l'objet de cette étude. Le concept de personne physique a, quant à lui, fait l'objet de plusieurs évolutions. Tout d'abord, la personne fut appréhendée à travers son rôle lui permettant d'être dans la société. C'est ainsi que la personne est titulaire de droits et d'obligations. Toutefois, à la suite de la proclamation des droits fondamentaux fondés sur le respect du corps et surtout de la dignité des personnes, la notion de personne humaine est apparue. Cette notion renvoie à l'être humain. Il apparaît alors nécessaire de distinguer la personne humaine de l'être humain puisque l'article 16 du Code civil fait cette distinction en disposant que « *la loi assure la primauté de la personne* » et « *garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie* ». C'est ainsi d'ailleurs que l'embryon est « *une personne humaine potentielle* ». En effet, il s'agit d'un être humain, concept biologique, plus large que celui de la personne humaine. En ce sens, la loi Veil[117] proclame le principe du respect de l'être humain dès le commencement de sa vie. C'est ainsi que l'embryon ne fait pas partie de cette catégorie de personne. Toutefois, la dimension corporelle est intégrée dans la notion de personne. Le critère de définition de la personne ne semble plus être l'aptitude à être acteur de la vie juridique mais l'appartenance à l'espèce humaine[118]. L'embryon *in vitro*[119] est alors protégé suite à son appartenance à l'espèce humaine. Enfin, suite aux progrès scientifiques, de nombreuses dérives sont possibles. Dorénavant, en ce sens, la personne est davantage appréhendée concrètement à travers son corps[120]. D'ailleurs, le doyen Carbonnier remarquait que le corps fait la personne en affirmant qu'il est le '*substratum'* de la personne[121].

---

[117] Loi n°75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse, JORF du 18 janvier 1975

[118] J. ROCHFELD, Les grands notions du droit privé, Thémis PUF, 2011, p.11

[119] L'embryon *in utero* bénéficie d'une plus grande protection que l'embryon *in vitro*

[120] A. MARAIS, L'embryon, une chose particulière, Journal international de bioéthique et d'éthique des sciences, 2017, Vol.28, n°4, Chapitre 10, p.156

[121] J. CARBONNIER, Droit civil, Introduction. Les personnes. La famille, l'enfant et le couple, Vol. 1, 2004, PUF, n°196, p.381

Quant à la catégorie des choses, elle regroupe tout ce qui n'est pas considéré comme une personne. Le corps humain figurerait-il dans cette catégorie ? A ce titre, il faut souligner qu'en 1932 il était remarqué que la personne humaine était « *descendue de son piédestal où l'avait hissée la Déclaration des droits de l'homme et le Code civil de 1804* », dans le sens où elle apparaît avoir une valeur « *économique et juridique* »[122]. Ceci semble être une vision partagée par l'Union Européenne car le droit communautaire a pu qualifier le sang et le plasma humain de « *matières premières* » dans une directive du 14 juin 1989. Il est logique de ne pas voir le prolongement d'une personne dans les composants du corps humain. Toutefois, ceci pousserait à ranger le corps humain au détail dans la catégorie des choses. C'est ainsi que la doctrine et la jurisprudence n'hésitent pas à qualifier des entités de ce qu'elles ne sont pas. A cet égard, la Cour européenne des droits de l'homme (CEDH) a pu affirmer que l'embryon ne saurait être réduit à un bien au sens de l'article premier du Protocole n°1 de la Convention européenne des droits de l'Homme[123]. De ce fait, il est refusé à l'embryon la voie de la patrimonialisation et aussi de la personnification. La doctrine a alors très souvent insisté sur la nécessité de créer une ou plusieurs catégories juridiques nouvelles afin de pouvoir qualifier les matériaux biologiques humains étant détachés de la personne[124]. Par exemple, il a pu être proposé d'intégrer le vivant au côté des personnes et des choses dans cette classification[125].

Le corps humain apparaît ainsi écartelé entre la science et la personne. Soit le corps n'est pas à disposition et dans ce cadre la médecine en pâtit, soit il est mis à disposition et cela pourrait causer des dommages aux personnes[126]. Cette logique n'est pas si simple. Il convient de concilier une conception animiste et une conception utilitariste du corps. C'est en ce sens que le rapport Braibant rendu en 1988 remarquait « *l'insuffisance du droit positif* »[127] face aux avancées des connaissances scientifiques et que les lois dites de bioéthique ont été adoptées.

---

[122] L. JOSSERAND, La personne humaine dans le commerce juridique, Recueil Dalloz, 1932, p.1

[123] CEDH, Parrillo c. Italie, Requête n° 46470/11, Grande chambre, 27 août 2015, p. 48

[124] JL. BAUDOUIN, C. LABRUSSE-RIOU, Produire l'homme - De quel droit ? Etude juridique et éthique des procréations artificielles, PUF, 1987, p.193-194

[125] N. REBOUL-MAUPIN, Pour une rénovation de la summa divisio des personnes et des biens, Lextenso Personnes/ Famille, 2016

[126] B. EDELMAN, Ni chose ni personne, Le corps humain en question, Editions Hermann, 2009

[127] Conseil d'Etat, Sciences de la vie, de l'éthique au droit, La Documentation Francaise, 1997

**B. La création du statut juridique du corps humain**

En créant un statut juridique du corps humain, le législateur démontre clairement qu'il différencie le corps, de ses éléments et produits (1). Toutefois, il n'apporte pas de précision sur la qualification des éléments et produits du corps humain. D'ailleurs, la frontière entre les éléments et produits est assez vague (2).

*1. La distinction du corps, des éléments et produits*

Auparavant, il a été souligné que le législateur traitait de l'utilisation du corps humain en général, comme nous avons pu le constater au travers de la loi Caillavet. A la suite de la publication d'un nombre important d'études sur la bioéthique, le Gouvernement déposa en 1992, trois projets de loi visant à reconnaitre un statut du corps humain tout en autorisant certaines interventions pour autrui et dans l'intérêt de la recherche. De ce fait, nous étudierons principalement deux des trois lois adoptées : premièrement, la loi n°1994-653 du 29 juillet 1994 intitulée « *loi relative au respect du corps humain* »[128] institua un véritable statut du corps humain visant à sa protection et deuxièmement, la loi n°1994-054 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* »[129] visa à encadrer les pratiques médicales et bioéthiques portant sur le corps humain et apporta de ce fait des exceptions légales à la protection du corps humain déterminée par le Code civil. Cette loi n°1994-054 affirma l'utilisation thérapeutique des cellules humaines et créa le Livre VI dans le Code de la santé publique intitulé « *Don et utilisation des éléments et produits du corps humain* ». De cet ensemble de lois deux catégories d'intérêts sont mélangés : ceux de la personne grâce aux droits leur étant reconnus dans le Code civil au titre « *du statut du corps humain* » et ceux du patient dont les soins nécessitent des éléments biologiques du corps humain. Ces lois ont affirmé les principes régissant le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain[130].

Ces deux lois distinguent clairement le corps humain, de ses éléments et produits. La protection du corps humain semble être organisée au sein du Code civil. L'utilisation des éléments et produits du corps humain est prévue par le Code de la santé publique (CSP). De la loi relative au respect du corps humain découle le Chapitre II du Code civil intitulé « *du respect du corps humain* ». De ce chapitre, il ressort que le corps humain est identifié à la personne. Toutefois, il peut apparaitre

[128] Loi n°1994-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain, JORF n°175 du 30 juillet 1994

[129] Loi n°1994-054 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, JORF n°175 du 30 juillet 1994

[130] Ces principes sont présentés dans Partie 1, Titre 1, Chapitre 2

regrettable que le législateur ne donne pas de définition du corps humain. Il a pu être défini comme un ensemble composé d'organes, de tissus et de cellules visant à permettre l'existence de l'être[131]. Du Code civil, il peut être déduit que tant que les composants du corps humain à savoir les organes, les tissus et les cellules sont incorporés au corps, ces matériaux composent également la personne et bénéficient de ce fait de sa protection. En effet, il est d'ailleurs prévu par le CSP que « *le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable du donneur* »[132]. D'ailleurs, le Code civil, dans les articles 16 à 16-9, traite le corps humain de façon globale et ne distingue pas les éléments et les produits. Ainsi, l'ensemble des éléments et produits étant rattachés au corps humain concourt bien à la formation de la personne. Toutefois, une fois détachés du corps humain, les éléments et produits sont régis par le Code de la santé publique. En effet, dans le CSP est inséré un Livre II « *du don et de l'utilisation des éléments et produits du corps humain* ». Ainsi, le CSP traite le corps comme étant composé d'éléments et produits « *dissociables et utilisables, et non en tant que tout* »[133]. De ce fait, le CSP appréhende davantage scientifiquement ces parties du corps humain.

Dorénavant, il apparaît intéressant de se pencher sur la terminologie des produits et des éléments établie par les lois de 1994.

*2. La confusion volontaire entre les produits et les éléments du corps humain*

Les éléments et les produits bénéficient du même régime juridique. Cependant, ni le Code civil, ni le CSP ne leur donne une définition. Ces termes (« éléments » et « produits ») ne semblent pas correspondre à de véritables catégories juridiques. En effet, ces notions semblent regrouper le maximum de matériaux biologiques étant détachables et utilisables[134]. Selon le Dictionnaire Larousse, un élément est défini comme « *chaque objet concourant avec d'autres à la formation d'un tout* ». Or, cette définition révèle le fonctionnement même du corps. Chaque matériel biologique concourt au fonctionnement d'un autre, ils sont interdépendants. Ainsi, cette définition englobe toute partie du corps. Un produit désigne « *Les substances ou les sécrétions résultant du fonctionnement du corps, renouvelables et susceptibles d'être recueillies sans réel dommage pour*

---

[131] Dictionnaire permettant Bioéthique et Biotechnologies, Statut du corps humain, et ses éléments et produits

[132] Article L1211-2 du Code de la santé publique

[133] JR. BINET, Respect et protection du corps humain - Elements et produits du corps humain - Cadre général de la réglementation, JurisClasseur, Fascicule 20, 2015

[134] V. LARRIBAU-TERNEYRE, Respect et protection du corps humain – Eléments et produits du corps humain – Cadre général de la réglementation, article 16 à 16-12 du Code civil, JurisClasseur, Fascicule 20, n°29

*l'individu* » [135]. La cellule semble également correspondre à cette définition puisqu'elle résulte du fonctionnement du corps. Elle est renouvelable et peut être prélevée, certes par un acte invasif mais toutefois sans porter atteinte à l'intégrité ou à la dignité de la personne.

Il apparaît intéressant de souligner que l'absence de définition et de qualification de la part du législateur de ces parties du corps humain semble volontaire. En effet, il n'est défini aucune catégorie établie à partir de laquelle serait déduite une réglementation applicable[136]. Il a plutôt été choisi d'élaborer des catégories suffisamment larges afin d'englober le plus de parties possibles du corps humain. D'ailleurs, à ce sujet, un amendement avait été proposé lors de la discussion en deuxième lecture par la commission spéciale de l'Assemblée nationale, du projet de loi de la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994[137]. Cet amendement, ayant été rejeté, visait à substituer le terme de « *parties* » du corps humain à celui d'« *organes, tissus, cellules et produits* » car selon l'auteur de cet amendement, le corps doit être envisagé comme un tout, une unité. De ce fait, les éléments, produits et organes ne doivent pas être considérés comme étant détachables. Toutefois, comme mentionné ci-dessus, le CSP envisage ces parties du corps humain comme étant détachables. Selon la doctrine, le législateur a préféré que l'on se réfère aux définitions médicales plutôt que de proposer une énumération[138]. Néanmoins, scientifiquement, il n'existe pas de définition ni de véritable séparation entre les éléments et les produits. De ce fait, juridiquement, il semblait difficile de les séparer. D'autant plus que la science n'est pas figée. L'établissement de critères de définition semblait alors incongru, d'où la nécessité établie de réviser régulièrement les lois de bioéthique. De ce fait, actuellement, les différents éléments et produits du corps humain dont l'utilisation est réglementée ne répondent pas à des critères de qualification. Cependant, à plusieurs reprises, il a été tenté de donner des définitions afin de distinguer les éléments, des produits. Lors du premier projet de loi Sapin relatif au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, un amendement avait été repoussé tendant à définir et à lister les éléments et les produits du corps humain. Cet amendement n°2600[139] visait à insérer dans le chapitre consacré aux principes généraux l'article L666 du Code de la santé publique afin de définir et identifier les produits et éléments du corps humain comme « *toutes les parties constitutives de celui-ci, qui sont détachés, soit naturellement, soit à l'occasion d'un acte thérapeutique* » ; « *les éléments du corps humain s'entendent des*

---

[135] V. LARRIBAU-TEYNEYRE, Respect et protection du corps humain – Eléments et produits du corps humain – Cadre général de la réglementation, article 16 à 16-12 du Code civil, Op. Cit.

[136] JR. BINET, Respect et protection du corps humain - Eléments et produits du corps humain - Cadre général de la réglementation, Op. Cit.

[137] Amendement présenté par Mme BOUTIN, Assemblée Nationale n°1057, 1994

[138] JC. GALLOUX, De corpore jus, Les petites affiches, 14 décembre 1994, n°149, p20

[139] Amendement Millet, Assemblée Nationale n°2871, Projet de loi Sapin relatif au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain

*organes, des tissus et des cellules, dont les gamètes ; les produits du corps humain s'entendent du sang et des produits dérivés de toutes sécrétions* ». De plus, la doctrine a établi des critères de distinction mais ne semblant pas efficaces pour distinguer les éléments, des produits. Le critère de renouvellement ou la faculté d'être greffé ont pu être précisés. Toutefois ces distinctions sont très incertaines. En effet, il apparaît que le CSP prévoit des règles spécifiques en fonction de certains éléments mais soumet les tissus, cellules et produits également aux mêmes règles. La qualification de la cellule ne pourra alors pas se baser sur ces critères doctrinaux, d'autant plus que la cellule n'est pas un matériel biologique unique, il existe plusieurs types de cellules. La particularité de cet élément exige alors des dispositions spécifiques et une qualification précise. Néanmoins, le Code civil et le CSP semblent faire une distinction entre les différentes parties du corps humain. D'ailleurs, le terme de « *prélèvement* » semble être utilisé pour les éléments alors que celui de « *collecte* » l'est davantage pour les produits. Selon la doctrine, peuvent être considérés comme des éléments du corps humain, les organes, les cellules et les tissus[140]. A partir de cette définition, il sera tenté de mieux appréhender la cellule.

L'établissement d'un statut du corps humain a permis de distinguer le corps humain, des parties pouvant en être détachées. Toutefois, dès lors qu'il faille envisager juridiquement ces parties détachables du corps humain, le doute semble subsister mais est justifié suite à l'évolution rapide des connaissances scientifiques.

## PARAGRAPHE 2. L'établissement d'un régime juridique de la cellule

L'établissement d'un régime juridique de la cellule se fonde tout d'abord sur la distinction entre les éléments (A) et ensuite sur la distinction entre les cellules (B).

### A. La distinction des éléments

Les éléments sont appréhendés au travers du Livre II du CSP « *Don et utilisation des éléments et produits du corps humain* » et de son Titre IV traitant des « *Tissus, cellules, produits du corps humain et leurs dérivés* ». A l'analyse de cette partie du CSP, il peut être remarqué qu'il n'est établi aucun critère de distinction entre ces différents éléments du corps humain (1). Ceci semble se

[140] V. LARRIBAU-TERNEYRE, Respect et protection du corps humain – Elements et produits du corps humain – Cadre général de la réglementation, article 16 à 16-12 du Code civil, Op. Cit.

justifier afin de pouvoir changer la catégorie juridique de ces éléments plus aisément comme a pu le faire le législateur suite à l'avancée des connaissances scientifiques (2).

*1. L'absence de critère de distinction des éléments*

La distinction entre les éléments appelle à plusieurs remarques. Premièrement, comme mentionné ci-dessus les éléments sont susceptibles d'être prélevés et non collectés. L'opération de collecte est réservée aux produits du corps humain.

Deuxièmement, le législateur a élaboré une législation spécifique concernant les organes (figurant au Titre III du CSP) permettant de les distinguer des tissus et des cellules (figurant au Titre IV, dans le Livre II consacré au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain). En effet, le prélèvement et l'utilisation des organes apparaissent comme plus risqués. Il semble naturel d'en déduire que le législateur a souhaité distinguer les organes, des autres éléments suite à leur fonction indispensable à la vie. Toutefois, cet argument possède des limites puisque la peau est également essentielle à la vie mais n'est pas considérée comme un organe. Le législateur a défini la notion de tissus humains dans un arrêté du 29 décembre 1998. Ils désignent « *les éléments prélevés sur le corps humain que sont notamment la cornée, les os, les éléments de l'appareil locomoteur, les valves cardiaques, les vaisseaux (artères et veines), la peau, les chaines ossiculotympaniques, les tissus endocriniens, selon la réglementation applicable.* »[141] Toutefois, qu'est-ce qu'un tissu par rapport à une cellule ? Le législateur ne le précise pas mais marque une différence entre l'ensemble de ces éléments. Le critère de la conservation a pu être avancé[142]. En effet, les organes ne peuvent se conserver contrairement aux tissus et cellules. De ce fait, des règles spécifiques concernant la conservation des tissus et cellules leur sont applicables. Il semble naturel de penser que l'avancée des connaissances scientifiques aboutira certainement à cette possible conservation et d'ailleurs le CSP prévoit dans son article L1234-1 que si les organes peuvent être conservés, ils sont soumis aux mêmes règles que les tissus, cellules et produits.

Il faut souligner que cette distinction réside peut-être finalement dans le fait que le nombre d'organes est nettement moins nombreux que les tissus, cellules et produits composants le corps humain. De plus, prélever un organe n'est sans doute pas comparable à un prélèvement de tissus, cellules ou à une collecte de produits. Autrement dit, le prélèvement d'un organe induit, encore

[141] Arrêté du 29 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à la conservation, à la transformation et au transport des tissus d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques, JORF du 8 janvier 1999

[142] JR BINET, Respect et protection du corps humain - Eléments et produits du corps humain - Cadre général de la réglementation, Op. Cit.

aujourd'hui, plus de conséquences. Le législateur s'est certainement voulu imprécis afin de pouvoir changer la qualification juridique de ces composants du corps humain.

*2. L'évolution des connaissances scientifiques impliquant un changement de qualification juridique*

La connaissance plus précise du fonctionnement des cellules a pu entrainer un changement de qualification à leur égard comme en témoigne l'évolution de la qualification des cellules souches hématopoïétiques (CSH) étant à l'origine des cellules sanguines[143].

Avant l'adoption de la loi du 6 août 2004, les CSH étaient considérées comme des organes. La loi du 6 août 2004[144] a changé le régime des CSH pour réglementer leur utilisation au titre des « *tissus, cellules, produits du corps humain et leurs dérivés* » figurant dans la partie IV du livre II « *Don et utilisation des éléments et produits du corps humain* » du CSP. En effet, il s'agissait d'une part, d'adapter les règles à l'évolution de nouvelles pratiques médicales. En ce sens, les CSH étaient de plus en plus prélevées à partir du sang périphérique ou du cordon ombilical. Afin de recueillir les cellules souches, il n'apparaissait plus nécessaire de prélever la moelle osseuse qui était auparavant la seule technique de prélèvement des CSH. D'autre part, il est apparu nécessaire de simplifier la loi qui réservait un traitement différent aux CSH selon qu'elles provenaient de la moelle osseuse ou du sang périphérique. Ainsi, il fallait soumettre le régime des CSH à celui des cellules ou des organes sachant que ce choix emportait de sérieuses conséquences car les règles de consentement différaient selon que l'on a affaire à un prélèvement d'organe ou à un prélèvement de tissus et de cellules. Le choix s'est dirigé vers le régime des cellules. Toutefois, le régime mis en place pour les CSH issues de la moelle osseuse était dérogatoire par rapport au régime général institué et marquait alors une différence entre les cellules prélevées dans la moelle osseuse et celles provenant du sang périphérique. Ceci contribua à complexifier davantage le régime institué. La loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique[145] a finalement unifié le régime juridique de ces CSH quelle que soit leur origine (moelle osseuse, sang périphérique, sang de cordon). Enfin, il faut remarquer que l'encadrement des CSH est spécifique car ces CSH peuvent faire l'objet de don intrafamilial depuis l'adoption de la loi relative à la bioéthique de 2011.

Ainsi, il apparaît que l'établissement d'une distinction entre les différents éléments du corps humain est difficile. Ceci semble d'autant plus compliqué pour qualifier la cellule.

---

[143] Voir Introduction

[144] Loi n°2004-600 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, JORF n°182 du 7 août 2004

[145] Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, JORF n°0157 du 8 juillet 2011

## B. Les critères de qualification de la cellule

L'opération de qualification de la cellule entraine des enjeux étant spécifiques à la nature même de la cellule (1). Le législateur semble appréhender la cellule à la suite des opérations menées sur elles et non en tant qu'élément du corps humain (2).

### *1. Les enjeux de qualification de la cellule*

La cellule est une « *masse de protoplasme limitée par une membrane et renfermant un noyau, correspondant à la plus petite quantité de matière vivante structurée, douée de vie autonome et susceptible de se reproduire* »[146]. Les cellules présentent la spécificité de se retrouver dans tous les éléments du corps puisque le corps est un ensemble de cellules se regroupant et s'organisant afin de remplir des fonctions. En effet, elles sont présentes dans les organes, dans les tissus et dans les produits du corps humain. C'est ainsi que le CCNE considère que « *les cellules provenant du corps humain ne peuvent être considérées différemment de tout autre élément de ce corps* » [147]. Toutefois, le CSP distingue les cellules puisqu'elles peuvent être prélevées et utilisées en tant que telles « *à l'unité* »[148].

La cellule démontre toute sa spécificité dans le processus de classification juridique compte tenu de sa nature humaine mais aussi puisqu'elle est amenée à évoluer tout au long de son utilisation. Lorsqu'elle n'est pas prélevée, elle fait partie de la personne et elle est donc soumise au même régime juridique. Lorsqu'elle est prélevée et hors de la personne, elle se retrouve dans diverses catégories entre la chose et la personne variant selon son usage. Mais une fois qu'elle est suffisamment transformée, elle devient une chose voire un produit. Toutefois, lorsqu'elle est administrée au patient, elle devient de nouveau un élément. Ainsi, les possibilités de prélèvement des matériaux biologiques humains étant aujourd'hui possibles créent une multitude de catégories entre les personnes et les choses brouillant l'identification de leur régime juridique. Elle peut devenir un tissu ou un organe. Elle perd de ce fait sa nature de cellule pour être traitée comme un organe ou un produit de thérapie cellulaire.

---

[146] Dictionnaire de médecine Flammarion

[147] CCNE, Avis sur les problèmes posés par le développement des méthodes d'utilisation de cellules humaines et de leurs dérivés, avis n° 9, 1987

[148] V. LARRIBAU-TERNEYRE, Respect et protection du corps humain – Eléments et produits du corps humain – Cadre général de la réglementation, article 16 à 16-12 du Code civil, Op. Cit.

*2. Une qualification basée sur les résultats des opérations menées sur la cellule*

La qualification juridique des résultats des opérations menées sur la cellule témoigne de la reconnaissance du potentiel thérapeutique de la cellule humaine. Le CCNE a d'ailleurs reconnu que la cellule pouvait être transformée[149]. La loi du 28 mai 1996 a effectué une première distinction entre les « *préparations cellulaires* » et les « *produits de thérapie cellulaire* »[150]. Ceci visait à distinguer les cellules destinées aux thérapies cellulaires et celles qui ne le sont pas. A chaque classe correspond des modalités différentes d'encadrement du prélèvement, de la préparation et de l'administration des cellules. Ceci semble toutefois complexifier le régime juridique comme en témoigne le rapport du Conseil d'Etat relatif à l'étude des lois de bioéthique[151]. De plus, cette distinction semble inefficace car elle ne peut être fondée sur des critères objectifs. De ce fait, à ces notions mentionnées ci-dessus (« *préparations cellulaires* », « *produits de thérapie cellulaire* »), a été substituée la notion de « *produits cellulaires à finalité thérapeutique* ». Ils sont définis dans le CSP par la loi du 1er juillet 1998[152]. L'article L1243-1 du CSP prévoit que ces produits cellulaires à finalité thérapeutique sont « *des cellules humaines utilisées à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, quel que soit leur niveau de transformation, y compris leurs dérivés* ». Le régime est alors unifié. Les activités de prélèvement et les opérations de préparation, d'administration des cellules et la mise en oeuvre des essais cliniques sont concernées par cette réglementation. Toutefois, en 1998, le régime juridique de ces produits était incomplet. Très peu de textes réglementaires encadraient ces pratiques[153]. En effet, ce régime s'est construit progressivement.

## SECTION 2 : La détermination juridique de l'accès aux cellules

Depuis l'adoption des lois bioéthiques de 1994, le législateur s'est préoccupé de l'encadrement de l'utilisation des cellules. Il semble privilégier la nature de la cellule (PARAGRAPHE 1) et l'éventuelle utilisation qui en sera faite (PARAGRAPHE 2).

---

[149] CCNE, Commercialisation des cellules souches humaines et autres lignées cellulaires, Avis n°93, 2006

[150] Loi n°96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire, JORF n°123 du 29 mai 1996

[151] Conseil d'Etat, Etude : Les lois de la bioéthique : cinq ans après, 1999, p.80

[152] Loi n°98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, JORF n°151 du 2 juillet 1998

[153] V. TOURNAY, Lorsque réglementer et standardiser se confondent. Le contrôle qualité des produits de cellules humaines : vers une fabrique des thérapies cellulaires, Sciences Sociales et Santé, 2007

## PARAGRAPHE 1 : L'appréhension de la nature de la cellule

Dans un premier temps, il apparaît que le législateur distingue les cellules en fonction du détachement de celles-ci du corps humain (A). Toutefois, dans un second temps, ce critère est à mettre en balance avec l'avancée des connaissances scientifiques, la nécessité des recherches à effectuer et les besoins en thérapie. Cette mise en balance est d'actualité concernant le régime juridique des cellules souches embryonnaires (B).

### A. Le détachement de la cellule du corps humain

Malgré l'absence de critère de qualification de la cellule, le législateur a proposé d'opérer une distinction des différentes cellules semblant reposer sur le détachement du corps humain. En effet, le recueil de la cellule n'engendre pas les mêmes enjeux dans ce cadre. De ce fait, le Livre II « *Don et utilisation des éléments et produits du corps humain* » du CSP établit une distinction en fonction de ce détachement et propose un régime juridique distinct. Dès lors, d'une part, il peut être distingué un groupe de cellules parmi lesquelles les cellules issues du cordon ombilical et les cellules somatiques adultes (1). D'autre part, un second groupe de cellules peut être déterminé composé des cellules germinales et des cellules embryonnaires (2).

#### *1. Les cellules facilement détachables du corps humain*

Le prélèvement de cellules somatiques adultes ou de cellules issues du sang de cordon ombilical sont facilement détachables du corps humain. En effet, ces cellules ne sont pas indispensables à la vie de la personne contrairement au prélèvement d'un organe vital[154]. A ce titre, les cellules mésenchymateuses font partie de ces cellules somatiques. Elles peuvent produire plusieurs types de cellules appartenant aux tissus squelettiques comme le cartilage, les os ou la graisse et sont présentes dans de nombreux composants de l'organisme humain comme le muscle, la moelle osseuse ou la pulpe dentaire. De plus, les CSH font également partie de cette catégorie. Quant au prélèvement du sang de cordon ombilical, le cordon est amené à être détruit, il n'est pas indispensable ni pour la mère ni pour l'enfant. Il ne peut d'ailleurs être assimilé à un acte invasif en soit car il est hors du corps de la mère et est rattaché brièvement au corps de l'enfant. La problématique qui se pose concernant le prélèvement des cellules issues du sang de cordon ne

[154] A. MAHALATCHIMY, L'impact du droit de l'Union européenne sur la réglementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, 2015, p.234

s'analyse donc pas en termes d'atteinte à l'intégrité physique du corps. Ainsi, éthiquement, le prélèvement de ce type de cellules ne semble pas poser d'enjeux contrairement à d'autres cellules.

*2. Les cellules difficilement détachables du corps humain*

Le prélèvement de cellules germinales et de cellules embryonnaires font l'objet d'enjeux plus importants et font l'objet de controverses quant à leur utilisation. Elles apparaissent plus difficilement détachables.

Premièrement, les cellules germinales sont les cellules à l'origine des gamètes à savoir les spermatozoïdes et les ovules. Leur prélèvement pose déjà une première problématique car il touche l'organe reproducteur du corps humain. L'acte est plus invasif surtout pour la femme car le prélèvement de ces cellules nécessite un acte chirurgical. De plus, ces cellules sont porteuses du patrimoine génétique de la personne transmissible de génération en génération. C'est à ce titre que l'article 16-4 du Code civil pose le principe selon lequel il est interdit d'apporter au génome humain des modifications pouvant se transmettre à la descendance chez une personne née au niveau de ses cellules germinales et chez l'embryon[155].

Deuxièmement, les cellules embryonnaires, puisqu'elles viennent de l'embryon, posent également de nombreuses questions. En effet, par définition l'embryon représente une cellule qui par division cellulaire se développera pour, par la suite, devenir un fœtus. La problématique majeure à propos du prélèvement des cellules chez l'embryon est la nature de ce dernier que le CCNE qualifie de « *personne humaine potentielle* »[156].

Le prélèvement de cellules sur une personne humaine potentielle présente plus d'enjeux que le prélèvement de cellules somatiques adultes car cette qualification de « *personne humaine potentielle* » est actuellement encore applicable aux cellules embryonnaires. Ces cellules ont toujours été rattachées à l'embryon. Ce n'est que récemment qu'une réflexion s'est engagée afin de les dissocier compte tenu de l'évolution des connaissances scientifiques. En ce sens, l'utilisation des embryons surnuméraires répondant aux besoins de la procréation médicalement assistée et les découvertes sur leurs potentialités amènent à contrebalancer ce critère « d'attachement » au corps humain avec le critère de la potentialité des cellules.

---

[155] Article 16-4, al.4 du Code civil : « Sans *préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne*. »

[156] CCNE, Avis sur les prélèvements de tissus d'embryons et de foetus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques, Avis n°1, Op. Cit.

**B. Une nécessaire prise en compte de la potentialité des cellules : le cas des cellules souches embryonnaires**

En 2005, soit plus de dix ans avant la révision actuelle de la loi bioéthique, la Cour Administrative d'Appel de Paris affirmait déjà que *« les cellules souches pluripotentes prélevées sur des embryons humains au stade de blastocyste ne constituent pas l'embryon et sont insusceptibles de permettre le développement d'un embryon* »[157]. Il apparaît en effet, difficile de les assimiler à l'embryon soit « une *personne humaine potentielle »* . C'est dans ce cadre que l'actuel projet de loi bioéthique propose de distinguer l'embryon des cellules souches embryonnaires[158] (1) tout en formulant un encadrement de l'utilisation de ces cellules (2).

*1. La modification du régime de recherche sur les cellules souches embryonnaires*

Le projet de loi prévoit de passer pour la recherche sur les cellules souches embryonnaires du régime d'autorisation encadrée à la déclaration simple à l'Agence de la biomédecine. Il est clairement envisagé de faciliter le travail de recherche sur ces cellules. Néanmoins, les avis sont assez divergents concernant l'évolution de ces règles. En effet, il a pu être notifié lors des débats à l'assemblée nationale que si une cellule souche embryonnaire n'est pas un embryon en soi, son prélèvement provoque la destruction de l'embryon. Néanmoins le CCNE a pu préciser que les cellules souches embryonnaires **«** *n'ont rien du caractère symbolique de « personne potentielle » attribué à l'embryon* **»**[159]. Des sociétés savantes ont également pu se prononcer quant à la séparation dans l'encadrement de l'utilisation de l'embryon et des cellules souches embryonnaires et considère que **«** *le maintien des CSEh dans le périmètre de la loi est scientifiquement injustifié et qu'une fois la décision de destruction d'un embryon surnuméraire pour la recherche autorisée et la lignée de CSEh fabriquée, l'usage qu'il est fait de la lignée ne relève plus de la problématique de la recherche sur l'embryon. L'utilisation des CSEh pour la recherche doit donc sortir du périmètre de la loi sur la recherche sur l'embryon comme cela est d'ailleurs le cas dans la plupart des pays européens ayant légiféré sur la recherche sur l'embryon humain* »[160]. Le Conseil d'Etat[161] semble du même avis et ne présente pas d'obstacle juridique à cette distinction de régime de recherche.
De plus, il est prévu de faciliter l'utilisation de ces cellules souches embryonnaires.

---

[157] CAA de Paris, 3ème chambre, Formation B, du 9 mai 2005, 03PA00950, Lebon ; Dalloz 2006

[158] Partie 1, Titre 1, Chapitre 2

[159] CCNE, Contribution du CCNE à la révision de la loi bioéthique, Avis n° 129, 2018

[160] French Society for stem cell research, Etats généraux de la bioéthique, 2018

[161] Conseil d'Etat, Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain, Rapport, 2018, p.183

*2. Une extension de l'utilisation des cellules souches embryonnaires*

La loi prévoit la destruction des embryons proposés à l'accueil par d'autres couples mais qui n'ont pas été accueillis dans un délai de cinq ans. Néanmoins, aucune disposition n'est prévue pour les embryons proposés à la recherche mais qui n'ont pas été inclus dans un protocole de recherche au-delà d'un certain délai. L'article L2141-4 du CSP dispose que « *S'ils n'ont plus de projet parental ou en cas de décès de l'un d'entre eux, les deux membres d'un couple, ou le membre survivant, peuvent consentir à ce que : (...) 2° Leurs embryons fassent l'objet d'une recherche dans les conditions prévues à l'article L. 2151-5 ou, dans les conditions fixées par cet article et les articles L. 1121-4 et L. 1125-1, à ce que les cellules dérivées à partir de ceux-ci entrent dans une préparation de thérapie cellulaire à des fins exclusivement thérapeutiques ; (...)* ». Ainsi, l'utilisation de cellules souches embryonnaires peut entrer uniquement dans le cadre d'une préparation de thérapie cellulaire à finalité thérapeutique ayant été prévue par la loi du 7 juillet 2011. L'objectif de l'actuelle révision de la loi de bioéthique est de mettre fin à la conservation des embryons ne faisant plus l'objet d'un projet parental et étant donnés à la recherche[162] mais n'étant pas inclus dans un protocole de recherche après un délai de conservation de cinq ans puisqu'au terme de ce délai de cinq ans, les embryons sont détruits. Le projet de loi bioéthique étend alors cette possibilité d'utilisation des embryons. Il est proposé dans le projet de loi bioéthique de permettre l'utilisation des cellules souches embryonnaires issues d'embryons ne faisant plus l'objet d'un projet parental et étant donnés à la recherche pour la fabrication de médicament de thérapie innovante. En effet, les cellules dérivées de cellules souches embryonnaires étant utilisées en thérapie cellulaire répondent à la définition de MTI selon l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007[163]. D'ailleurs le '*Committee for Advanced Therapies*' (CAT)[164] a classé comme médicament de thérapie innovante des cellules dérivées de cellules souches embryonnaires dans une recommandation de classification de 2016[165]. Afin de tenir compte de la réalité des MTI et dans la mesure où de plus en plus de recherches utilisent des cellules souches embryonnaires puisqu'elles sont premièrement pluripotentes et deuxièmement ont la capacité de se différencier en de multiples types de cellules, elles peuvent

---

[162] Article 16 du projet de loi bioéthique

[163] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit

[164] Il s'agit du comité de l'EMA responsable de l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des MTI. Ses missions sont abordées dans la Partie 1, Titre 2, Chapitre 1, Section 1, Paragraphe 1, A, 2.

[165] CAT, Scientific recommandation on classification of advanced therapy médicinal products, EMA/213701/2016 : Il s'agissait de cellules de type hépatocytes dérivées de cellules souches embryonnaires humaines estimées au traitement de maladies hépatiques congénitales. Ce produit a été classé en tant que produit d'ingénierie tissulaire https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/scientific-recommendation-classification-advanced-therapymedicinal-products-hepatocyte-cells-are_en.pdf

elles-mêmes être transformées en MTI. De ce fait le projet de loi bioéthique prévoit un ajout à l'article L2141-4 du CSP et prévoit que les deux membres du couple, la femme non mariée ou en cas de décès de l'un des membres du couple, le membre survivant, consentent par écrit à ce que « *2° Leurs embryons fassent l'objet d'une recherche dans les conditions prévues à l'article L. 2151−5 ou, dans les conditions fixées par le titre II du livre Ier de la première partie, à ce que les cellules dérivées à partir de ceux-ci entrent dans une préparation de thérapie cellulaire ou un médicament de thérapie innovante à des fins exclusivement thérapeutiques* »[166].

Ces différentes cellules sont ainsi classées en fonction « *du détachement du corps* » dont elles proviennent. Toutefois, le potentiel thérapeutique de la cellule s'avère également important à prendre en compte ainsi que les usages potentiels des cellules.

## PARAGRAPHE 2 : L'appréhension des usages des cellules

Une fois prélevée, le régime juridique de la cellule dépend de ses potentialités et de ses usages scientifiques. Ainsi, des cellules intéresseront plus ou moins les scientifiques afin de mener des recherches sur ces dernières ou pour trouver des remèdes à certaines maladies. Il faut remarquer que le législateur prend en compte la potentialité de la cellule et reconnaît son potentiel usage thérapeutique dans le processus de double qualification juridique (d'élément du corps humain et de produit de santé) afin d'éviter les dérives. C'est ainsi que, comme nous avons pu le voir, le législateur définit *« les produits cellulaires à finalité thérapeutique* ». Le législateur reconnaît alors la qualification de produit de santé à la cellule lorsque celle-ci est transformée. Toutefois, il semble que certains usages des cellules visant à les modifier (A) afin de leur donner plus de potentialités ne soient pas suffisamment appréhendés par le législateur qui semble davantage préoccupé par les finalités des usages des cellules (B).

### A. Les modifications apportées aux cellules par l'Homme

Certaines modifications apportées par l'action humaine aux cellules peuvent attribuer à celles-ci, plus de capacités qu'elles n'en possédaient lors de leur prélèvement. Il s'agit notamment de cellules devenues immortelles (1) et des cellules induites à la pluripotence (2).

---

166 *Ibid*

*1. L'utilisation de cellules devenues immortelles*

Dans le cadre de la culture des cellules, une problématique est posée par l'utilisation de la lignée cellulaire. Elle permet de maintenir en culture indéfiniment les cellules par transformation. Les cellules sont devenues immortelles car elles sont capables de se diviser indéfiniment soit par mutation aléatoire (c'est le cas des cellules tumorales) soit par une altération ciblée (l'expression artificielle d'un gène). Toutefois, ces lignées cellulaires ne sont pas différenciées de la culture primaire consistant en l'isolement de cellules mortelles et ayant ainsi une durée de vie limitée. A ce titre, le cas d'Henrietta Lacks permet de concrétiser les enjeux des lignées cellulaires immortelles. Il s'agit d'une américaine décédée en 1951 d'un cancer du col de l'utérus. Ses cellules ont été prélevées et immortalisées en raison de leurs propriétés. En effet, les cellules d'Henrietta Lacks, nommées '*cellules HeLa*' par les scientifiques, se génèrent toutes les 24 heures et n'ont jamais cessé de se multiplier. Ces cellules permettent encore aujourd'hui d'évaluer des produits de santé destinés à l'homme. Toutefois, le prélèvement de ces cellules effectué en 1951 s'est fait sans le consentement de la personne. Compte tenu de la réglementation actuelle, le prélèvement n'aurait pas été possible si la défunte n'avait pas donné son consentement. En effet, si des cellules sont prélevées aujourd'hui, le consentement doit être recueilli et le donneur doit être informé de cette possibilité de culture. Ce mode de culture présente alors de nombreux enjeux qu'il conviendrait d'apprécier juridiquement. L'immortalité des cellules souches donnent l'espoir d'un accès aux cellules et notamment aux cellules souches pluripotentes. Cela semble garantir une source inépuisable de cellules humaines non transformées.

*2. L'utilisation de cellules devenues pluripotentes*

Au vue de l'évolution des connaissances scientifiques, les chercheurs ont mieux appréhendé la nature et le fonctionnement de la cellule et ont cherché des solutions permettant de pallier les difficultés posées par le prélèvement des cellules qu'il est actuellement possible d'étudier comme les cellules souches embryonnaires.

Il faut remarquer que la potentialité des cellules est prise en compte par le législateur comme nous avons pu le voir pour les cellules souches embryonnaires. Pour rappel, la potentialité de la cellule se trouve dans leur capacité de se multiplier à l'infini par autorenouvellement et dans la possibilité de donner naissance à un, à plusieurs types de cellules ou même à toutes celles présentes dans un individu. La cellule peut être, en fonction de ses capacités, unipotente, multipotente, pluripotente ou

totipotente[167]. Toutefois, jusqu'à la réflexion menée quant à la révision de la loi de bioéthique actuelle, lorsqu'il s'agissait d'une potentialité donnée à la cellule par l'action humaine, le législateur était silencieux. Ceci s'illustre par le régime juridique des cellules pluripotentes induites (IPS). Ce type de cellules est tout particulièrement intéressant car pour fabriquer ce type de cellules, les chercheurs utilisent une cellule adulte (dont il a pu être remarqué que leur prélèvement ne pose pas de difficulté particulière) et la spécialisent en cellule immature. La cellule est ainsi capable de donner naissance à n'importe quelle autre sorte de cellule de l'organisme car elle serait devenue pluripotente comme la cellule souche embryonnaire. Dans ce cadre, les cellules adultes faciliteraient grandement la recherche car elles sont facilement accessibles et en quantité illimitée. Les cellules IPS font déjà l'objet de nombreuses études. Néanmoins, alors qu'elles possèdent les mêmes capacités de différenciation que les cellules souches embryonnaires, elles ne bénéficient d'aucun encadrement spécifique. A ce titre, leur accès et leur utilisation sont réglementés par les articles L1241-1 à L1241-7 du CSP. Ainsi, il apparaît clairement que le législateur est davantage attaché au critère de détachement de la cellule du corps humain mentionné ci-dessus. Cependant, suite à leur pluripotence, elles peuvent être différenciées en gamètes et ainsi développer un embryon. Or, il est interdit de créer un embryon *in vitro* à des fins de recherche, commerciale ou industrielle et à des fins thérapeutiques[168] sauf « *dans le cadre et selon les objectifs d'une assistance médicale à la procréation (...)* »[169]. Les possibilités offertes par ce type de cellules sont si larges que leur utilisation nécessiterait un régime juridique particulier afin de concilier deux intérêts antagonistes.

D'une part, il s'agit d'encadrer les possibilités offertes par ce type de cellules. Il est d'ailleurs étonnant que la future loi de bioéthique envisage de différencier les cellules souches embryonnaires et l'embryon afin de faciliter les recherches sur les cellules souches embryonnaires alors qu'il existe cette possibilité. La condition résultant de l'article L2151-5 du CSP disposant que la recherche sur l'embryon humain est interdite sauf si les recherches ne peuvent être poursuivies « *par une méthode alternative d'efficacité comparable* » n'est-elle plus applicable ? Dorénavant, ce n'est plus tant l'origine de la cellule qui est problématique, c'est davantage la capacité de la cellule. Or ceci ne semble pas être pris en compte par le législateur. « *La catégorisation juridique de la cellule n'est pas liée à sa définition substantielle pour le juriste, mais à sa trajectoire contextuelle* »[170]. C'est

---

[167] Voir Introduction générale Section 1, Paragraphe 1, B

[168] Articles L2151-2, -3, -4 du Code de la santé publique

[169] L2141-3 du CSP ; L2141-1 du Code de la santé publique : « *L'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle. (...)* »

[170] V. TOURNAY, A. LEIBING, A. MAHALATCHIMY, C. MOUNET, G. SAEZ, Ceci n'est pas une cellule souche. Du laboratoire au musée : le défi de la compréhension de la complexité biologique, RDST, N°17, 2018

ainsi qu'une cellule IPS ne sera pas qualifiée de cellule embryonnaire alors qu'elle possède les mêmes capacités mais sera qualifiée en tant que n'importe quelle autre cellule. D'ailleurs, il serait inopportun de les qualifier comme telle alors qu'elles peuvent être utilisées notamment pour contourner les problématiques éthiques des cellules souches embryonnaires bien qu'il ne s'agisse pas de leur objectif principal.

D'autre part, il faudrait se demander si cette absence de spécificité dans le régime juridique est judicieux car pour devenir une cellule IPS cette cellule a subi des transformations et a acquis ces capacités par le travail des professionnels. Sans doute qu'une différence de qualification permettrait de rendre possible d'autres recherches.

Dans le cadre de la révision de la loi de bioéthique, le CCNE a souligné en ce qui concerne l'utilisation de cellules pluripotentes induites, que « *leur caractère pluripotent rend possible la production de cellules éthiquement sensibles*. »[171] En effet, les cellules pluripotentes pourraient se différencier en cellules germinales susceptibles d'aboutir à la création d'un embryon ; elles peuvent également, si elles sont combinées à un embryon animal, contribuer au développement de cet organisme et former des organes ; et enfin combinées avec d'autres cellules ou des biomatériaux, ces cellules pluripotentes peuvent s'organiser en des structures comme des organoïdes ayant les caractéristiques d'organes humains[172]. C'est pourquoi, il est prévu que certaines finalités de recherches utilisant des cellules souches pluripotentes induites soient encadrées. De ce fait, les recherches sur ces cellules doivent être déclarées au préalable à l'Agence de la biomédecine car elles peuvent se différencier en gamètes ou être liées à des cellules extra-embryonnaires[173].

De plus, ces possibilités de reprogrammation des cellules ne s'arrêtent pas à ce stade. Récemment, un article scientifique décrivait l'utilisation de cellules dénommées '*extended pluripotent stem cells*'[174] (EPS). Elles apparaissent similaires aux cellules IPS et sont générées à partir de cellules souches adultes ayant été reprogrammées. Toutefois, les cellules EPS apparaissent plus performantes car contrairement aux cellules IPS, elles peuvent donner naissance à des tissus placentaires et sont capables de fabriquer les tissus embryonnaires et extra-embryonnaires. L'étude réalisée démontre qu'avec l'utilisation d'une cellule EPS de souris il a été possible de générer des

---

171 CCNE, Avis n°129, Contribution du Comité consultatif national d'éthique à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019, Avis n°129, 2018, p.48

172 *Ibid*

173 Projet de loi, Rapport fait au nom de la commission spéciale, chargée d'examiner le projet de loi relatif à la bioéthique, en deuxième lecture, sur le projet de loi, modifié par le sénat, relatif à la bioéthique, Article 15, 3 juillet 2020

174 Y. YANG, B. LIU, J. XY, J. WANG et al, Derivation of Pluripotent Stem Cells with In Vivo Embryonic and Extraembryonic Potency, Cell, Vol. 169, n°2, Avril 2017, p. 243-257

souris[175]. Si l'utilisation de ce type de cellules venait à se généraliser, le législateur devrait alors être conscient de ces possibilités.

La prise en compte de ces possibilités de transformation de la cellule semble difficile à appréhender pour le législateur d'autant plus que les recherches scientifiques sur les cellules continueront d'évoluer, d'où cette qualification large de la cellule. Néanmoins, un autre critère semble davantage convenir aux besoins de la recherche et aux besoins d'encadrement de l'usage de la cellule, il s'agit des finalités des prélèvements envisagés.

**B. L'établissement des finalités comme réponse aux évolutions des connaissances scientifiques**

L'évolution des connaissances sur le fonctionnement et les capacités des cellules a nécessité d'encadrer leur potentielle utilisation en établissant des finalités strictes d'utilisation. Il est possible d'effectuer de multiples opérations sur les cellules qui sont encadrées par un *package* de directives[176] de l'UE. Elles ont été transposées en droit français. Selon l'article L1211-1 du CSP, les activités effectuées sur les éléments et produits du corps humains « *doivent poursuivre une fin médicale ou scientifique, ou être menées dans le cadre de procédures judiciaires (...)* »[177]. L'article L1241-1 du CSP précise les finalités du prélèvement des cellules en disposant que ce prélèvement effectué sur une personne vivante en vue de don ne peut être opéré « *que dans un but thérapeutique ou scientifique* », également il est précisé dans une finalité « *de réalisation ou de contrôle des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro* », de plus, cet article précise une finalité « *de contrôle de qualité des examens de biologie médicale* », enfin cet article précise une finalité intervenant « *dans le cadre des expertises et des contrôles techniques réalisés sur les tissus ou sur les cellules ou sur les produits du corps humain par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* ».

Il apparaît intéressant de comprendre comment ces finalités se sont mises en place (1) avant d'effectuer une distinction entre celles-ci (2).

---

[175] *Ibid*, p. 244

[176] Voir Partie 1, Titre 2, Chapitre 2, Section 1, et E. RIAL-SEBBAG, A. MAHALATCHIMY, AM. DUGUET, Cells' Safety in the European towards an Ethical Safety, International Journal of Bioethics, Diffusion Eska, 2017

[177] L1211-1 du CSP : « La *cession et l'utilisation des éléments et produits du corps humain sont régies par les dispositions du chapitre II du titre Ier du livre Ier du code civil et par les dispositions du présent livre. Les activités afférentes à ces éléments et produits, mentionnées au présent livre, y compris l'importation et l'exportation de ceux-ci, doivent poursuivre une fin médicale ou scientifique, ou être menées dans le cadre de procédures judiciaires conformément aux dispositions applicables à celles-ci.* »

*1. L'accès au corps humain dans un intérêt thérapeutique*

Les différentes activités effectuées sur les cellules figurent expressément dans la loi afin d'encadrer leurs utilisations et éviter toutes dérives[178]. Ces activités témoignent du changement de paradigme de la médecine.

D'une part, la santé intégrant le concept de médecine est passée d'une santé individuelle à une santé collective. D'ailleurs, il a pu être relevé que « *le prélèvement serait opéré aux fins de préservation de vie ou de la santé d'autres personnes.* »[179] Le concept de solidarité a pris tout son sens dans ce changement de paradigme. De solidarité entre mort et vivant avec la mise en place du prélèvement de cornées par exemple[180], nous sommes passés à une solidarité entre vivants. A ce titre, il fut établi des utilisations des cellules pour soi mais aussi pour autrui. D'autre part, il ne s'agit plus uniquement d'apporter une solution thérapeutique dont l'objectif est de soigner une pathologie. La notion de santé revêt un caractère de bien-être psychique.

Ce caractère est d'ailleurs reconnu dans la définition de la santé selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) selon laquelle la santé est « *un état de complet bien-être physique, mental et social.*»[181]

Les individus sont alors acteurs de leur santé et de la santé « *collective* ». Ils participent au développement de nouvelles thérapies et de recherches. En ce sens, il s'avère nécessaire de porter atteinte à l'intégrité du corps humain afin de soigner des maladies ou afin de mener des recherches. Il peut s'agir de pratiques diagnostiques ou de pratiques visant à prendre en charge « *la souffrance occasionnée par l'impossibilité de soins* » comme l'assistance médicale à la procréation. De plus, elles peuvent permettre la mise en évidence d'informations de nature biologique en identifiant des caractéristiques personnelles. C'est une lecture biologique de la personne. De ce fait, les finalités sont précisées afin de déterminer le cadre des activités relevant de la biomédecine en imposant des conditions drastiques à ceux qui les exercent et aux établissements qui les accueillent comme à ceux qui vont en bénéficier. C'est ainsi que le Tribunal administratif de Clermont Ferrand dans un

---

[178] D. THOUVENIN, La loi relative à la bioéthique ou comment accroitre l'accès aux éléments biologiques d'origine humaine, Recueil Dalloz 2005, p.116

[179] JR. BINET, Respect et protection du corps humain – Elements et produits du corps humain – Cadre général de la réglementation, JurisClasseur Code civil, article 16 à 16-4, 15 décembre 2015

[180] Loi n°49-890 du 7 juillet 1949, dite « Loi Lafay », Op. Cit.

[181] Préambule de la Constitution de l'OMS, Définition de la santé : « *La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* »

jugement rendu le 13 mars 2012 a affirmé qu'il ne pouvait y avoir de banques de cellules souches sans finalité thérapeutique avérée[182].

Toutefois, il faut souligner que l'établissement de ces finalités suit l'évolution des connaissances scientifiques. Comme le démontre le professeur Edelman « *le législateur s'est fait le scribe du scientifique*.»[183] Le législateur transcrit les actes réalisables scientifiquement en normes afin qu'ils puissent être effectués. A ce titre, les termes utilisés afin de qualifier ces finalités ont évolué et d'ailleurs ils ne sont pas définis clairement. C'est ainsi que par exemple, l'article 16-3 du Code civil a plusieurs fois été modifié. Dans sa rédaction issue de 1994, il prévoyait qu'il ne pouvait « *être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité thérapeutique pour la personne*. » Les connaissances scientifiques évoluant, les expérimentations médicales n'ayant pas d'objectif thérapeutique n'entraient pas dans le champ d'application de cet article. De plus, les activités de greffe ont été étendues. Ces activités ne sont pas « *une nécessité thérapeutique pour la personne* » mais pour le receveur. Ainsi, la loi du 27 juillet 1999 portant création d'une couverture maladie universelle[184], remplace le terme thérapeutique par médical. Puis, de par la loi de bioéthique de 2004, l'intérêt thérapeutique du bénéficiaire du prélèvement est inscrit dans cet article[185]. Ainsi dans sa récente transcription l'article 16-3 du Code civil prévoit qu'« *Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui.* »

Bien que ces finalités poursuivent des objectifs communs, il apparaît nécessaire de les distinguer car elle n'engendre pas le respect de mêmes dispositions juridiques.

*2. Des finalités établies en fonction de l'atteinte au corps humain*

Le critère afin de distinguer la finalité thérapeutique et scientifique semble être les pratiques menées sur le corps humain.
Lorsque la pratique entre dans le champ des recherches impliquant la personne humaine, ce sont les dispositions de la finalité thérapeutique qui doivent s'appliquer. Selon l'article L1245-4 alinéa 1 du

---

[182] Tribunal administratif de Clermont-Ferrand, jugement n° 1102199 du 13 mars 2012 ; décision confirmée par la Cour Administrative d'Appel de Lyon, 6ème chambre, décision n° 12LY01188 du 4 juillet 2013

[183] B. EDELMAN, Expérimentation sur l'homme : une loi sacrificielle, la recherche, n°235, 1991

[184] Loi 99-641 du 27 juillet 1999 portant création d'une couverture maladie universelle, JORF n° 0172 du 28 juillet 1999, Article 70 modifiant l'article 16-3 du Code civil : « *Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne.* »

[185] Loi n°2004-600 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, Op. Cit., article 9

CSP, il est prévu que les prélèvements pratiqués à fins de greffe ou d'administration dans le cadre des recherches biomédicales sont regardés comme des prélèvements à des fins thérapeutiques. Ceci est confirmé par l'article R1243-1 alinéa 2 du CSP disposant que l'utilisation de cellules ou de préparations de thérapie cellulaire à des fins thérapeutiques inclut notamment les recherches biomédicales. Autrement dit, l'utilisation de cellules dans le cadre d'une recherche biomédicale constitue un usage dans une finalité thérapeutique. Dans le cadre d'une recherche biomédicale, les cellules sont injectées dans le corps humain. Ainsi, il peut en être déduit que la finalité thérapeutique semble s'appliquer aux actes pratiqués sur le corps humain. De plus, l'article L1243-2 du CSP prévoit l'autorisation de certaines activités menées sur les tissus, cellules et dérivés « *à fins thérapeutiques autologues ou allogéniques* »[186]. Par définition, les termes autologues et allogéniques désignent une application sur l'Homme. En effet, le terme autologue se dit « *d'un prélèvement de cellules et de tissus sur une personne et leur application sur cette même personne* »[187]. Cette vision semble partagée par l'Union européenne. En effet, la directive 2004/23/CE dispose dans son article 1 que « *La présente directive établit des normes de qualité et de sécurité pour les tissus et cellules humains destinés à des applications humaines, afin d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine.* » De plus, dans son article 2, cette directive dispose que « *La présente directive s'applique au don, à l'obtention, au contrôle, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution de tissus et cellules humains destinés à des applications humaines ainsi que de produits manufacturés dérivés de tissus et cellules humains destinés à des applications humaines.* ». La directive 2004/23/CE permet d'établir un lien entre la finalité thérapeutique et en ce qui nous intéresse les cellules destinées « *à des applications humaines* » puisque cette directive concerne les tissus et les cellules utilisés à des fins thérapeutiques et que dans la définition de son champ d'application précisé dans son article 2, elle vise les tissus et cellules destinés « *à des applications humaines* ». Selon cette directive, la notion d'application humaine se définit comme « *l'utilisation des tissus ou cellules sur ou dans un receveur humain et les applications extracorporelles* »[188]. Ainsi, ceci confirme que l'utilisation des cellules dans une finalité thérapeutique suppose une action sur le corps humain. L'usage des cellules dans une finalité thérapeutique induit alors que leur administration chez l'Homme doit répondre à un haut niveau de sécurité.

---

[186] Peuvent assurer la préparation, la conservation, la distribution et la cession, à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, des tissus et de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire, les établissements et les organismes autorisés à cet effet, après avis de l'Agence de la biomédecine, par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé qui s'assure du respect des dispositions du titre Ier du présent livre.

[187] Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, JOUE L102/48, 7 avril 2004

[188] Directive 2004/23/CE, Op. Cit., article 3 « Définitions », l)

Il faut souligner que le législateur a permis de changer de finalité. Ce changement de finalité semble tout à fait justifié. Les échantillons peuvent faire l'objet d'une « requalification » car l'utilisation souhaitée est tout autre que celle initialement prévue. Cette « requalification » peut permettre de réutiliser les échantillons pour les besoins d'une recherche, de passer d'une finalité de soin à une finalité de recherche ou une autre.

Selon l'article L1211-2, alinéa 2 du CSP, l'utilisation d'éléments ou produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été pratiqué ce prélèvement et à la condition qu'elle en soit informée sauf si cette personne ne peut être retrouvée ou que le comité consultatif de protection des personnes n'estime pas cette information nécessaire. Ce changement de finalité est strictement encadré.

Premièrement, la nature de la cellule est importante dans ce cadre car le changement de finalité n'est pas permis pour l'ensemble des cellules évoquées jusqu'à présent. En effet, l'article L1211-2 du CSP prévoit que « *ces dérogations ne sont pas admises lorsque les éléments initialement prélevés consistent en des tissus ou cellules germinaux* ». En effet, dans ce cas, « *toute utilisation pour une fin autre que celle du prélèvement initial est interdite en cas de décès de l'intéressé* ».

Deuxièmement, le consentement initial prévoit un périmètre strict d'application et détermine les possibilités offertes pour les scientifiques. Ainsi une utilisation hors de ce périmètre nécessite un changement de finalité.

Dès lors, lorsque le prélèvement a eu lieu pour une finalité de recherche et les cellules obtenues dans le cadre de la recherche impliquant la personne humaine, il ne s'agit pas véritablement d'un changement de finalité. L'acte passera de la catégorie des recherches interventionnelles à la catégorie des recherches non-interventionnelles à la condition d'en informer le donneur.

De plus, dans le cadre du soin, les cellules prélevées à l'occasion d'une intervention chirurgicale pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée (à l'exception des cellules du sang de cordon et du sang placentaire et des cellules de cordon et du placenta) peuvent être utilisées à des fins thérapeutiques ou scientifiques sauf opposition exprimée par la personne après qu'elle ait été informée des finalités de cette utilisation. Dans ce cas, ces prélèvements sont exclus de la qualification des recherches intervenant sur la personne humaine selon l'arrêté du 12 avril 2018[189].

[189] Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L1121-1 du Code de la santé publique : « *Sont exclus les prélèvements exclusivement effectués dans le cadre du soin et relevant des articles L. 1211-2, L. 1131-1- 1 et L. 1245-2 du code de la santé publiqu*e »

Les éléments peuvent ainsi être utilisés à une autre fin que celle à l'origine prévue. Néanmoins, l'article prévoyant ce changement de finalité ne prévoit que la finalité thérapeutique ou la finalité scientifique dont chacune répond à un régime juridique spécifique.

## CONCLUSION :

Force est de constater que la qualification juridique de la cellule est difficilement appréciable au regard de l'avancée grandissante des connaissances scientifiques. C'est ainsi que le législateur n'a pas souhaité définir expressément la cellule mais l'appréhender en fonction des enjeux que son utilisation représente. En effet, son utilisation peut amener à de nombreuses dérives telles que l'eugénisme et pose alors des enjeux éthiques. Toutefois, cette utilisation pose des enjeux juridiques car cette utilisation semble nécessaire afin de faire progresser la science. De plus, la cellule possède un tel potentiel thérapeutique qu'il serait dommage de priver les patients atteints de maladies jusqu'alors incurables de traitements prometteurs. Suite à ces enjeux éthiques et juridiques, la cellule bénéficie d'une protection établie au titre des droits fondamentaux.

## CHAPITRE 2 : L'affirmation des principes de protection

Le prélèvement des cellules humaines et leur utilisation ultérieure relèvent du droit de la bioéthique qui s'inscrit dans un rapport étroit avec les droits fondamentaux[190]. Ce système juridique se fonde notamment sur des principes dont certains occupent une place particulière. Il s'agit des principes de dignité, de liberté et d'égalité. Ils sont qualifiés de principes essentiels ou encore de principes matriciels[191] car ils engendrent l'application d'autres droits. Ces principes sont directement liés à l'Homme, à son caractère humain et trouvent une place fondamentale dans les enjeux de l'utilisation du corps humain dans la recherche et la thérapie. En effet, ces principes constituent le socle de protection du corps humain, de ses éléments et de ses produits et de la personne. Ces principes interagissent entre eux. A ce titre, la dignité de la personne humaine suppose que la personne soit libre mais également que chacun soit égal. Néanmoins, ces principes sont également susceptibles de s'affronter car la liberté d'une personne peut être amoindrie afin de protéger les intérêts d'autrui. Le principe de dignité semble alors indérogeable contrairement au principe de liberté[192] comme le précise la décision rendue par le Conseil constitutionnel en 1994[193] à propos des lois de bioéthiques. Néanmoins, le Conseil constitutionnel est revenu sur ce caractère dans le cadre de sa décision relative à l'interruption volontaire de grossesse[194]. Il a accepté que le principe de dignité de la personne humaine soit limité au nom de la liberté de la personne. Cette considération parait affaiblir la portée reconnue à ce principe. De plus, cette portée du principe de dignité semble évolutive en fonction des avancées des connaissances scientifiques. Il s'agit alors dans ce chapitre de savoir comment s'organise l'application de ces trois principes matriciels dans le cadre de l'éventuelle utilisation des cellules humaines ?

Il est indéniable que ces principes protègent le corps humain et la personne. Les principes de dignité, de liberté et d'égalité entrainent l'application d'autres principes protecteurs venant leur donner de la substance et garantissant leur application (SECTION 1). Néanmoins, ces principes

---

[190] A. LAUDE, B. MATHIEU, D. TABUTEAU, Droit de la santé, 3ème édition mise à jour, 2012, p.571

[191] B. MATHIEU, Pour une reconnaissance de principes matriciels en matière de protection constitutionnelle des droits de l'homme, Recueil Dalloz, Dalloz, 1995

[192] A. LAUDE, B. MATHIEU, D. TABUTEAU, Droit de la santé, Op Cit., p.571

[193] Décision n° 94-343/344 DC du 27 juillet 1994, Loi relative au respect du corps humain et loi 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, 1994

[194] Décision n° 2001-446 DC du 27 juin 2001, Loi relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception, 2001

justifient également l'utilisation des cellules tout en limitant les manipulations de ces dernières (SECTION 2).

## SECTION 1 : L'affirmation de principes de protection du corps humain applicables aux cellules

Dans la réglementation des pratiques biomédicales, les principes de dignité et de liberté ont un lien très étroit. Le Conseil constitutionnel dans sa décision de 1994 a placé le principe de liberté parmi les trois principes de la bioéthique après le droit à la dignité mais avant les droits de la famille et de l'individu à leur développement. Il s'agit de savoir quelle est la place accordée au principe de dignité face à l'accès permis au corps et à ses composants (PARAGRAPHE 1). Par la suite, si les manipulations sur les cellules sont autorisées, il faut apprécier la liberté individuelle de la personne. Ceci se fera grâce à l'analyse du recueil du consentement. Ce recueil est une condition indispensable pour pouvoir prélever et utiliser les cellules afin de respecter la dignité de la personne. (PARAGRAPHE 2).

### PARAGRAPHE 1 : La protection accordée au corps par le principe de dignité

La place accordée au principe de dignité est importante (A). Ce principe se décline en d'autres principes garantissant son application et permettant de protéger le corps humain mais également de l'utiliser (B).

#### A. La consécration du principe de dignité

Le principe de dignité est largement reconnu et il convient de s'intéresser à la manière dont il est consacré, premièrement à l'échelle internationale et européenne (1), deuxièmement, en France (2).

*1. La référence au principe de dignité à l'échelle internationale et européenne*

Au niveau international, de nombreux textes y font expressément référence. Ainsi, les textes adoptés par l'Unesco[195] à l'image de la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits

[195] L'Organisation des Nations Unies pour l'Education, la Science et la Culture

de l'Homme adoptée le 11 novembre 1997 qui mentionne quinze fois le terme dignité, la Déclaration internationale sur les données génétiques humaines adoptée le 16 octobre 2003 ou encore la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme adoptée le 19 octobre 2005 apportent chacune une référence à ce principe et insistent sur son respect. Par exemple, la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme précise que « *La dignité humaine, les droits de l'homme et les libertés fondamentales doivent être pleinement respectés* »[196].

A l'échelle européenne, la référence au principe de dignité se fait de manière différente. La Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne[197] proclamée le 7 décembre 2000 consacre ainsi la dignité humaine de manière générale et insiste sur son caractère inviolable. Ce principe y figure dans le premier chapitre sous l'intitulé « *dignité* ». Il est également consacré jurisprudentiellement dans un arrêt du 9 octobre 2001 par la Cour de justice des Communautés européennes qui apprécie dans cette décision la conventionnalité de la directive sur la protection juridique des inventions biotechnologiques car elle concerne les éléments du corps humain. La Cour énonce qu'« *Il appartient à la Cour, dans son contrôle de la conformité des actes des institutions aux principes généraux du droit communautaire, de veiller au respect du droit fondamental à la dignité humaine et à l'intégrité de la personne.*»[198] La Cour a eu l'occasion de confirmer cette décision en 2004 dans laquelle elle évoque le principe général du respect de la dignité humaine en déclarant que « *l'ordre juridique communautaire tend indéniablement à assurer le respect de la dignité humaine en tant que principe général du droit* »[199]. Au niveau du Conseil de l'Europe, le concept de dignité n'est pas consacré expressément par la Convention européenne des droits de l'Homme de 1950 contrairement aux textes internationaux mentionnés précédemment. Le principe de dignité semble être un objectif de la Convention car les articles de cet instrument découlent clairement du respect du principe de dignité[200]. Ainsi, la Cour a pu considérer[201] que ce principe était explicitement exprimé par la protection de la vie figurant à l'article 2. De même, dans une décision de 1995, la Cour se réfère aux « *objectifs fondamentaux de la Convention dont l'essence même est le respect de la dignité et de la liberté humaine.* »[202] De plus, l'adoption de la Convention pour la protection des

---

196 Unesco, Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme, 19 octobre 2005, article 3 al. 1

197 Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne, JOCE C364, 18 décembre 2000

198 CJCE, Royaume des Pays-Bas c/ Parlement et Conseil de l'Union européenne, Affaire C-377/98, 9 octobre 2001

199 CJCE, Omega Spielhallen - und Automatenaufstellungs-GmbH c/ Oberbürgermeisterin der Bundesstadt Bonn, Affaire n° C-36/02, 14 octobre 2004, point 34

200 P. DE MONTALIVET, La dignité de la personne humaine, Dans l'influence du droit européen sur les catégories du droit public, Paris, Dalloz, Collection Thèmes et commentaires, 2010, p. 501-515

201 CEDH, C. GOODWIN c/ Royaume-Uni, requête n° 28957/95, 11 juillet 2002

202 CEDH, CR c/ Royaume-Uni, Requête n° 20190/92, 22 novembre 1995, Paragraphe 42

Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine[203] dite Convention d'Oviedo par le Conseil de l'Europe montre clairement l'intérêt porté au principe de dignité par l'intégration de ce principe dans son intitulé.

Néanmoins, l'ensemble de ces textes n'a qu'une portée déclaratoire et n'a pas de force juridique contraignante à l'exception de la Convention d'Oviedo. Alors, il semble judicieux d'ajouter à l'ensemble de ces références internationales et européennes, les mentions de ce principe dans les constitutions des Etats. Ainsi, l'article 3 de la Constitution Italienne fait clairement référence à ce principe en disposant que « *Tous les citoyens ont une même dignité sociale et sont égaux devant la loi, sans distinction de sexe, de race, de langue, de religion, d'opinions politiques, de conditions personnelles et sociales* »[204].

Avant de s'attarder sur la traduction française du principe de dignité, il faut souligner que ce principe n'est pas précisément défini et sa portée reste relativement floue. Cette absence de précision peut apparaitre paradoxale car ce principe de dignité est largement reconnu. Cette appréhension peut néanmoins s'expliquer par la volonté de ne pas restreindre les potentielles avancées scientifiques.

*2. L'inscription française du principe de dignité*

Le principe de dignité est tout d'abord consacré de manière générale par la Constitution. Il est inscrit dans le préambule de la Constitution de 1946 auquel renvoie le préambule de la Constitution de 1958. A la différence d'autres Constitutions étrangères telles que la Constitution espagnole du 27 décembre 1978[205], la dignité de la personne humaine n'est alors pas consacrée explicitement par la Constitution du 4 octobre 1958 malgré des propositions afin de créer un droit de chacun à la dignité[206]. D'ailleurs, ce fut une proposition renouvelée par le Président de la République dans sa

---

[203] Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, Conseil de l'Europe, Série des traités européens n° 164, Oviedo, 1997 ; Adoptée en 1996, et ouverte à la signature le 4 avril 1997, la France l'a ratifiée le 13 décembre 2011

[204] Constitution Italienne Article 3, al. 1, 1947

[205] Constitution Espagnole, article 10 « *La dignité de la personne, les droits inviolables qui lui sont inhérents, le libre développement de la personnalité, le respect de la loi et des droits d'autrui constituent le fondement de l'ordre politique et de la paix sociale.* », 1978

[206] Proposition pour une révision de la Constitution, Comité consultatif pour une révision de la Constitution, présidé par le doyen G. VEDEL, Rapport au Président de la République, 15 février 1993, article 68

lettre de mission du 9 avril 2008 relatif au comité de réflexion sur le Préambule de la Constitution présidé par Madame Simone Veil[207].

Ce principe est également consacré spécifiquement dans le Code civil. Pour la première fois, en France le principe de dignité a été inscrit dans le Code civil (article 16) en 1994 à l'occasion du vote des lois de bioéthique[208]. Les articles 16 et suivants du Code civil instaurent un statut du corps humain étant partie intégrante du principe constitutionnel de sauvegarde de la dignité humaine. Selon l'article 16, la primauté de la personne est fondée sur la reconnaissance de sa dignité et la dignité implique le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie. A l'occasion de l'examen des lois n°94-653 relative au respect du corps humain et n°94-654 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, le Conseil constitutionnel a énoncé pour la première fois que « *la sauvegarde de la dignité de la personne humaine contre toute forme d'asservissement et de dégradation est un principe à valeur constitutionnelle* »[209].

Il faut dorénavant s'intéresser à son interprétation générale. L'interprétation retenue par le Conseil constitutionnel du principe de dignité implique que la personne humaine ne soit pas traitée comme un objet et à une fin qui lui est étrangère. Autrement dit, l'application de ce principe assure que la personne humaine ne soit pas considérée à un niveau inférieur et qu'elle soit asservie. La dignité n'est alors conditionnée que par l'humanité de l'être qu'elle protège et aucune autre considération tenant à la race, la religion ou les croyances ne peut conditionner la reconnaissance de cette dignité[210]. En ce sens, le principe de dignité s'impose comme un droit objectif c'est-à-dire une obligation que chacun doit respecter et constitue le fondement des droits de la personne humaine.

---

[207] Décret n° 2008-328 du 9 avril 2008 portant création d'un comité de réflexion sur le Préambule de la Constitution, JORF n° 0085 du 10 avril 2008, article 1 : « *Il est créé un comité de réflexion sur le Préambule de la Constitution. Il est chargé, conformément à ce qu'expose la lettre annexée au présent décret, d'étudier si et dans quelle mesure les droits fondamentaux reconnus par la Constitution doivent être complétés par des principes nouveaux. Il proposera, le cas échéant, un texte correspondant à ses préconisations.* » ; la lettre du Président de la République figure en annexe et date du 9 avril 2008

[208] Il s'agit de trois lois :

La loi n° 94-548 du 1er 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.

[209] Décision n° 94-343/344 DC du 27 juillet 1994, Loi relative au respect du corps humain et loi 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

[210] Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946, alinéa 1, « *Au lendemain de la victoire remportée par les peuples libres sur les régimes qui ont tenté d'asservir et de dégrader la personne humaine, le peuple français proclame à nouveau que tout être humain, sans distinction de race, de religion, ni de croyance, possède des droits inaliénables et sacrés.* »

**B. La déclinaison du principe de dignité**

Pour le Conseil constitutionnel[211], ce principe de dignité doit ordonner le droit des activités biomédicales avec le principe de liberté. L'encadrement législatif de ces activités doit être pris en considération de ces principes de dignité et de liberté. L'objectif est alors d'organiser un régime d'accès aux éléments du corps humain tout en préservant la personne de toute dégradation ou asservissement de son corps. De ce fait, nous verrons que le principe de dignité est un principe matriciel (1) mais également indérogeable (2).

*1. Le principe de dignité, un principe matriciel*

En droit français, le cadre juridique repose sur des dispositions législatives introduites par les trois lois de bioéthique de juillet 1994, révisées par la loi du 6 août 2004[212] et la loi du 7 juillet 2011[213]. Cette dernière loi de bioéthique est actuellement en cours de révision[214]. Ces lois de bioéthique sont enracinées dans le Code civil, le Code pénal et le Code de la santé publique. Plusieurs principes viennent donner de la substance au principe de dignité étant alors qualifié de principe matriciel. En effet, le principe de dignité génère un ensemble de principes dérivés posés par le législateur en 1994.

Parmi les principes reconnus comme garanties du principe de dignité humaine, le principe de primauté et le principe du respect de l'être humain dès le commencement de la vie ont été affirmés. Ils sont garantis par l'article 16 du Code civil disposant que « *la loi assure la primauté de la personne, interdit toute atteinte à la dignité de celle-ci et garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie* »[215]. Le principe de primauté de la personne est également affirmé par la Convention d'Oviedo disposant que « *l'intérêt et le bien-être de l'être humain doivent prévaloir sur le seul intérêt de la société et de la science* »[216]. De plus, le principe de non-patrimonialité[217] du

---

[211] Décision n° 94-343/344 DC du 27 juillet 1994, Op. Cit.

[212] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, JORF n°182 du 7 août 2004

[213] Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, JORF n° 0157 du 8 juillet 2011

[214] La loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique prévoit une révision de la loi par le Parlement dans un délai maximal de sept ans précédé de l'organisation d'états généraux qui se sont déroulés en 2018

[215] Article 16 du Code civil

[216] Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, Conseil de l'Europe, Op. Cit., article 2

[217] Article 16-5 du Code civil, « *Les conventions ayant pour effet de conférer une valeur patrimoniale au corps humain, à ses éléments ou à ses produits sont nulles*. »

corps humain a également été proclamé. Le législateur a consacré le principe de *res extra commercium* selon lequel les matériels biologiques humains doivent rester hors du commerce juridique. De ce fait, le CCNE a pu affirmer que « *Dire que le corps humain est hors commerce ou encore hors marché, c'est formuler deux propositions complémentaires : d'une part, le corps de l'homme, ou l'un de ses éléments ne peuvent être l'objet d'un contrat, d'autre part, il ne peut être négocié par quiconque* »[218]. La Convention d'Oviedo dispose que « *Le corps humain et ses parties ne doivent pas être, en tant que tels, source de profit* ». L'emploi du « *en tant que tels* » signifie bien qu'au départ les cellules ne peuvent être source de profit et sont ainsi protégées. Enfin, les principes de l'inviolabilité du corps humain[219], de l'intégrité du corps humain[220] et de l'intégrité de l'espèce humaine[221] ont également été affirmés. De ce fait, le corps ne peut subir aucune atteinte à son intégrité. De plus, le principe d'intégrité de l'espèce humaine est à rattacher avec le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie. En ce sens, depuis la loi du 6 août 2004, le clonage reproductif est interdit. L'article 16-4 du Code civil dispose que « *toute intervention ayant pour but de faire naitre un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante ou décédée* »[222] est interdite. Egalement, le clonage thérapeutique est interdit. Autrement dit, le législateur a souhaité éviter les dérives d'eugénisme. Il s'agit dorénavant de s'interroger quant à la portée de ces principes compte tenu de l'utilisation des cellules humaines.

*2. La portée de ces principes face à l'utilisation des cellules*

Le caractère absolu du principe de dignité est largement reconnu au travers des droits et principes contribuant à l'application de ce dernier et visant à la protection du corps humain. Des lois sont intervenues par la suite venant préciser la portée de ces principes à l'image de la loi du 4 mars 2002[223] dites « *Loi Kouchner* » proclamant le droit fondamental à la protection de la santé[224]. En ce sens, il peut être évoqué que le principe de dignité a été utilisé par le juge constitutionnel afin de fonder des droits « sociaux ». En effet, le principe de dignité ne peut être étranger à la protection de

---

[218] CCNE, Avis sur la non-commercialisation du corps humain, Avis n°21, 1990

[219] Article 16-1 du Code civil, «*(...)Le corps humain est inviolable.(...)* »

[220] Article 16-3 du Code civil, « *Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui.* »

[221] Article 16-4 du Code civil, « *Nul ne peut porter atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine. (...)* »

[222] Article 16-4 al. 3 du Code civil

[223] Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

[224] *Ibid*, article 3

ces droits et ainsi du droit à la santé recouvrant la protection de la santé[225]. Comme mentionné ci-dessus, le principe de dignité a trait à la protection de l'homme, à son essence même. En ce sens, une décision rendue par la Cour constitutionnelle italienne apparait intéressante. Il s'agissait en l'espèce d'une personne étant dans un état de nécessité thérapeutique impérieuse et ne disposant d'aucune alternative. Sa survie est alors en jeu, un traitement est disponible. Le droit à la santé exige que le patient ne puisse se voir refuser ce traitement suite à ses ressources financières. Il y a ainsi un lien entre le droit à la santé et le droit à la dignité. Dans cette étude, il apparaitra intéressant de se pencher sur l'accès aux thérapies cellulaires dans le cadre de cette protection de la santé. En effet, la loi du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie[226] dispose que « *Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir, sur l'ensemble du territoire, les traitements et les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire et le meilleur apaisement possible de la souffrance au regard des connaissances médicales avérées.*» Ceci contribuerait à faciliter l'accès des patients aux thérapies cellulaires[227]. De plus, la loi du 22 avril 2005 sur la fin de vie[228] contribue également à délimiter la portée de ces principes en permettant aux patients de décider de se « laisser mourir » dans le respect de la dignité. Egalement, la loi du 6 août 2013 tendant à modifier la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique[229] prévoit de passer d'un régime d'interdiction de la recherche sur l'embryon avec dérogation à une autorisation encadrée pouvant laisser paraitre « *une présomption de disponibilité de l'embryon humain pour la recherche* »[230]. Le Conseil constitutionnel a jugé toutefois que les dispositions prévues ne méconnaissaient pas le principe de sauvegarde de la dignité de la personne humaine[231].

Enfin, la loi du 26 janvier 2016[232] constitue une belle illustration de la dualité entre le principe de dignité et le principe de liberté puisque cette loi supprime le délai de réflexion de sept jours entre la

---

[225] B. MATHIEU, La protection du droit à la santé par le juge constitutionnel - A propos et à partir de la décision de la Cour constitutionnelle italienne n°185 du 20 mai 1998, Cahiers du Conseil constitutionnel, n°6, Second semestre 1998

[226] Loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie, JORF n° 0028 du 3 février 2016

[227] Partie 2, Titre 2, Chapitre 2, Section 2, Paragraphe 2

[228] Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie, JORF n° 95 du 23 avril 2005

[229] Loi du 6 août 2013 tendant à modifier la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, JORF n° 0182 du 7 août 2013

[230] B. MATHIEU, Recherche sur l'embryon : une jurisprudence en demi-teinte, JCP, 2013, p.1560

[231] CONSEIL CONSTITUTIONNEL, Décision n°2013-674 DC du 1er août 2013, Loi tendant à modifier la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires

[232] Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, JORF n° 0022 du 27 janvier 2016

demande d'interruption de la grossesse et la confirmation écrite de la demande. Le Conseil constitutionnel a affirmé que l'équilibre entre le principe de dignité de la personne humaine et la liberté de la femme n'est pas remis en cause par l'abandon de ce délai[233]. De plus, cette loi réaffirme le principe du consentement présumé au don d'organes et de tissus, et précise les modalités de refus du prélèvement. De ce fait, cette loi précise la portée du principe d'intégrité du corps humain car il est possible d'y déroger sous certaines conditions[234].

Ces droits et principes sont alors contrebalancés avec d'autres droits fondamentaux issus également du respect du principe de dignité comme l'a mentionné d'ailleurs le Conseil Constitutionnel.

Le Conseil constitutionnel lors du contrôle de la loi relative au respect du corps humain du 27 juillet 1994 a décrit ce qu'il fallait entendre par le principe de dignité dans le contexte de la santé et utilisa comme visa les articles 1, 2 et 4 de la Déclaration des droits de l'Homme de 1789. Ces articles visent respectivement l'égalité en droit, le caractère naturel et imprescriptible de la liberté et la liberté comme le pouvoir de faire tout ce qui ne nuit pas à autrui. Alors la dignité de la personne humaine est imprescriptible et la limite à la liberté est ce qui ne nuit pas à l'humanité d'autrui. La liberté individuelle s'envisage à la lumière de la dignité comme le devoir de chacun à respecter un certain conformisme à la nature humaine.

Parmi ces libertés, il faut s'intéresser tout particulièrement à la liberté de la recherche. La liberté de la recherche est un principe à valeur constitutionnelle reconnu par la décision 94-345 DC[235]. Cette décision a été prise suite aux enjeux que représente la recherche scientifique. En 1994, la recherche scientifique représente de nombreux défis et de nombreuses craintes pouvant menacer l'humanité[236]. Cette reconnaissance constitutionnelle permet alors de protéger l'humain contre les dérives de possibles développements scientifiques. C'est ainsi que la liberté de la recherche est notamment reconnue dans des textes relatifs aux droits fondamentaux. En France, la liberté de la recherche peut être appréciée au titre de l'article 4 de la Déclaration de 1789 disposant que la « *liberté consiste à faire tout ce qui ne nuit pas à autrui* ». La liberté de la recherche peut être appréhendée alors comme une liberté d'accès à la connaissance. Ceci figure également à l'échelle internationale dans la Déclaration universelle des droits de l'Homme en son article 27 proclamant le

---

233 CONSEIL CONSTITUTIONNEL, Décision n° 2015-727 DC, 21 janvier 2016

234 Voir Infra Paragraphe 2, B, 1.

235 Décision n° 94-345 DC du 29 juillet 1994, Considérant 22 : « *Considérant que les dispositions précitées de l'article 11 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen impliquent que soit garantie la liberté d'expression et de communication dans l'enseignement et la recherche ; que toutefois cette liberté doit être conciliée avec les autres droits et principes à valeur constitutionnelle.* »

236 Partie 1, Titre 1, Chapitre 1, Section 1, Paragraphe 1

droit de toute personne de participer au progrès scientifique[237]. Ce droit peut être compris comme le droit de participer à la réalisation du progrès scientifique mais également comme le droit de bénéficier des résultats de ce progrès[238]. C'est ainsi que dans notre domaine, ceci légitime la recherche sur les cellules. Si cette liberté bénéficie d'un socle de dispositions nationales et internationales en sa faveur, elle doit cependant être conciliée avec d'autres droits et libertés. Cette liberté voit, de ce fait, sa portée limitée au travers du principe de dignité premièrement. Deuxièmement, cette liberté est limitée par un encadrement de l'activité de la recherche.

Ceci s'affirme également à l'échelle européenne. La Charte des droits fondamentaux[239] revêt, en application du Traité de Lisbonne, une force juridique équivalente à celle des Traités de l'Union européenne dans la limite du champ d'application des compétence de l'Union[240]. Elle prévoit que « *la dignité humaine est inviolable, elle doit être respectée et protégée* »[241]. De plus, elle prévoit dans son titre 1 intitulé « dignité » , le droit à la vie[242] et que dans le cadre de la médecine et de la biologie des pratiques sont permises mais doivent respecter plusieurs modalités. En effet, il est précisé dans son article 3 que « *le consentement libre et éclairé* » doit être respecté, que les pratiques eugéniques sont interdites. Il est également interdit de faire du corps humain et de ses parties une source de profit. Enfin, la charte précise que le clonage reproductif des êtres humains est interdit[243].

Enfin à l'échelle internationale, la convention d'Oviedo du Conseil de l'Europe, ratifiée par la France en 2011, énumère dans son préambule l'ensemble des conventions et déclarations internationales relatives à la promotion des droits fondamentaux de la personne humaine. Son article 1 proclame l'objectif de protection de « *l'être humain dans sa dignité et son identité* » et la garantie du « *respect de son intégrité et de ses autres droits et libertés fondamentales* »[244] compte

---

[237] Déclaration universelle des droits de l'homme, adoptée le 10 décembre 1948, à Paris, par l'Organisation des Nations Unies, article 27 al 1 : « *Toute personne a le droit de prendre part librement à la vie culturelle de la communauté, de jouir des arts et de participer au progrès scientifique et aux bienfaits qui en résultent.* »

[238] A. LAUDE, B. MATHIEU, D. TABUTEAU, Droit de la santé, Op. Cit., p. 586

[239] Charte des droits fondamentaux, Journal Officiel des Communautés européennes C364, Op. Cit.

[240] Traité de Lisbonne, signé le 13 décembre 2007 à Lisbonne, entré en vigueur en 2009, article 6, « *l'Union reconnaît les droits, les libertés et les principes énoncés dans la Charte des droits fondamentaux (...) laquelle a la même valeur juridique que les traités*. »

[241] Charte des droits fondamentaux, Journal Officiel des Communautés européennes C364, Op. Cit., article 1

[242] *Ibid*, article 2

[243] *Ibid*, article 3

[244] Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, Conseil de l'Europe, Op. Cit., article 1

tenu des applications de la biologie et de la médecine. La Convention d'Oviedo reconnaît la « *valeur essentielle à maintenir* » du principe de dignité. Ce principe de dignité constitue le « *fondement de la plupart des valeurs défendues par la convention* ». Parmi ces valeurs défendues, il y a notamment la liberté de la recherche scientifique sous réserve du respect des stipulations de la convention, la protection des personnes se prêtant à une recherche (articles 16 et 17), le recueil du consentement des personnes à une intervention dans le domaine de la santé, l'interdiction de la constitution d'embryons humains aux fins de recherche (article 18), les conditions selon lesquelles des organes ou tissus peuvent être prélevés sur un donneur vivant (article 19 et 20), l'interdiction de faire du corps humain une source de profit (article 21). Cette Convention est assortie de protocoles, dont aucun n'a été ratifié par la France mais ont été signés le protocole relatif à l'interdiction de clonage[245], à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine[246] et aux tests génétiques[247]. La France n'a pas signé le protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale, ouvert à la signature en 2005.

Selon l'ensemble de ces textes nationaux, européens et internationaux, le principe de dignité garantit alors tout à la fois la protection du corps humain et son utilisation. A ce titre, l'atteinte à l'intégrité corporelle est alors possible sous réserve de deux conditions cumulatives. D'une part, l'atteinte est possible en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui, d'autre part, il faut recueillir le consentement de la personne, selon l'article 16-3 du Code civil. Le recueil du consentement apparaît ainsi primordial.

## PARAGRAPHE 2 : La légitimité de l'atteinte au corps par le consentement

La dignité est dans l'exercice même de la liberté personnelle qui est ancrée dans l'article 4 de la Déclaration des droits de l'Homme et du Citoyen de 1789[248]. Dans cet exercice, il s'agit de préserver la part de vie privée et donc d'autonomie de l'individu dans ses choix. Cette autonomie suppose nécessairement la possibilité d'exprimer un consentement personnel à la lumière du

---

[245] Protocole additionnel à la Convention de sauvegarde des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, portant interdiction du clonage d'êtres humains, ouvert à la signature le 12 janvier 1998, la France l'a signé ce même jour, mais n'est pas ratifiée

[246] Protocole additionnel à la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine, ouvert à la signature le 24 janvier 2002, la France l'a signé le 13 décembre 2011

[247] Protocole additionnel à la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales, ouvert à la signature le 27 novembre 2008, la France l'a signé le 13 décembre 2011

[248] Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen, article 4 : « *La liberté consiste à pouvoir faire tout ce qui ne nuit pas à autrui : ainsi, l'exercice des droits naturels de chaque homme n'a de bornes que celles qui assurent aux autres membres de la société la jouissance de ces mêmes droits. Ces bornes ne peuvent être déterminées que par la loi.* »

principe de dignité. En France, afin que le recueil de ce consentement au don de cellules soit juridiquement valable, plusieurs conditions doivent être respecter. Néanmoins, ce consentement est appréhendé de différentes manières selon les Etats. La première approche à l'image de la législation anglo-saxonne, consiste à prendre en compte la volonté de chacun[249]. L'autre approche est objective et constitue une prolongation du principe d'indisponibilité comme c'est le cas en France. La portée de la liberté de l'individu se trouve alors limitée. En effet, la part d'humanité propre à chaque individu revêt une dimension universelle lui interdisant de traiter son corps comme un objet en le monnayant même s'il y consent. Ainsi, le recueil du consentement est strictement encadré (A) afin de limiter l'atteinte à l'intégrité du corps humain. De plus, ce consentement semble devoir s'adapter à l'évolution des connaissances scientifiques et aux besoins en cellules pour la recherche (B).

### A. Le recueil encadré du consentement

L'encadrement du consentement dans le cadre de la bioéthique est établi par le Code civil à l'article 16-1 qui dispose qu'un individu ne peut être contraint de subir une atteinte à son corps. Les atteintes au corps sont acceptées mais limitées[250]. Le Code civil et le Code de la santé publique démontrent largement l'importance du recueil du consentement. Seule l'urgence thérapeutique permet de s'en passer notamment lorsque l'état de santé de l'intéressé ne lui permet pas de donner son consentement. La jurisprudence l'a intégré en droit positif au travers de l'arrêt « *Teyssier* » du 28 janvier 1942[251]. Il fut par la suite inséré dans plusieurs lois particulières. Finalement, il sera consacré à l'article 16-3 du Code civil dans sa portée générale et appliqué spécifiquement au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain dans le Code de la santé publique à l'article L1211-1 de par l'adoption de la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994[252]. La consécration jurisprudentielle et législative du recueil du consentement témoigne de sa nécessité (1). Ce recueil du consentement a été adapté en fonction de plusieurs paramètres (2).

---

[249] A titre d'illustration, la décision de la CEDH suivante met en lumière cette approche du consentement : CEDH, KA et AD c/ Belgique, 2005

[250] Partie 1, Titre 1, Chapitre 1, Section 2, Paragraphe 2, B

[251] Cour de cassation, arrêt Teyssier rendu le 28 janvier 1942 par la chambre des requêtes, Gazette du Palais, n°1, 1942, p. 177

[252] 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, Op. Cit.

*1. La nécessité du recueil du consentement*

La nécessité du recueil du consentement est largement reconnue par la doctrine. Dans son précis portant sur l'éthique médicale et la bioéthique, Didier Sicard souligne qu' « *il n'y aurait pas d'éthique médicale au sens concret du terme sans le pilier central du « consentement »* »[253]. En effet, le recueil de ce consentement permet le juste équilibre entre le respect de l'autonomie de la personne et le principe de bienveillance. Son respect est au coeur même du respect de la dignité comme l'affirme le Comité international de bioéthique dans ses recommandations sur le consentement[254]. Selon le Comité international de bioéthique, le consentement éclairé est, « *l'un des principes de base de la bioéthique parce qu'il est étroitement lié au principe d'autonomie et parce qu'il reflète l'affirmation des droits de l'homme et de la dignité, qui sont des valeurs fondamentales des sociétés démocratiques* ». En effet, son recueil permet à la personne de contrôler le don de ses cellules et les utilisations qui en sont faites. Ainsi, le consentement est à la base du principe d'inviolabilité du corps humain car les atteintes au corps ne peuvent être que consenties sauf en cas d'urgence thérapeutique. Afin d'être juridiquement valable, le recueil du consentement doit respecter trois critères. La personne doit avoir la capacité légale de consentir, elle doit avoir été informée de la nature et de la finalité du don. Enfin, le consentement doit être un acte volontaire, il doit être dépourvu d'incitation et de pression, c'est-à-dire qu'il doit être « *libre et éclairé* »[255]. Le Code de la santé publique prévoit que le prélèvement d'éléments du corps humain et de ses produits ne peut être pratiqué sans le consentement préalable du donneur ; consentement qui est révocable à tout moment[256]. Ce recueil présente plusieurs caractéristiques.

*2. Les caractéristiques du recueil du consentement*

Le recueil du consentement ne sera pas le même et n'aura pas les mêmes caractéristiques en fonction de la personne, de la nature des cellules prélevées, des conséquences de ce don et des finalités envisagées. En fonction de la nature du prélèvement et de ses conséquences pour le donneur, le consentement pourra être renforcé[257]. Dans ce cadre, son recueil nécessitera plus de conditions ou il ne pourra être recueilli que dans des cas spécifiques. En effet, ce sera le cas s'il

---

253 D. SICARD, L'éthique médicale et la bioéthique, « Que sais-je ? », n°2422, 2009

254 UNESCO, Recommandations du Comité international de bioéthique (CIB) sur le consentement, Cinquième Session Du Comité Intergouvernemental De Bioéthique (CIGB), Paris, 19- 20 juillet 2007.

255 Articles L1111-4 et L1122-1 du Code de la santé publique

256 Article L1211-1 du Code de la santé publique

257 Article L1241-1 al 2 du Code de la santé publique

s'agit d'un prélèvement de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse ou du sang périphérique[258], de cellules issues du sang de cordon ou du sang placentaire et de cellules du cordon et du placenta[259] ou encore de tissus et cellules embryonnaires ou foetaux issus d'une interruption de grossesse[260]. Egalement, le consentement est renforcé voire exclu en fonction de la nature de l'élément prélevé et de la finalité de son utilisation. Il sera renforcé pour le don de gamètes et d'embryons. Il ne sera autorisé que dans le domaine thérapeutique en vue du traitement de l'infertilité dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation[261]. D'ailleurs, l'ajout d'un délai de réflexion permet de s'assurer de la validité du consentement[262]. Les recherches pourront être menées à partir d'embryons surnuméraires conçus dans le cadre d'une procréation médicalement assistée ne faisant plus l'objet d'un projet parental. Dans ce cadre, le consentement doit être confirmé à l'issu d'un délai de réflexion de trois mois et peut être révoqué sans motif par les deux membres du couple ou le membre du couple survivant tant que les recherches n'ont pas débuté. La recherche sur ces embryons est limitée à cinq ans et n'a que pour seul objectif la réalisation de progrès thérapeutiques.

L'intervention d'institutions vient donner de la substance à ce consentement en fonction du donneur et de la nature des cellules prélevées. En effet, elles s'assurent du respect de l'ensemble de ces critères avant d'effectuer le prélèvement. Ainsi, le CSP prévoit que le prélèvement de cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse ou du sang périphérique ne peut avoir lieu que sous les conditions vues précédemment et à condition que le donneur ait exprimé son consentement devant le président du tribunal judiciaire ou le magistrat désigné par lui afin qu'il s'assure que le consentement soit libre et éclairé. En cas d'urgence vitale, le consentement est recueilli par tout moyen par le Procureur de la République[263]. Egalement, l'article 1241-2 du CSP prévoit qu'aucun prélèvement de tissus ou de cellules ne peut être effectué sur une personne vivante mineure ou sur une personne vivante majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale. Néanmoins, l'article 1241-3 du CSP, prévoit à l'alinéa 2 qu'en l'absence d'autre solution thérapeutique, « *un prélèvement de cellules hématopoïétiques recueillies par prélèvement dans la moelle osseuse ou dans le sang périphérique peut être fait sur un mineur au bénéfice de son frère ou de sa soeur* ». A l'alinéa 3 de ce même article, cela est prévu pour d'autres membres de la famille comme un cousin

---

[258] Article L1241-1 al 3 du Code de la santé publique

[259] Article L1241-1 al 4 du Code de la santé publique

[260] Article L1241-5 al 1 du Code de la santé publique

[261] Article L1244-1 du Code de la santé publique

[262] D. SICARD, L'éthique médicale et la bioéthique, Op. Cit. : « *c'est la réflexion qui donne au consentement sa validité* ».

[263] L1241-1 al 3 du Code de la santé publique

germain, oncle, tante, neveu ou nièce. Ce consentement est exprimé devant le président du tribunal judiciaire[264]. L'autorisation d'effectuer le prélèvement est accordée par un comité d'experts qui s'assure, concernant le recueil du consentement, que le mineur « *a été informé du prélèvement envisagé en vue d'exprimer sa volonté s'il y est apte. En ce cas, le refus du mineur fait obstacle au prélèvement* »[265].

En parallèle de ces conditions, le législateur a prévu deux types de consentement n'emportant pas les mêmes conséquences qu'il convient d'étudier.

**B. La nécessité d'une adaptation du recueil du consentement à l'évolution des connaissances scientifiques**

Le législateur a prévu deux types de consentement très clair (1). Toutefois, ces catégories ne semblent pas adaptées aux usages prévus des cellules en recherche (2).

*1. L'établissement de deux catégories de consentement*

Le législateur a prévu deux types de consentement basés, sauf exception, sur le fait que la personne soit vivante ou décédée.

Chaque individu est présumé donneur depuis la loi Caillavet du 22 décembre 1976[266]. Ainsi, pour les personnes décédées dont le corps est protégé par le principe du respect du corps humain au-delà de la mort prévu par le Code civil[267], le consentement au don est alors présumé. Ceci peut soulever des problématiques éthiques. Ce type de consentement est basé sur le postulat que toute personne décédée est un donneur potentiel sauf dans les cas où elle a expressément stipulé le contraire lorsqu'elle était en vie. Ce type d'encadrement a le mérite d'augmenter la disponibilité d'organes, de tissus et de cellules.

Le consentement exprès requiert quant à lui, à la différence du consentement présumé, l'autorisation expresse du sujet ou après son décès, des membres de sa famille.

---

[264] L1241-3 al 3 du Code de la santé publique

[265] L1241-3 al 4 du Code de la santé publique

[266] Loi n° 76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes, Op. Cit.

[267] Article 16-1-1 du Code civil « *Le respect dû au corps humain ne cesse pas avec la mort (...).* »

Pour les donneurs vivants, la réglementation de droit commun du consentement de l'adulte capable s'applique. Néanmoins, l'autonomie du donneur vivant peut être compromise. C'est pourquoi une attention particulière est requise afin de garantir que le donneur soit informé des effets indésirables et des conséquences du don, que des pressions n'aient pas « vicié » le consentement libre du donneur et qu'il soit donné sans incitation. Concernant la forme, le principe est celui du consentement préalable et écrit du donneur, après information sur l'objet du prélèvement ou de la collecte, en vue d'un don aux fins admises par la loi de tissus ou de cellules (autres que les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse bénéficiant d'un régime particulier) ainsi que de leurs conséquences et des risques leur étant associés. La compréhension de ces règles a cependant été compliquée notamment quand il s'agit de l'application du consentement présumé pour des prélèvements post-mortem. C'est pourquoi, cette règle a sans cesse été rappelée dans les lois de bioéthique[268], et a été clarifiée dans la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016[269]. Cette loi réaffirme le principe fondamental du consentement présumé et prévoit la création d'un registre national des refus accessible en ligne afin de faire connaitre son refus au don. C'est un moyen de faire connaitre son opposition au prélèvement des composants du corps humain mais ce n'est pas le seul. Pour ce faire, un décret définissant les nouvelles modalités d'expression du refus de prélèvement post-mortem est entré en vigueur le 1er janvier 2017[270]. De plus, l'ABM a eu l'opportunité de rédiger des règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches, en concertation avec les professionnels et les associations[271].

Ces deux types de consentement sont dans la majeure partie des cas la règle à suivre et semblent manquer d'adaptation face à l'avancée des connaissances scientifiques.

*2. Une évolution nécessaire du consentement pour l'utilisation des cellules en recherche*

Il est des cas où le consentement peut être problématique concernant l'utilisation des cellules en recherche. En effet, la révocation du consentement prévue semble difficile car les études sur les lignées de cellules dépassent généralement les frontières nationales. Néanmoins, il a été prévu que le consentement peut être révoqué tant que les recherches n'ont pas débuté. Il peut apparaitre utile

---

[268] Notamment la loi de bioéthique de 2011 a renforcé le dispositif d'information sur le don d'organes et de tissus, mais la notion de consentement présumé est apparue trop peu connue dans la population lors des débats autour du renforcement de cette disposition par la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016

[269] Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, JORF n° 0022 du 27 janvier 2016

[270] Décret n° 2016-1118 du 11 août 2016 relatif aux modalités d'expression du refus de prélèvement d'organes après le décès, JORF n° 0189 du 14 août 2016

[271] Arrêté du 16 août 2016 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches en matière de prélèvement d'organes et de tissus, JORF n° 0197 du 25 août 2016

de revenir sur le commencement des recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires. Dans ce cadre, le consentement au don d'embryon est révocable tant que les recherches n'ont pas débuté. A quand est estimé ce début des recherches ? Les recherches débutent-elles quand l'embryon est prélevé ? Sachant que pour que les recherches commencent réellement, il faut que l'embryon soit prélevé et ensuite que les cellules le soient. Il apparaît logique de considérer le début des recherches à partir du prélèvement des cellules[272]. Néanmoins, la question du commencement des recherches n'a pas été réglée. Pour les cellules hématopoïétiques issues du sang de cordon et du sang placentaire et des cellules du cordon et du placenta, les termes sont plus précis puisque pour celles-ci le consentement est « *révocable à tout moment tant que le prélèvement n'est pas intervenu* »[273].

De plus, le consentement est prévu pour un certain périmètre d'action mais il est très souvent impossible de prévoir à l'avance toutes les utilisations possibles sur les cellules. C'est le cas pour le développement de cellules induites à la pluripotence (IPS). Cette caractéristique entraine des possibilités plus larges que ce que pouvait offrir la nature des cellules prélevées[274]. Le donneur ne semble donc pas pouvoir être informé de toutes les utilisations futures de ces cellules IPS.

Enfin, les avancées de la science et des technologies renouvellent la question de la conciliation entre les différents principes de protection du corps et réinterrogent le principe du consentement afin qu'il soit suffisamment éclairé[275]. La recherche sur les cellules entraine le recueil de données de masse entrainant de nombreux enjeux juridiques et éthiques. Dans ce cadre, il est légitime de se demander à partir de quand il peut être considéré que le consentement est éclairé ? Le CCNE a pu proposer plusieurs types de consentement[276]. Il évoque le consentement large qui ne fait pas référence à une finalité précise mais seulement à un champ vaste d'application. Il établit le consentement à options permettant à la personne de sélectionner les domaines de recherche pour lesquels elle autorise l'utilisation de ses données. Il propose également le consentement présumé dans lequel les données peuvent être utilisées sauf en cas de refus signifié par la personne. Enfin il y ajoute dans ses propositions, le consentement dynamique qui permet de faire évoluer l'objet du consentement en même temps que le recueil du consentement de la personne. Ainsi, il est clair que

---

[272] A. MAHALATCHIMY, L'impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit.

[273] L1241-1 al 4 du Code de la santé publique

[274] D. PICHEREAU, E. RIAL-SEBBAG, Marketing iPS cells at a global level: the issues of tailor-made medicine, Stammzellen - iPS-Zellen - Genomeditierung. Stem Cells - iPS Cells - Genome Editing, Nomos, 2018

[275] L'importance du consentement éclairé sera étudiée dans le cadre de la transformation des cellules en produit de santé, chapitre 1, section 1, Paragraphe 1, B.

[276] CCNE, Données massives et santé : une nouvelle approche des enjeux éthiques, Avis n°130, 2019

ces quatre types de consentement n'accorde pas le même respect des principes de protection. Le consentement à options et le consentement dynamique semblent les plus protecteurs.

Dans ce cadre de protection du corps humain, l'application des principes de dignité et de liberté semble alors garantie. La personne et son corps sont protégés aussi bien face au développement des possibilités offertes par la science, que par le respect de la volonté des donneurs au travers de plusieurs principes. Qu'en est-il de la protection des cellules humaines?

## SECTION 2 : La protection des cellules au titre de leur caractère humain

Le prélèvement et l'utilisation des cellules humaines sont encadrés en vue de garantir une utilisation strictement nécessaire aux besoins en thérapie et en recherche. Dans ce cadre, l'utilisation des cellules humaines est encadrée par un arsenal juridique visant à assurer leur protection (PARAGRAPHE 1). Néanmoins, au fur et à mesure des révisions bioéthique, de nouvelles pratiques sont permises sur l'embryon, des barrières sont levées, bien que des interdits demeurent réinterrogeant ainsi les principes de protection (PARAGRAPHE 2). C'est dans ce contexte, qu'une lettre de saisine du Conseil d'Etat[277] par le Premier ministre en décembre 2017 visait notamment à se demander s'il fallait rompre avec les principes reconnus en 1994 (réaffirmés par les lois relatives à la bioéthique de 2004 et de 2011) car leur élasticité n'est pas sans limite et les enjeux posés par les pratiques menées sur le corps, ses éléments et produits peuvent devenir incompatibles avec ces principes. La réponse du Conseil d'Etat[278] sera, à ce titre, analysée tout au long de cette section.

### PARAGRAPHE 1 : L'établissement d'un arsenal juridique encadrant l'utilisation des cellules humaines

La protection accordée à ces éléments humains se traduit par l'existence d'un encadrement strict du don de cellules humaines (A). Il apparaît que les possibilités de don de cellules fondées sur le principe de solidarité sont susceptibles d'être élargies afin de répondre aux intérêts des personnes (B).

---

[277] Le Conseil d'Etat a été saisi par le Premier ministre, par lettre du 6 décembre 2017, d'une demande d'étude visant à éclairer les enjeux juridiques soulevés par la révision de la loi de bioéthique

[278] Conseil d'Etat, Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ? Rapport, Op. Cit.

## A. L'encadrement strict du don de cellules

Dans un premier temps, il faut souligner que le don est en partie rendu possible suite à l'absence volontaire de consécration de l'indisponibilité du corps humain (1). Ce don est toutefois encadré par le respect de plusieurs principes étant fondés sur le principe de solidarité (2).

### *1. La non-reconnaissance du principe d'indisponibilité du corps humain*

La reconnaissance du don qui est une atteinte consentie à l'intégrité du corps humain met une limite sur le corps indisponible. D'ailleurs, l'indisponibilité du corps humain est souvent mentionnée mais ce principe existe-il réellement ? Ce principe se traduit par le fait qu'une personne ne saurait, de manière volontaire, céder tout ou partie de son corps ou l'usage de celui-ci. Il n'est pas inséré dans la Constitution, ni même consacré législativement par les lois de bioéthique de 1994. S'agissant de la loi relative au respect du corps humain, le projet de loi déposé par le Gouvernement à l'Assemblée nationale visait expressément le principe d'indisponibilité du corps humain[279] mais ce principe n'a pas été inscrit dans le Code civil. Son intégration dans le Code civil a été plusieurs fois discuté et même récemment dans le cadre de la révision bioéthique en 2019 au cours des débats dans lesquels il a pu être nommé de « *ligne rouge* », mais sans y parvenir[280]. Il est intéressant de remarquer que le corps se situe désormais entre le corps indisponible et le corps commercialisé. Une étude s'est tout particulièrement intéressée à ce principe d'indisponibilité[281] et précise que sa portée dépasserait celle de la non-patrimonialité. En effet, selon le principe d'indisponibilité, il est uniquement autorisé les atteintes au corps humain en dernier ressort. De plus, il exclut tout rapport de droit privé, à titre gratuit ou onéreux, sur ce corps. Ainsi, en dehors du cadre thérapeutique pour la personne qui subit l'atteinte, seul le législateur peut autoriser des actes médicaux dans l'intérêt d'autrui même si l'intéressé y consent. Ceci se concrétise notamment par l'établissement de principes venant encadrer le don de cellules.

---

[279] Le projet d'article 17 qui est devenu article 16 du Code civil prévoyait que « *chacun a droit au respect de son corps. La loi garantit l'inviolabilité et l'indisponibilité du corps humain aux fins d'assurer la dignité de la personne. Elle protège l'intégrité du patrimoine génétique humain* »

[280] Assemblée nationale, Seconde session extraordinaire, 24 septembre 2019, Bioéthique, P. HETZEL

[281] MX CATTO, Le principe d'indisponibilité du corps humain : limite de l'usage économique du corps, Thèse, 2014

*2. Les principes régissant le don solidaire*

L'article L1211-1 du CSP dispose que les dispositions relatives à l'utilisation et à la cession des éléments et produits du corps humain doivent respecter les dispositions du Code civil issues du chapitre consacré au respect du corps humain.

Premièrement, on y retrouve le principe de gratuité. Il est affirmé dans l'article 16-6 du Code civil disposant qu' « *aucune rémunération ne peut être allouée à celui qui se prête à une expérimentation sur sa personne, au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de produits de celui-ci* »[282]. Il a pour objectif d'empêcher tout trafic. Gratuit, le corps n'est plus indisponible mais n'est toutefois pas commercialisable[283]. Ceci est affirmé à l'article 16-1 du Code civil disposant que « *le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial* » mais également à l'article 16-5 disposant de la nullité des conventions ayant pour effet « *de conférer une valeur patrimoniale au corps humain, à ses éléments ou à ses produits* ». Ce principe est également reconnu à l'échelle européenne car l'article 12 de la directive 2004/23/CE du 31 mars 2004[284] et l'article 21 de la convention d'Oviedo[285] posent ce principe. Selon Kant, la dignité caractérise « *ce qui n'a pas de prix* »[286], alors une telle atteinte ne peut être permise que de manière altruiste. D'ailleurs, les articles 511-2 et 511-4 du Code pénal incriminent respectivement la vente d'organes et celle de tissus, cellules et produits du corps. Selon l'approche Maussienne, le don se décompose en trois temps : donner, recevoir, rendre[287]. Le don s'apparente alors à un devoir social et a une valeur collective. Autrement dit, la personne qui reçoit un don de cellules va certainement s'estimer reconnaissante de l'avoir reçu, non pas envers la personne à l'origine du don mais envers la société. Ce principe permet de garantir que l'ensemble des intérêts en cause soit jugulé et de garantir la dignité de la personne malade. En effet, si la gratuité n'était pas reconnue et si les donneurs obtenaient une rémunération en contrepartie de leur don, ils seraient tentés de donner souvent au

---

[282] Article 16-6 du Code civil

[283] AB. CAIRE, Le corps gratuit : réflexions sur le principe de gratuité en matière d'utilisation de produits et d'éléments du corps humain, RDSS, 2015, p.865 et suivants

[284] Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, JOUE L102 du 7 avril 2004, article 12, al 1 : « *Les Etats membres s'efforcent de garantir les dons volontaires et non rémunérés de tissus et cellules.* »

[285] Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, Conseil de l'Europe, Op. Cit., article 21 « *Le corps humain et ses parties ne doivent pas être, en tant que tels, source de profit.* »

[286] E. KANT, Fondements de la métaphysique des moeurs, 1785, « Tout *a, ou bien un prix ou bien une dignité. On peut remplacer ce qui a un prix par son équivalent ; en revanche, ce qui n'a pas de prix, et donc pas d'équivalent, c'est ce qui possède une dignité*. » (Dans D. KANT, V. DELBOS, Fondements de la métaphysique des moeurs, Le livre de poche, Les Classiques de la Philosophie, 1993)

[287] M. MAUSS, Essai sur le don. Forme et raison de l'échange dans les sociétés archaïques (2e édition), Quadrige, PUF, 2012

péril leur santé. La gratuité permet alors « *la pondération des intérêts* »[288]. La gratuité serait le garant du droit au respect de l'intégrité corporelle proclamé par l'article 16-1 du Code civil et le droit à la santé garanti par l'alinéa 11 du Préambule de la Constitution de 1946. L'article L1211-4 du Code de la santé publique dispose qu'« *aucun paiement quelle qu'en soit la forme ne peut être alloué à celui qui se prête au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de ses produits* ». Toutefois, la partie réglementaire du CSP formule des règles communes applicables au bénévolat du don d'éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques à l'exception du don du sang. Ainsi, les frais engagés par le donneur peuvent être remboursés par l'établissement de santé comme les frais de transport et d'hébergement selon l'article R1211-2 du CSP. Le principe de gratuité n'est pas incompatible avec ce type de remboursement. D'ailleurs, cette possibilité est également prévue dans des actes internationaux et européens. La Convention d'Oviedo prévoit que le corps humain et ses parties ne doivent pas être en tant que tels source de profits. Le guide établi par le Conseil de l'Europe[289] quant au principe d'interdiction du profit relatif au corps humain et à ses parties précise la portée de cette disposition. Par exemple, s'agissant du donneur, le guide forme un principe directeur consistant en « *l'absence, pour le donneur, de pertes ou de gains financiers résultant du don* »[290]. Le rapport explicatif joint au protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine précise que s'agissant des frais exposés pour la réalisation des actes médicaux et des prestations techniques accomplis dans le cadre de la transplantation, ces actes « *peuvent inclure les coûts de prélèvement, du transport, de la préparation, de la préservation et de la conservation d'organes et de tissus qui peuvent légitimement donner lieu à une raisonnable rémunération* »[291]. Le guide donne des exemples d'actes techniques comme le prélèvement, la culture ou le transport. Il faut souligner que l'acte en lui-même est considéré comme un acte de soin et ne fait pas l'objet d'une quelconque rémunération.

Deuxièmement, la publicité en faveur d'une personne ou d'un organisme concernant le don n'est pas autorisée à la lumière du principe de solidarité. Néanmoins, une information de portée générale à destination du public est possible selon l'article L1211-3 du CSP.

---

[288] J. VAN COMPERNOLLE, Vers une nouvelle définition de la fonction de juger : du syllogisme à la pondération des intérêts, in Hommage à Francois Rigaux, Bruxelles, Bruylant, 1993, p 493 et suivants

[289] Conseil de l'Europe, Guide pour la mise en œuvre du principe d'interdiction du profit relatif au corps humain et à ses parties provenant de donneurs vivants ou décédés, mars 2018

[290] Conseil de l'Europe, Guide Op. Cit., p. 7

[291] Rapport explicatif - STE 186 - Droits de l'Homme et biomédecine, Protocole, Chapitre VI Interdiction du profit, Article 21 Al 115, page 20
Lien : https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=09000016800d3841

Troisièmement, le principe d'anonymat vient également donner de la substance au principe de solidarité. Affirmé par l'article 16-8 du Code civil et rappelé par l'article L1211-5 du CSP, il assure que l'identité aussi bien du receveur que du donneur ne soit divulguée. Néanmoins, la nécessité thérapeutique permet de lever cette barrière. Cette protection de l'anonymat est également garantie au niveau communautaire au travers de la directive 2004/23/CE qui impose la sécurité des données concernant les donneurs et les receveurs[292]. Le Conseil d'Etat rappelle que si le principe d'anonymat concourt à « *l'expression de la solidarité entre les hommes, et d'une forme de fraternité* »[293], il concourt aussi à l'objectif de protection du donneur et de sa famille. L'anonymat garantit que le don participe d'un principe de solidarité et n'implique pas de réciprocité entre donneur et receveur. Ce principe est aussi garant de l'application du principe de non-discrimination formulé par l'article L1110-3 du CSP car le donneur ne peut choisir le receveur et inversement. Enfin, il évite toute contrainte sur le donneur susceptible d'alimenter les risques de trafic et d'inciter à la marchandisation du corps humain. Le Code civil précise que « *seuls les médecins du donneur et du receveur peuvent avoir accès aux informations permettant l'identification de ceux-ci* »[294]. Les médecins peuvent accéder à des informations dans le but d'assurer la protection générale de la santé des personnes. C'est pourquoi l'article 16-8 du Code civil et l'article L1211-5 de CSP admettent qu'il peut être dérogé au principe d'anonymat « *en cas de nécessité thérapeutique »*. Ainsi, le donneur pourra être informé de la découverte d'une maladie génétique par exemple.

Cet encadrement garantit un don respectant pleinement les principes de protection du corps humain jusqu'alors évoqués mais ne répond pas aux besoins de greffons. En effet, la demande en greffons est encore bien supérieure aux dons effectués.

**B. Elargir les possibilités de faire un don**

L'élargissement des possibilités de faire un don s'est concrétisé au fil de l'avancée des connaissances scientifiques. Le CSP prévoit des interdictions quant au prélèvement de cellules sur certaines personnes (les mineurs, les majeurs protégés), néanmoins les interdits sont de plus en plus

---

[292] Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, article 14§1, « *Les États membres prennent toutes les mesures nécessaires pour que toutes les données, y compris les informations génétiques, recueillies conformément à la présente directive et auxquelles des tiers ont accès, soient rendues anonymes, de sorte que ni le donneur ni le receveur ne soient plus identifiables.* »

[293] Conseil d'Etat, Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ? Op. Cit.

[294] Article 16-8 du Code civil

assortis de dérogations. En parallèle des principes garantissant un don solidaire des cellules, le législateur souhaitait également accentuer la logique de solidarité en augmentant les possibilités de faire des dons. Il faut constater d'une part, un élargissement du cercle des donneurs et d'autre part, il se trouve que l'autonomie des personnes considérées comme incapables soit renforcée afin de leur donner la possibilité d'effectuer des dons (1). De plus, dans certains cas, bien que rares, la conservation et l'utilisation autologues des cellules sont possibles mettant à mal le principe de solidarité. Ceci se justifie toutefois par des circonstances très particulières dans l'intérêt de l'individu (2).

*1. L'élargissement du cercle des donneurs : les cas du mineur et du majeur protégé*

La loi de bioéthique de 1994[295] a interdit le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques sur un mineur et ceci figure dans le CSP[296]. Toutefois, les possibilités de dons intrafamiliaux se sont élargies afin de pallier la douleur individuelle des familles en plus de ce que permet le don de principe, et afin de répondre à la douleur collective mais uniquement en cas de nécessité thérapeutique.

Dans ce cadre, il faut souligner que la Convention d'Oviedo engage les Etats à assurer un accès équitable à des soins de santé de qualité et appropriés[297], exige le consentement libre et éclairé de la personne avant toute intervention[298] et prend des mesures de protection des personnes n'ayant pas la capacité de consentir[299] et celles souffrant d'un trouble mental[300]. Lors de la signature de la Convention d'Oviedo, la France a formulé une réserve portant sur la liste des bénéficiaires d'un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques sur un mineur ou un majeur protégé afin de permettre d'élargir le cercle des bénéficiaires des donneurs mineurs ou majeurs protégés. L'article 20.2 de la Convention ne permet le prélèvement de tissus sur un mineur que lorsque le receveur est un frère ou une soeur du donneur. La France a déclaré qu'elle appliquerait cette possibilité également lorsque le receveur est un cousin, cousin germain, un oncle, tante, neveu ou nièce. La France affirme que cette extension de possibilité ne remet pas en cause l'application de la

---

295 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, Op. Cit.

296 Article L1241-2 du Code de la santé publique

297 Convention d'Oviedo, Article 3

298 Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, Conseil de l'Europe, Op. Cit, Article 5

299 *Ibid*, Article 6

300 *Ibid*, Article 7

Convention et est apparue « *justifiée au législateur français d'un point de vue médical (risque bénin pour le donneur mais bénéfice important pour le receveur) d'autant que des garanties éthiques et de protection du donneur supplémentaires sont prévues dans le dispositif* »[301].

Avant la ratification de la Convention d'Oviedo par la France, l'article 12 de la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique[302] a assoupli le principe d'interdiction retenu en 1994 en introduisant la possibilité de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques de moelle osseuse au bénéfice des frères et soeurs en l'absence d'alternative thérapeutique et à titre exceptionnel, au bénéfice des neveux et nièces, cousins germains, oncles et tantes. Il n'est néanmoins prévu aucune dérogation à l'interdiction de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique. L'article 17 de la loi bioéthique du 7 juillet 2011[303] a unifié le régime juridique de ces cellules quelles que soient leurs origines, qu'elles proviennent de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang de cordon. Un comité d'experts est chargé de la délivrance de l'autorisation de prélèvement du mineur et est prévu à l'article L1231-3 du CSP. Ce comité siège « *en deux formations de cinq membres désignés pour trois ans par arrêté du ministre chargé de la santé. Trois de ces membres, dont deux médecins et une personne qualifiée dans le domaine des sciences humaines et sociales sont communs aux deux formations* »[304]. Lorsque le comité apprécie un prélèvement sur une personne mineure, il est composé d'une personne qualifiée dans le domaine de la psychologie de l'enfant et d'un pédiatre. Il apprécie la justification médicale de l'opération et s'assure que les conditions de réalisation du prélèvement ne comportent aucun risque pour la santé du mineur. Il s'assure que tous les moyens ont été mis en oeuvre pour trouver un donneur majeur suffisamment compatible pour le receveur. Le comité entend le mineur si son âge et son degré de maturité le permettent. Il contrôle auprès du mineur apte à exprimer sa volonté, son consentement au prélèvement.

Comme pour les mineurs, en 1994, il a été interdit de prélever des cellules souches hématopoïétiques sur des majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale. Une dérogation a été introduite pour les frères et soeurs de la personne protégée en l'absence de solution thérapeutique par l'article 12 de la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Le prélèvement est autorisé à titre exceptionnel au bénéfice des neveux, nièces, cousins germains, oncles, tantes, en

---

[301] Conseil de l'Europe, Réserves et Déclarations pour le traité n°164-Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, Réserve de la France consignée dans l'instrument de ratification déposé le 13 décembre 2011

[302] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, Op. Cit.

[303] Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, Op. Cit.

[304] Article L1231-3 du Code de la santé publique

l'absence de solution thérapeutique appropriée. Ce système dérogatoire a évolué en parallèle de celui applicable aux mineurs. Des modalités spécifiques de recueil du consentement sont prévues et dépendent du degré de protection du majeur. A ce titre, pour une personne sous tutelle, le prélèvement est autorisé par le juge des tutelles après avoir entendu la personne si elle est en état de s'exprimer, le tuteur et le comité d'experts[305]. Pour les personnes en curatelle ou en sauvegarde de justice, le prélèvement est autorisé par un comité d'experts après que le majeur ait reçu l'ensemble des informations sur la procédure de prélèvement et les conséquences possibles et ait donné son consentement au juge des tutelles. De plus, il apparaît que cet élargissement du cercle des bénéficiaires du don concernant les personnes protégées soit favorable. En effet, selon la Cour européenne des droits de l'homme, la restriction ou la privation de la capacité juridique est susceptible de constituer une violation de l'article 8 de la Convention européenne des droits de l'homme instituant le droit au respect de la vie privée et familiale en référence aux principes concernant la protection juridique des majeurs formulés par le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe dans une recommandation sur les principes concernant la protection juridique des majeurs incapables[306].

La révision de la loi de bioéthique actuellement en cours s'inscrit dans le même objectif que les précédentes lois. Elle ambitionne d'élargir la liste des bénéficiaires aux dons de cellules souches hématopoïétiques d'un mineur ou un majeur protégé, aux père et mère, en l'absence d'autre alternative thérapeutique[307] tout en protégeant l'intérêt du mineur ou de la personne protégée ce qui permettrait un gain de chance de vie pour les receveurs et également d'adapter le consentement au progrès médical. Néanmoins, comme le mentionne l'OPECST sur l'évaluation de la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, une « *extension du prélèvement de cellules souches hématopoïétiques vers un ascendant pose un problème juridique* »[308]. Le parent malade est aussi détenteur de l'autorité parentale et se retrouve donc « *juge et partie* ». Or, le consentement doit être donné sans pression ce qui peut alors être difficile à apprécier. Pour ce faire, le projet de révision bioéthique prévoit la désignation d'un administrateur *ad hoc* pour représenter le mineur en lieu et place de son parent devant le TGI chargé d'autoriser le prélèvement. Egalement, il est prévu d'inclure les parents dans la liste des bénéficiaires subsidiaires au don de leur enfant en l'absence d'autre alternative thérapeutique appropriée.

---

[305] Article L1231-3 du Code de la santé publique

[306] Recommandation 99 du 29 février 1999 adoptée le 23 février 1999

[307] Article 6 du projet de loi bioéthique

[308] OPECST, Rapport sur l'évaluation de l'application de la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, fait par JF ELIAOU, et A. DELMONT-KOROPOULIS, 2018

Le projet de loi de bioéthique poursuit cet objectif d'élargissement des possibilités de don en renforçant l'autonomie de la personne protégée.

Il est prévu dans ce projet de révision de la loi de bioéthique de distinguer les personnes incapables et leur permettre de donner leur consentement au don[309]. Selon l'article 457-1 du Code civil, la personne protégée doit recevoir une information complète et adaptée afin de lui permettre de prendre seule les décisions la concernant lorsque son état le lui permet. L'article 458 du Code civil écarte la notion d'assistance et de représentation de la personne pour les actes considérés comme strictement personnels et donne une liste non exhaustive de ces actes. Cela concerne la déclaration de naissance, le consentement donné à sa propre adoption ou à celle de son enfant. Ce n'est que si son état de santé ne lui permet pas de prendre seule une décision personnelle éclairée que le juge ou le conseil de famille peut prévoir qu'elle bénéficiera d'une assistance ou d'une représentation. Récemment, la loi de programmation et de réforme pour la justice du 23 mars 2019[310] modifie l'article 459 du Code civil. Désormais, l'article 459 s'applique à l'ensemble des types de mesure de protection de la personne y compris l'habilitation judiciaire. Le deuxième alinéa de cet article prévoit que la personne chargée de la protection du majeur pourra le représenter, y compris pour les actes portant gravement atteinte à l'intégrité corporelle. Cette évolution s'inscrit dans le cadre de l'application de la convention de l'ONU relative aux droits des personnes handicapées, et du rapport de la mission interministérielle de 2018 sur la protection juridique des majeurs[311]. La révision de la loi de bioéthique a alors pour objectif de renforcer les droits des personnes sous mesure de protection de leurs biens dans l'exercice de leur citoyenneté en leur permettant de donner leur consentement au don. Elle a pour objectif de clarifier le régime des consentements des personnes protégées et de limiter l'interdiction de don aux personnes faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation à la personne. Les personnes bénéficiant d'une assistance pour leurs biens que ce soit les personnes sous sauvegarde de justice, sous curatelle, sous tutelle aux biens et les personnes dont le mandat de protection future et l'habilitation familiale ne sont pas étendus aux actes personnels relèvent du droit commun applicable en matière de consentement au don car dans ce cadre, le majeur protégé peut à lui seul exprimer un consentement éclairé.

---

[309] Article 7 du projet de loi bioéthique

[310] Loi n° 2019-222 du 23 mars 2019 de programmation 2018-2022 et de réforme pour la justice, JORF n° 0071 du 24 mars 2019

[311] ONU, Convention relative aux droits des personnes handicapées, entrée en vigueur le 3 mai 2008 Rapport de la mission interministérielle - L'évolution de la protection juridique des personnes - Reconnaitre, soutenir et protéger les personnes les plus vulnérables, par A. CARON DEGLISE, 2018

Force est de constater que le législateur étend de plus en plus l'application du principe de solidarité. Ceci se confirme également suite aux possibilités d'utilisation autologue des cellules.

*2. Les possibilités d'utilisation autologue des cellules*

A la lumière de la législation et des principes encadrant le don d'éléments et produits du corps humain, les cellules ne pouvaient être prélevées que dans une finalité hétérologue mais cette conception du don est contrebalancée par la volonté d'utiliser les cellules pour soi, suite à leur potentialité.

Les activités de prélèvement, de conservation et d'utilisation du sang de cordon sont encadrées par le CSP. Les articles L1241-1 et suivants du CSP modifiés par la loi relative à la bioéthique de 2011 prévoient que le prélèvement de cellules hématopoïétiques du sang de cordon et du sang placentaire et les cellules du cordon et du placenta ne peut être effectué qu'en vue d'un don anonyme et gratuit. C'est seulement à titre dérogatoire que le don peut être dédié à l'enfant né ou sa fratrie en cas de nécessité thérapeutique avérée et dument justifiée lors du prélèvement[312]. Cette utilisation n'avait concerné que des couples ayant des enfants malades et est réalisée classiquement dans un contexte de don. La loi n'autorise pas de ce fait, la conservation de sang de cordon ombilical ou placentaire à usage autologue dans une finalité thérapeutique éventuelle et n'envisage la conservation que pour une utilisation thérapeutique avérée et allogénique.

Cependant, ces dernières années, il a très souvent été discuté de la possibilité de conservation autologue des cellules souches hématopoïétiques[313].

Le CCNE a eu l'occasion de se prononcer à ce sujet en 2002[314] ; position qu'il a réitérée en 2012[315]. Il a constaté que la conservation systématique de sang placentaire pour une utilisation autologue était une illusion thérapeutique et répondait davantage à une logique de marché. En Espagne, le décret royal du 10 novembre 2006[316] sur les normes de qualité et de sécurité applicables à toutes les

---

[312] L1241-3 du Code de la santé publique : « *Par dérogation aux dispositions de l'article L. 1241-2, en l'absence d'autre solution thérapeutique, un prélèvement de cellules hématopoïétiques recueillies par prélèvement dans la moelle osseuse ou dans le sang périphérique peut être fait sur un mineur au bénéfice de son frère ou de sa sœur.* »

[313] Rapport de l'Académie Nationale de Médecine, à la demande de la Direction Générale de la Santé, Les banques de sang de cordon autologue, Rapport fait par M. BOUREL, R. ARDAILLOU, 2002
Rapport Mme MT. HERMANGE, Le sang de cordon : collecter pour chercher, soigner et guérir, novembre 2008 C. LASSALAS, L'interdiction de conserver les cellules souches du cordon ombilical pour une utilisation personnelle : une règle de droit difficile à justifier, Les Petites Affiches, 28 novembre 2016

[314] CCNE, Les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche, Avis n°74, 2002

[315] CCNE, Utilisation des cellules souches issues du sang de cordon ombilical, du cordon lui-même et du placenta et leur conservation en biobanques. Questionnement éthique, Avis n°117, 2012

[316] Décret royal 1301/2006

opérations relatives aux cellules et aux tissus d'origine humaine a supprimé l'interdiction des banques de sang placentaire privées. Il faut souligner que ce texte donne toutefois la priorité à l'intérêt général car ces banques ne peuvent pas avoir de but lucratif. En cas de besoin, elles ont l'obligation de céder au réseau public les unités stockées. L'Allemagne quant à elle a fait le choix de distinguer la réglementation applicable en fonction de la greffe, qu'elle soit autologue ou allogénique[317]. Cette loi ne mentionne pas de disposition quant au statut des banques de sang placentaire publiques ou privées. Les deux statuts existent. Des partenariats entre ces deux types de banques se sont développés afin de favoriser le stockage de greffons pour une utilisation personnelle qui feront optionnellement l'objet d'un don à autrui.

En Italie, le dispositif interdisait les banques privées et subordonnait la conservation du sang placentaire à des besoins médicalement avérés. Toutefois, ce dispositif fut assoupli afin de permettre la conservation à l'étranger dans la perspective d'une autogreffe puis le stockage en vue d'une greffe sur un membre de la famille. En 2008, ce régime a été modifié. La loi autorise le stockage du sang placentaire à des fins personnelles et l'institution de banques privées.

L'absence de banques privées de sang placentaire tend à devenir une exception française. Toutefois, par une ordonnance du 21 novembre 2016, le juge des référés de Grasse a autorisé un couple à prélever et conserver le sang de cordon ombilical de l'enfant à naître[318]. Dans cette décision, le Tribunal de Grande Instance de Grasse autorise les parents d'un futur nouveau-né à conserver les cellules de sang de cordon et du placenta « *au regard de nécessités thérapeutiques justifiées* »[319]. La finalité thérapeutique a clairement été justifiée selon le Tribunal, suite aux antécédents familiaux du bébé. D'ailleurs une proposition de loi visant à laisser la liberté de choix à toute femme enceinte quant à la conservation du cordon ombilical lors de l'accouchement a été déposée en juillet 2019. Les auteurs de cette proposition estiment que le cordon étant un produit du corps humain « *il n'est ni éthique ni moral, (...), d'obliger aujourd'hui les individus à se débarrasser d'une partie d'eux-mêmes, ou à en faire un don anonyme, alors qu'ils pourraient choisir de conserver le cordon ombilical* » en vue d'une « *éventuelle utilisation thérapeutique* »[320], qu'elle soit autologue ou allogénique. Cette proposition de loi donne la possibilité aux parents de conserver le cordon ombilical dans une banque publique de conservation dont le déploiement en France est préconisé ou dans une banque privée. Cette proposition est toujours en discussion mais si elle venait à être adoptée, elle s'alignerait certes sur d'autres législations européennes et internationales mais

---

[317] Loi de 1976 relative au médicament

[318] Ordonnance de référé n°2016/589 sous le RG n°16/01388, 21 novembre 2016

[319] *Ibid*

[320] Texte n° 703 de Mme Brigitte LHERBIER et ses collègues, déposé au Sénat le 29 juillet 2019, Exposé des motifs

effriterait de nombreux principes sur lesquels est basée l'utilisation des cellules. En effet, le fonctionnement des banques publiques de conservation du sang de cordon est fondé sur le principe de solidarité et vise une utilisation allogénique du sang de cordon, alors que le fonctionnement des banques privées est basé sur une utilisation autologue moyennant une rémunération au titre de la conservation du sang de cordon. Les principes entre ces deux fonctionnements s'opposent clairement.

En ce sens, le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine (ABM), à la suite d'un premier avis rendu en 2007, a rappelé en 2017 les données médico-scientifiques, les règles juridiques et les principes éthiques du prélèvement, de la conservation et de l'utilisation du sang de cordon[321]. Egalement, le Conseil d'Etat[322] et le Conseil Constitutionnel[323] se sont souvent déclarés hostiles à une conservation autologue du sang de cordon alors qu'en Europe, ce modèle de biobanque est assez largement accepté[324] comme nous avons pu le voir.

Ainsi, la protection accordée aux cellules humaines ne semble pas remise en cause car leur utilisation est fondée sur un arsenal juridique et doit être clairement justifiée bien que des brèches s'ouvrent visant à permettre une utilisation plus aisée des cellules. Toutefois, il est des cellules dont la protection accordée au titre de leur caractère humain se discute. Il s'agit des cellules souches embryonnaires. Elles apparaissent d'ailleurs plus libres à la transformation.

## PARAGRAPHE 2 : Vers de nouvelles possibilités d'opérations menées sur l'embryon

La recherche sur l'embryon vise à étudier les mécanismes du développement de l'embryon jusqu'à quelques jours après la fécondation. Elle s'effectue sur des embryons ne faisant plus l'objet d'un projet parental et ayant été donnés à la recherche par le couple[325]. Elle permet d'approfondir les connaissances sur le développement de l'embryon mais également de comprendre des processus

---

321 ABM, Le prélèvement, la conservation et l'utilisation du sang de cordon - Rappel des données médicoscientifiques, des règles juridiques et des princes éthiques, 2017
https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/sang_de_cordon_16_mars_2017_dv.pdf

322 CE, Affaire n° 342640, 4 mai 2011

323 Conseil constitutionnel, QPC n° 2012-249, 2012

324 C. LASSALAS, Le refus d'autoriser des biobanques privées à finalité thérapeutique : une exception française ? Revue droit & santé, LEH édition, n°82, 2018, p. 173-184 325

325 Article L2141-4 du Code de la santé publique, Op. Cit.

cellulaires étant à l'origine de pathologies comme les cancers[326]. Toutefois, le cadre juridique protégeant l'embryon n'apparaît pas accordé avec les évolutions scientifiques concernant l'embryon (A). En effet, la communauté scientifique a largement développé ses connaissances sur la nature, le fonctionnement ainsi que sur les potentialités de l'embryon et des cellules souches embryonnaires. Les techniques utilisées sont également plus précises et approfondies. En novembre 2018, le chercheur chinois J. HE a annoncé la naissance en Chine de jumelles après intervention sur leur génome à l'aide de l'outil génétique Crispr-Cas9[327]. Cette nouvelle a suscité une indignation internationale. Néanmoins, elle démontre les avancées faites à l'échelle internationale dans un contexte de compétitivité scientifique. Cet outil génétique apparaît dans les propositions faites dans le cadre de la révision de la loi relative à la bioéthique démontrant une volonté d'avancer dans la recherche[328] (B).

**A. Un encadrement juridique ne suivant pas l' évolution des connaissances sur l'embryon**

Les premières lois bioéthiques de 1994 ont interdit toute recherche sur l'embryon[329]. Néanmoins, depuis l'adoption des lois de bioéthique ayant suivi, l'embryon bénéficie d'une protection juridique empêchant ce dernier de devenir une source de recherche illimitée (1) mais la recherche sur ce dernier est possible. Toutefois, les nouvelles connaissances acquises au travers de cette recherche menée sur l'embryon notamment le développement des embryons chimériques, ou cybrides, ne sont pas suffisamment appréhendées par le droit (2).

*1. La protection de l'embryon au titre de sa qualification de « personne humaine potentielle »*

Actuellement, la recherche sur l'embryon est encadrée et plusieurs interdits demeurent dont la majorité ont été introduits par la loi de bioéthique du 6 août 2004. L'embryon est également protégé par des principes de protection. A ce titre, l'article L2151-5 du CSP prévoit qu'« *aucune recherche sur l'embryon humain ni sur les cellules souches embryonnaires ne peut être entreprise sans*

---

[326] ABM, Par exemple Golliver Therapeutics a été autorisé a menée une étude de la thérapie cellulaire des maladies du foie avec des hépatocytes générés à partir de cellules souches embryonnaires, 8 avril 2019 https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/internet_tableauprotocolesrech2.pdf

[327] M. MARCHIONE, Chinese researcher claims first gene-edited babies, APNEWS, 2018

[328] C. CHATELAIN, Révision de la loi de bioéthique : La France peut-elle autoriser des manipulations sur le génome humain, Entretien avec B. BEVIERE-BOYER, Science et Avenir, n°867, 2019

[329] Loi n°94-653 relative au respect du corps humain, Op. Cit.
Loi n° 94-654 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'Assistance Médicale à la protection et au diagnostic Prénatal, Op. Cit.

*autorisation* ». De plus, les conditions de cette autorisation nécessitent le respect de principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon. Ces principes sont traduits sous la forme d'interdits. Suite à la décision du Conseil constitutionnel du 1er août 2013[330], le respect des principes éthiques mentionnés au titre I du livre II de la première partie du code de la santé publique, autrement dit les principes relatifs aux recherches impliquant la personne humaine, est également nécessaire. Sont alors interdites toute intervention ayant pour but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante ou décédée[331], la conception *in vitro* d'embryon ou la constitution par clonage d'embryon humain à des fins de recherche[332], toute constitution par clonage d'un embryon humain à des fins thérapeutiques[333], la conception ou la constitution par clonage ou l'utilisation d'embryon humain à des fins commerciales ou industrielles[334]. L'ensemble de ces interdictions est assorti de sanctions pénales[335]. En outre, l'article 16-4 du Code civil[336] protège l'intégrité de l'espèce humaine car il interdit la pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes. Autrement dit, aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne. Ce cadre a été complété lors de la révision bioéthique du 7 juillet 2011 interdisant la création d'embryons transgéniques ou chimériques faisant l'objet d'un article dans le CSP[337].

---

330 Cette décision du Conseil constitutionnel a justifié la décision d'une Cour administrative d'Appel : Décision CAA de Versailles du 12 mars 2019, saisie par la Fondation Jérôme Lejeune contre deux jugements du tribunal administratif de Montreuil rejetant ses demandes dirigées contre les décisions de l'ABM autorisant des recherches sur des embryons humains ou des cellules souches embryonnaires. Ces décisions démontrent qu'en l'état de la législation applicable l'ABM est tenue avant de délivrer des autorisations de recherche sur des embryons ou des cellules souches embryonnaires de respecter des règles strictes édictées en considération de l'exigence rappelée par le Conseil constitutionnel dans sa décision du 1er août 2013 selon laquelle le projet et les conditions de mise en oeuvre de tout protocole de recherche portant sur des embryons humains ou des cellules souches embryonnaires doivent respecter les principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon humain ou les cellules souches embryonnaires. Cette décision de la CAA de Versailles a été confirmée par le Conseil d'Etat, le 28 septembre 2020 estimant que l'ABM ne s'était pas « *assurée des conditions dans lesquelles le consentement a été obtenu* », CE, 5ème - 6ème chambre réunies, 28 septembre 2020, 419303

331 Article 16-4 du Code civil ; L2151-1 du Code de la santé publique

332 Article L2151-2 du Code de la santé publique

333 Article L2151-4 du Code de la santé publique

334 Article L2151-3 du Code de la santé publique

335 Articles 214-1 à 214-4, 511-1, 511-1-1, 511-17 à 511-19-3 du Code pénal ; Articles L2163-1 à L2163-8 du Code de la santé publique

336 Article 16-4 du Code civil : « *Sans préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne.* »

337 Article L2151-2 du Code de la santé publique

*2. Le manque de rigueur dans l'encadrement des recherches effectuées sur l'embryon*

Il apparaît que le CSP ne définit pas les embryons chimériques. Fait-il référence à un embryon humain dans lequel des cellules souches animales sont injectées ? Ou à l'inverse, s'agit-il d'un embryon animal dans lequel des cellules souches humaines sont insérées ? Ou les deux. L'Agence de la biomédecine a eu l'occasion de se prononcer sur les enjeux de cette absence de définition dans son bilan d'application de la loi de bioéthique. Elle a pu affirmer que « *L'instruction de dossiers de demandes d'autorisation peut conduire l'Agence à s'interroger sur l'interprétation de ces notions. Pour des raisons tant éthiques que de sécurité juridique, il conviendrait de clarifier ce que recouvrent ces notions et ce que le législateur entend prohiber*. »[338] Autrement dit, il apparaît important de clarifier ces interdits puisque cette zone d'ombre rend risquées les autorisations délivrées par l'Agence de la biomédecine et pourrait engendrer de longs contentieux. Dans le rapport de la commission des affaires sociales à l'Assemblée nationale[339], les embryons transgéniques sont définis comme « *des embryons dans le génome desquels une ou plusieurs séquences d'ADN exogène, c'est-à-dire n'appartenant pas à l'embryon lui-même, ont été ajoutées. Cette – ou ces séquences – d'ADN exogène peuvent être d'origine humaine ou animale. Dans tous les cas, il y a modification du patrimoine génétique de l'embryon, puisque l'ADN de celui-ci a été modifié*. »[340] Les embryons chimériques sont définis comme « *des organismes contenant des cellules d'origine différente, mais sans mélange des matériels génétiques.* »[341] Cette catégorie d'embryons recouvre les embryons auxquels ont été rajoutées des cellules pluripotentes d'origine externe. De plus, l'article 16-4 du Code civil dispose qu'il ne peut être porté atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine et il interdit les transformations apportées aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne mais « *sans préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques* ». Les embryons transgéniques sont-ils inclus dans cette mention qui empêcherait donc de créer de tels embryons ?

Enfin, des précisions sont à apporter quant à l'embryon cybride. Les cybrides sont des embryons qui ont été créés par introduction du noyau d'une cellule somatique humaine dans un ovocyte animal[342]. La création d'embryons cybrides permettrait de disposer de cellules pluripotentes sans

---

[338] ABM, Rapport sur l'application de la loi de bioéthique, janvier 2018, p. 57

[339] Assemblée nationale, Rapport relatif à la bioéthique, J. LEONETTI, Enregistré à la Présidence de l'assemblée nationale le 11 mai 2011, n°3403

[340] Assemblée nationale, Rapport relatif à la bioéthique Op. Cit. p. 113

[341] Assemblée Nationale, Rapport relatif à la bioéthique, Op. Cit., p. 114

[342] Assemblée Nationale, Rapport relatif à la bioéthique, Op. Cit., p. 114

recourir à des embryons humains. Mais, est-il humain ? Si oui, la création de ces embryons cybrides serait interdite suite aux dispositions de l'article L2151-2 du CSP qui interdit la constitution par clonage d'embryons humains à des fins de recherche. L'OPECST[343] a eu l'occasion de se prononcer sur cette question et considère que l'embryon ainsi formé n'est pas complètement humain. L'ADN du génome l'est mais l'enveloppe est d'origine animale ainsi qu'une partie du milieu entourant le noyau.

L'interdiction de création de tels embryons serait devenue incohérente suite à l'avancée des techniques selon plusieurs institutions.

Premièrement, le CCNE dans son avis n°129 précise que la loi de 2011 énonce l'interdiction de création des embryons transgéniques et chimériques ; toutefois leur libellé utilisé (embryons « transgéniques » et « chimériques ») « *n'est plus interprétable dans le contexte scientifique actuel* »[344]. Il indique que le terme « *transgénique* » est très précis puisqu'il désigne « *l'introduction dans le génome d'une séquence d'ADN étrangère à l'organisme concerné* »[345]. La loi actuelle de 2011 ne précise toutefois pas si les modifications du génome de l'embryon sont possibles par la technique Crispr-Cas9. Or, la compréhension précise de ces modifications du génome et des techniques utilisées est importante, surtout si plus tard, l'édition du génome entre dans une perspective thérapeutique afin de traiter des maladies génétiques incurables[346]. La loi n'est donc pas explicite sur l'utilisation de telles techniques en recherche.

Deuxièmement, le Conseil d'Etat[347] partage ce point de vue et estime qu'au regard de l'avancée des techniques scientifiques, l'interdit de création des embryons transgéniques est devenu incohérent. De plus, cette absence de précision engendre de nombreux défis quant à l'avancée des connaissances scientifiques.

Troisièmement, l'OPECST souhaitait que la transposition nucléaire inter-espèces soit autorisée mais que l'utilisation d'ovocytes humains, l'implantation ainsi que le développement d'embryons hybrides soient interdits au delà de quatorze jours[348].

C'est ainsi qu'actuellement, dans le cadre de la révision de la loi bioéthique cette possibilité de modification du génome est envisagée.

---

[343] OPECST, Rapport sur la recherche sur les cellules souches, A. CLAEYS, JS. VIALATTE, n°2718

[344] CCNE, Contribution du CCNE à la révision de la loi de la loi de bioéthique, Avis n°129, 2018, p.56

[345] *Ibid*

[346] *Ibid*

[347] Conseil d'Etat, Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ? Rapport, Op. Cit.

[348] OPECST, Rapport sur la recherche sur les cellules souches, A. CLAEYS, JS. VIALATTE, Op. Cit. p.161

**B. De potentielles nouvelles recherches permises sur l'embryon : la modification du génome**

Actuellement, la modification ciblée du génome fait l'objet d'une technique innovante, CRISPR-Cas9[349]. Contrairement à d'autres techniques de modification ciblée du génome, elle est relativement facile à appliquer par un laboratoire. Elle est précise, rapide, fiable et n'engendre pas de coûts élevés contrairement aux autres techniques. CRISPR-Cas9 est un ciseau moléculaire visant à casser un double brin de l'ADN à un endroit choisi du génome grâce à une séquence guide, la séquence CRISPR. Une fois l'ADN coupé, il est possible d'apporter à cet endroit une modification afin d'obtenir le résultat voulu comme corriger une mutation pathologique. Les applications sont aujourd'hui assez nombreuses. La révision bioéthique s'intéresse dans ce cadre à l'application de cette technologie à l'embryon ne faisant plus l'objet d'un projet parental dans le cadre de la recherche et l'insertion de cellules d'une autre origine dans ces embryons d'autant plus qu'il ne semble pas y avoir de disposition juridique s'y opposant (1), que nous sommes dans un contexte de compétition internationale et sommes nécessairement influencés par la communauté scientifique internationale (2). Le CCNE[350] s'est prononcé pour une autorisation des embryons chimériques à condition qu'il s'agisse d'embryons d'animaux dans lesquels des cellules souches humaines soient implantées et non l'inverse et qu'une instance *ad hoc* encadre la création de ces chimères.

*1. L'absence de disposition juridique s'opposant à l'édition du génome dans le cadre de la recherche*

A la lumière du Code civil et de la convention d'Oviedo, il apparaît qu'il n'existe pas d'opposition aux modifications du génome dans des indications cantonnées à la recherche[351]. En effet, l'article 16-4 du Code civil ne fait pas obstacle à la création de tels embryons puisqu'ils sont amenés à être détruits à un stade précoce, ainsi aucune modification génétique ne peut être effectuée sur l'embryon. L'article 13 de la Convention d'Oviedo concerne les interventions sur le génome humain et dispose qu'« *Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance* ». Le rapport

[349] J. A. DOUDNA, E. CHARPENTIER, The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9, Science, n°349, 2014

[350] CCNE, Avis n°129, Contribution du Comité consultatif national d'éthique à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019, 2018

[351] Conseil d'Etat, Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ? Rapport, Op. Cit., p. 160

explicatif de cette Convention[352] concernant l'article 13 précise que le principal enjeu concerne la modification intentionnelle du génome humain afin de produire des individus possédant des caractéristiques et des qualités voulues. « *Toute intervention ayant pour objet de modifier le génome humain doit avoir une raison préventive, diagnostique, ou thérapeutique* »[353]. Il insiste sur l'interdiction des interventions visant à introduire une modification dans le génome de la descendance. Autrement dit, les modifications génétiques des spermatozoïdes et des ovules destinés à la fécondation sont interdites. Néanmoins, cette interdiction ne s'applique pas à « *la recherche médicale ayant pour but d'introduire des modifications génétiques dans des spermatozoïdes ou des ovules non destinés à la fécondation* »[354] à la condition qu'un comité d'éthique ou tout autre instance compétente approuve cette recherche.

D'ailleurs, il faut souligner que les finalités prévues de ces deux articles sont similaires. En effet, l'article 13 de la Convention d'Oviedo prévoit des raisons « *préventives, diagnostiques ou thérapeutiques* »[355] et l'article 16-4 du Code civil encadre les recherches tendant « *à la prévention et au traitement des maladies génétiques* ». Autrement dit, cette modification ciblée du génome est prévue pour la finalité médicale comprenant la prévention, le diagnostic et le traitement.

Suite à cette absence de disposition juridique contraire, la France semble influencée par la communauté internationale afin de permettre l'édition du génome dans le cadre de la recherche.

*2. L'influence de la communauté internationale*

Le législateur français semble influencé par la communauté internationale qui reconnait l'intérêt en recherche fondamentale de cette modification ciblée du génome afin d'étudier le rôle d'un gène dans le développement d'un organisme ou dans le fonctionnement d'un organe. En effet, la société française de thérapie cellulaire et génique estime nécessaire de pouvoir procéder à des activités de recherche fondamentale sur ces embryons même si elle est contre l'application médicale de l'édition du génome embryonnaire et germinal en l'état actuel des connaissances[356]. Egalement, suite aux législations des autres Etats, il apparaît clairement que cette technique de modification

---

[352] Conseil de l'Europe, Rapport explicatif de la Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, 1996 Lien : https://rm.coe.int/16800cce7e

[353] Rapport explicatif de la Convention d'Oviedo, Op. Cit. Article 13, point 90

[354] Rapport explicatif de la Convention d'Oviedo, Op. Cit. Article 13, point 91

[355] Rapport explicatif de la Convention d'Oviedo Op. Cit., Article 13, point 90

[356] Contribution aux Etats généraux de la bioéthique
Site Web : https://etatsgenerauxdelabioethique.fr/pages/contributions-des-auditions

ciblée du génome semble intéressante. Outre la Chine, qui a la législation la plus permissive, le Royaume-Uni a autorisé en 2015, des manipulations génétiques d'embryons humains à des fins de recherche avec l'utilisation de la méthode CRISPR-Cas9[357]. Egalement, en Suède un projet utilisant cette technique sur un embryon humain a été autorisé[358]. Néanmoins, il s'avère fondamental de distinguer les modifications du génome dans le cadre d'un protocole de recherche où l'embryon n'est pas transféré *in utero* et les modifications qui impliqueraient la modification du patrimoine génétique de la descendance dans le cadre où l'embryon modifié est transféré *in utero*[359]. Ainsi, l'académie de médecine a pu souligner l'importance d'interdire toute modification du génome dans le cadre de la reproduction[360].

Suite à cette analyse, l'article 17 du projet de loi bioéthique prévoit que « *la modification d'un embryon humain par adjonction de cellules provenant d'autres espèces est interdite* »[361]. Ainsi, les chimères réalisées à partir d'un embryon d'animal comportant des cellules souches humaines sont autorisées selon l'intérêt général, mais les chimères homme-animal sont interdites. Quant à la modification ciblée du génome, le législateur supprimerait donc l'interdit de 2011. L'article 16-4 du Code civil semble suffire afin de limiter les expérimentations et interdire alors la transformation des caractères génétiques visant à modifier la descendance[362]. Cet article autorise les recherches sur l'embryon *in vitro* impliquant une modification ciblée du génome dans les conditions rappelées par l'article 14 du projet de loi de bioéthique. A ce titre, il est interdit de transférer l'embryon à des fins de gestation et l'embryon ne doit pas être conservé au delà de 14 jours. Cet article met fin aux restrictions de finalités de recherche portant sur les maladies en s'alignant sur les dispositions de la convention d'Oviedo figurant à l'article 13. Bien qu'il s'agisse de possibilités uniquement offertes à la recherche fondamentale, ces pratiques éloignent de plus en plus la réflexion bioéthique des principes fondateurs qui ont pu être évoqués tout au long de ce chapitre. D'ailleurs, cet article est

---

[357] En 2016, Dc K. NIAKAN, The Francis Crick Institute, a obtenu l'autorisation de la 'Human Fertilisation and Embryology Authority' afin d'utiliser CRISPR-Cas9

[358] F. LANNER, Chercheur à l'Institut Karolinska à Stockholm, l'autorisation a pour but d'effectuer des recherches sur les causes d'infertilité, les fausses couches et les cellules souches embryonnaires.
Site web: https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/politique-etrangere-de-la-france/diplomatie-scientifique-etuniversitaire/veille-scientifique-et-technologique/suede/article/un-chercheur-suedois-a-pour-la-premiere-foismodifie-l-adn-d-embryons-humains

[359] Assemblée nationale, Etude d'impact, Projet de loi relatif à la bioéthique, 24 juillet 2019

[360] Académie nationale de médecine, Modifications du génome des cellules germinales et de l'embryon humain, 2016

[361] Cet article est prévu d'être intégré dans un second alinéa de l'article L2151-2 du CSP, Projet de loi relatif à la bioéthique, en deuxième lecture, modifié par le Sénat, n°3181, Assemblée Nationale, 3 juillet 2020

[362] Assemblée nationale, Etude d'impact, Projet de loi relatif à la bioéthique, 24 juillet 2019

source de désaccord entre le Sénat et l'Assemblée Nationale. Le Sénat est en effet défavorable à l'adoption de cet article.

**CONCLUSION** : L'ensemble de ces principes et leur application sont nettement influencés par l'évolution des connaissances scientifiques et par l'opinion publique. En ce sens, la loi du 7 juillet 2011 prévoit que tout projet de réforme sur les problématiques éthiques et les questions de société soulevées par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé doit être précédé d'un débat public sous forme d'Etats généraux organisés à l'initiative du Comité consultatif national d'éthique, après consultation des commissions parlementaires compétentes et de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques[363]. De plus, il est prévu que les lois de bioéthique doivent être régulièrement révisées. Le législateur s'efforce de trouver un équilibre entre une conception utilitariste du corps et une autre trop animiste et jugule ces différentes conceptions entre le Code civil et le Code de la santé publique afin de répondre à ces évolutions scientifiques. Néanmoins, il s'avère légitime de se demander si les lois bioéthiques protégeraient encore le corps humain si la science venait à dépasser ce que l'humanité peut déjà offrir au vu des évolutions récentes car il a toujours été admis que l'humain soit considéré comme une fin en soi et jamais simplement comme un moyen[364].

[363] L1412-1-1 du Code de la santé publique

[364] E. KANT, Fondements de la métaphysique des moeurs, Gallimard, 1985, « *Agis de telle sorte que tu traites l'humanité comme une fin, et jamais simplement comme un moyen* », p. 295

## CONCLUSION DU TITRE 1

Ainsi au travers de ce titre, le droit français semble attaché à la protection des droits fondamentaux de la personne. Bien que le législateur a appréhendé la cellule en tant qu'objet juridique de manière assez vague, son accès et son utilisation reposent sur des principes fondamentaux de portée générale issus de lois successives relatives à la bioéthique et étant consacrés dans le Code civil et dans le Code de la santé publique. La France apparaît comme un pays possédant des traditions bioéthiques fortes reconnues internationalement. Cependant, cette protection accordée est mise à mal car des pratiques initialement interdites tendent à être autorisées. De plus, il existe actuellement un certain décalage entre ce que prévoit le droit et ce que permet déjà la recherche. Il est important que le législateur clarifie ce que la loi autorise déjà et qu'il appréhende les questions éthiques inédites posées par les découvertes récentes. De ce fait, au début du cycle de vie du produit, les cellules prélevées du corps sont protégées au titre des droits fondamentaux de la personne. Pourtant, la reconnaissance du potentiel thérapeutique des cellules a conduit à la limitation des principes éthiques et juridiques des éléments du corps. Il convient désormais de s'intéresser à la protection des cellules prélevées et transformées en vue d'applications thérapeutiques.

# TITRE 2 : Les principes de protection de la cellule au regard des produits de santé

Les produits de thérapie cellulaire[365] se distinguent des approches thérapeutiques conventionnelles de par leur nature, leur origine et le caractère novateur de leurs procédés de fabrication. Ceci justifie la mise en place d'un encadrement spécifique afin de garantir la protection de la cellule et plus largement des patients, qu'il convient d'étudier.

L'encadrement des produits de thérapie cellulaire est couvert par une variété d'instruments juridiques. De plus, cet encadrement apparaît multi-niveaux[366] car la réglementation européenne peut s'appliquer au produit de thérapie cellulaire mais également la réglementation française.

En ce sens, l'encadrement européen recouvre plusieurs instruments. A cet égard, les directives « *cellules* »[367] sont applicables à l'ensemble des produits de thérapie cellulaire. En parallèle, d'autres instruments européens sont également applicables en fonction notamment des opérations envisagées sur les cellules. Ainsi, dans le cadre des essais cliniques, des règles spécifiques sont susceptibles de s'appliquer. En ce sens, après avoir fait l'objet de deux directives[368], les essais cliniques ont finalement fait l'objet d'un règlement (UE) n° 536/2014 abrogeant la directive 2001/20/CE dont l'entrée en vigueur a eu lieu en mai 2016 mais qui n'est toutefois pas encore applicable. La directive 2005/28/CE concernant les bonnes pratiques cliniques a également été abrogée par le règlement d'exécution (UE) n° 2017/556. Cet encadrement se justifie afin d'assurer la protection du patient recevant ces produits de thérapie cellulaire. Cet encadrement européen semble complexe à

---

365 Dans cette étude, il sera étudié les preparations de thérapie cellulaire, les medicaments de thérapie innovante prepares ponctuellement ainsi que les medicament de thérapie innovante

366 A. BLASSIME, E. RIAL-SEBBAG, Regulation of Cell-Based Therapies in Europe: Current Challenges and Emerging Issues, Stem Celles and Development, n° 22, 2013, p. 15

367 Directive 2004/23/CE du Parlement et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, JOUE L 102 du 7 avril 2004 ; complétée par la directive 2006/17/CE de la Commission du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine, JOUE L 38 du 9 février 2006 ; et la directive 2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine, JOUE L 294 du 25 octobre 2006

368 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, Op. Cit. Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments, JOUE L 91 du 9 avril 2005

appréhender et notamment depuis l'entrée en vigueur du règlement (CE) n°1394/2007[369] qui est applicable lorsque le produit est qualifié de MTI. Ce constat est flagrant pour les acteurs historiques des thérapies cellulaires à l'image des unités de thérapie cellulaire et des banques de tissus[370]. En effet, suite à l'adoption du règlement (CE) n°1394/2007, leurs activités ont été bouleversées suite à l'ajout de cette nouvelle catégorie de thérapie : les MTI.

Force est de constater que cet encadrement juridique européen est composé d'instruments n'ayant pas la même force juridique et est éventuellement transposable dans les Etats membres de l'UE. De ce fait, les règlements européens s'appliquent totalement et directement dès leur entrée en vigueur dans les Etats membres. Les directives, quant à elles, doivent être transposées dans chaque Etat membre. « *La directive lie tout Etat membre destinataire quant au résultat à atteindre, tout en laissant aux instances nationales la compétence quant à la forme et aux moyens* »[371]. Ceci semble complexifier davantage l'encadrement des produits de thérapie cellulaire et entraine une hétérogénéité certaine dans la transposition des règles européennes dans les différents Etats membres de l'UE. Cette hétérogénéité peut être source d'enjeux de sécurité notamment concernant la circulation des cellules entre les différents Etats membres. Ceci mérite une étude à part entière et ne sera pas évoqué dans ce titre. Toutefois, au-delà de cette potentielle hétérogénéité, il faut remarquer qu'un nombre important de règles sont susceptibles d'intéresser les produits de thérapie cellulaire, d'autant plus qu'en fonction de la qualification du produit de thérapie cellulaire, l'encadrement peut être national à l'image des préparations de thérapie cellulaire.

De plus, il faut souligner que cette filière de la thérapie cellulaire est évolutive entrainant alors un changement nécessaire dans cet encadrement. Il s'agit alors dans ce titre, d'analyser l'appréhension réglementaire par les autorités compétentes de cette filière qu'est la thérapie cellulaire.

Parfois, les cellules transformées seront qualifiées de MTI et dans ce cadre, les MTI seront couverts par la réglementation européenne applicable, parfois elles seront qualifiées de préparation de thérapie cellulaire étant soumises à la législation française. Il semble alors important de déterminer précisément la qualification juridique du produit de thérapie cellulaire afin de pouvoir déterminer son encadrement. De ce fait, il apparaît fondamental de comprendre ce que recouvre la notion de transformation des cellules humaines en produit de santé (CHAPITRE 1) avant d'étudier les processus d'évaluation mis en place de ces produits de thérapie cellulaire (CHAPITRE 2).

---

[369] Règlement (CE) n°1394/2007 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, Op. Cit.

[370] C. CHABANNON, F. SABATIER, E. RIAL-SEBBAG, B. CALMELS, J. VERAN, G. MAGALON, C. LEMARIE, A. MAHALATCHIMY. Les unités de thérapie cellulaire à l'épreuve de la réglementation sur les médicaments de thérapie innovante, Medecine/Sciences, Vol. 30, n° 5, 2014, p. 583

[371] Traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne, article 288

# CHAPITRE 1 : La transformation des éléments du corps humain en produits de santé

L'utilisation des cellules humaines en tant que thérapies soulève de nombreux enjeux car elles sont avant tout protégées en tant qu'éléments du corps humain. La transformation de ces éléments en produit de santé est encadrée par le droit de manière complète puisque des dispositions juridiques couvrent l'ensemble des opérations, du don jusqu'à la distribution du produit final. La nécessité d'encadrer la manipulation, en amont, des cellules destinées à la thérapie est indéniable. Cette protection juridique fonde la distinction entre un produit de santé et un élément du corps humain. A ce titre, au niveau européen, une série de directives et de règlements s'appliquent et visent à garantir la qualité et la sécurité des produits afin de minimiser les risques. Cette protection est d'ailleurs paradoxale car avant même que la cellule ne soit considérée comme un produit de santé, des règles destinées à garantir leur qualité et leur sécurité s'appliquent, ce qui affaiblit la protection juridique des cellules en tant qu'éléments du corps humain.

Tout d'abord, il est nécessaire de rappeler quelques précisions sur la qualification de la cellule, hors du corps humain, destinée à être utilisée en thérapie[372]. Le droit français, en complément du règlement (CE) n° 1394/2007[373] relatif aux médicaments de thérapie innovante, qui s'applique totalement et directement dans les Etats membres de l'Union européenne, a transposé les directives[374] amenées à s'appliquer dans le cadre de cette transformation, et prévoit plusieurs qualifications possibles de la cellule. Bien que mentionnées dans l'introduction générale, il semble nécessaire de préciser de nouveau ces qualifications juridiques. La cellule « *utilisée à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, quel que soit son niveau de transformation, y compris leurs dérivés* » est qualifiée de « *produit cellulaire à finalité thérapeutique* »[375]. Le CSP fait une distinction. Lorsque ce sont des spécialités pharmaceutiques ou des médicaments fabriqués industriellement, ils sont régis par les dispositions de la partie sur les produits de santé du Code de la santé publique. Ils sont alors considérés comme des produits de santé et dépendent du régime des

---

372 Introduction, Section 1

373 Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, JOUE L 324 du 10 décembre 2007

374 Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains ; Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Journal officiel des Communautés européennes L311 du 28 novembre 2001

375 Article L1243-1 du Code de la santé publique

biens. Alors que dans les autres cas, ces produits sont régis par les dispositions du chapitre définissant les produits cellulaires à finalité thérapeutique, à savoir le Livre II, Titre IV intitulé « *Don et utilisation des éléments et produits du corps humain* » et sont considérés comme des préparations de thérapie cellulaire et relèvent du régime de la protection des personnes. D'ailleurs le titre IV qui leur est applicable témoigne de l'application de ce régime[376]. En tant que produit de santé[377], les cellules sont destinées en fonction de leurs caractéristiques, à être qualifiées de médicaments et plus particulièrement de médicaments de thérapie innovante (MTI) et dépendront du régime européen sous plusieurs conditions qui seront étudiées ; ou sinon elles seront qualifiées de médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement et relèveront du régime national. Cette notion de MTI a été introduite par la directive 2003/63/CE[378] en droit de l'UE. Les MTI « *se fondent sur des procédés de fabrication axés sur différentes biomolécules produites par transfert de gènes, et/ ou sur des cellules dont les propriétés biologiques ont été modifiées et qui sont utilisées comme substances actives ou parties de substances actives* »[379]. Ces médicaments sont considérés comme des médicaments à usage humain mais également comme des médicaments dont la substance active est produite « *à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.* »[380] Ce sont des médicaments biologiques et ils sont définis ainsi par l'article L5151-1 du CSP. Parmi ces MTI, sont considérés les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les médicaments de xénotransplantation. Si le produit final remplit les conditions de l'une de ces qualifications ci-dessus, il dépendra du régime européen. Ces médicaments sont distingués en fonction de leur définition européenne et sont appréhendés en fonction de la nature, du type de cellules utilisé et également en fonction de leur action dans le processus de fabrication, en tant que matière première, ou substance active ou pour l'utilisation du produit final. Si le produit ne répond pas aux exigences européennes de définition de ces

---

[376] Ces dispositions sont issues de la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique qui a principalement transposé la directive 2004/23/CE (complété des directives 2006/17/CE couvrant la chaine du don et le contrôle des tissus et cellules et 2006/86/CE). Cette transposition a été complétée d'une série d'actes règlementaires et législatifs que nous serons amenés à évoquer

[377] La notion de produit de santé est apparue avec la loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme et fait aujourd'hui l'objet d'une partie dans le CSP

[378] Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JOUE L159/46 du 27 juin 2003

[379] *Ibid,* Partie IV, Annexe 1

[380] *Ibid*, Partie I 3.2.1.1 b) Annexe I ; Ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, JORF n° 99 du 27 avril 2007, elle modifie l'article L5151-1 CSP

qualifications, il peut dépendre du régime national et être qualifié de MTI-PP qui se différencie des médicaments de thérapie innovante, par ses caractéristiques et par sa destination. Néanmoins, ils sont considérés comme des médicaments à usage humain et sont d'ailleurs définis par l'article L5121-1 du Code de la santé publique[381] qui transpose le règlement (CE) n° 1394/2007.

Toutes ces qualifications possibles amènent à se demander comment est appréhendé ce passage d'élément au produit de santé et comment sont gérées ces différentes qualifications. Pour ce faire, le droit de l'Union européenne constitue la base de notre réflexion car il a introduit la notion de MTI. Ce règlement a établi des critères de distinction permettant de savoir si le produit final relèvera du régime de protection des personnes ou du régime des biens et dans le cas où la cellule transformée répond aux critères du MTI, si c'est la règlementation européenne ou nationale qui s'applique (SECTION 1). L'application de ces critères n'est pas toujours si simple, d'autres considérations liées à la nature même de la cellule sont à prendre en compte, c'est pourquoi l'EMA intervient auprès des professionnels afin de les aider dans ce processus de qualification (SECTION 2).

## SECTION 1 : Le processus de qualification en produit de santé

Le règlement (CE) n° 1394/2007[382] et la directive 2001/83/CE annexe 1 part IV[383] donnent des précisions et des définitions légales des MTI et constitueront notre base de réflexion pour cette section. La détermination de la qualification est très importante, car en fonction de celleci les exigences ne seront pas les mêmes. Par exemple, une spécialité nécessite une autorisation de mise sur le marché, qui est une procédure lourde et complexe alors qu'une préparation nécessite une autorisation donnée par l'ANSM, après avis de l'Agence de la biomédecine[384]. Dans un premier temps, il s'agit de se demander à partir de quel moment la cellule est transformée en produit de

---

[381] Article L5121-1 17° du CSP : « *Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement, tout médicament tel que défini dans le règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil, du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, fabriqué en France selon des normes de qualité spécifiques et utilisé dans un hôpital en France, sous la responsabilité d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé. Ces médicaments font l'objet d'une autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cette autorisation peut être assortie de conditions particulières ou de restrictions d'utilisation. Par dérogation, ces médicaments peuvent également être fabriqués, importés ou exportés dans le cadre de recherches définies à l'article L. 1121-1 du présent code. L'autorisation peut être modifiée, suspendue ou retirée. L'Agence de la biomédecine est informée des décisions prises en application du présent 17°* »

[382] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit.

[383] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Op. Cit.

[384] Article L1243-2 du Code de la santé publique

santé (PARAGRAPHE 1), dans un deuxième temps, de savoir de quel régime européen ou national le produit dépendra (PARAGRAPHE 2).

## PARAGRAPHE 1 : La transformation des cellules humaines en produit de santé

La première étape dans le passage d'élément du corps humain à celui de produit de santé concerne le processus de transformation de la cellule. Il est alors important de pouvoir définir précisément cette notion car les règles applicables au produit final seront d'autant plus protectrices que le produit engendrera de risques. Autrement dit, il est supposé que plus la transformation est importante, plus le produit engendrera de risques, plus il y a de chance que le produit bénéficie de la qualification ayant le régime juridique le plus protecteur pour le patient. Pourtant, cette notion manque de clarté (A) alors qu'elle soulève des enjeux indéniables sur le plan éthique (B).

### A. Les frontières incertaines de la notion de transformation

Le processus de transformation de l'élément du corps humain vers un produit de santé est comme le qualifie Aurélie Mahalatchimy « *une zone grise* »[385]. En effet, cette opération manque de précision afin de délimiter ses contours juridiques.

La transformation est définie dans la directive 2004/23/CE du 31 Mars 2004[386] comme « *toute activité liée à la préparation, la manipulation, la conservation et le conditionnement de tissus ou de cellules destinés à des applications humaines* ». Cette définition est large et est susceptible de correspondre à l'ensemble des qualifications possibles données au produit composé de cellules destiné à des applications humaines. Autrement dit, cette définition peut correspondre à la qualification de préparation, de médicament de thérapie innovante ainsi que de médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement et de médicament combiné de thérapie innovante. La transformation implique donc des opérations selon lesquelles le produit final restera juridiquement soit sous le régime de protection des personnes, ce régime concernera la préparation[387] et relèvera des directives tissus et cellules, ou soit sous le régime des biens, pour les médicaments de thérapie

---

[385] A. MAHALATCHIMY, L'impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit., p. 238

[386] Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, Op. Cit., article 3 g)

[387] Par exemple, il s'agira de cellules souches hématopoïétiques à visée de reconstitution hématologique

innovante et relèvera du règlement (CE) n° 1394/2007[388] ou de l'article L5121-1 du Code de la santé publique au cas où c'est un MTI-PP ou du règlement (CE) n° 2017/745 en cas de dispositif médical[389]. Ainsi, il convient de savoir très en amont à quelle catégorie juridique le produit appartient car il n'entrainera pas l'application des mêmes règles juridiques notamment à la lumière des risques que le produit final pourrait engendrer. L'enjeu est de savoir à partir de quel degré de transformation, la cellule dépasse la frontière de l'élément du corps humain pour devenir un produit de santé. Autrement dit, il s'agit de savoir à partir de quand la cellule est suffisamment détachée et transformée du corps humain. Il apparaît dans ce cadre nécessaire d'étudier la législation française (1) et la législation européenne (2).

*1. Le manque de précision de la législation française*

La législation française ne donne pas de précision à ce sujet. Néanmoins, des institutions se sont intéressées à cette question et ont fourni des pistes quant à la manière d'apprécier ce degré de transformation. Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) a adopté un avis dans lequel il appréhende ce passage d'élément du corps humain au produit de santé[390]. Des critères scientifiques déterminent le niveau de transformation pour ce changement de catégorie et donc de régime juridique. Selon lui, le prélèvement et le conditionnement ne modifient pas le statut d'élément du corps humain de la cellule mais plus les transformations sont considérables, plus la cellule sera détachée du corps humain. *« Plus la « valeur ajoutée » par ces manipulations est importante* », plus il y a de chance que la cellule soit considérée en tant que produit de santé. Inversement, moins les produits biologiques sont manipulés, plus ils restent des éléments du corps humain. Il semblerait donc que la fixation d'une règle fixant un degré de transformation à atteindre afin de changer de régime juridique soit impossible. Il s'avère alors nécessaire d'apprécier *in concreto* chaque cas. De plus, le CCNE fait référence à la prise en compte de critères ontologiques afin d'apprécier cette transformation. En effet, l'appréciation de l'opération de transformation ne sera pas la même selon l'intervention faite sur la cellule, selon les différents intérêts en cause et selon l'origine de la cellule. Le droit de l'Union européenne semble plus précis afin d'apprécier cette transformation.

---

[388] Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit.

[389] Règlement (UE) n° 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE, JOUE L 117 du 5 mai 2017

[390] CCNE, Commercialisation des cellules souches humaines et autres lignées cellulaires, Avis n° 93, 2006

*2. L'établissement de critères en droit de l'Union européenne*

Cette notion de transformation a été appréciée par le droit de l'Union à l'occasion de l'adoption du règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante[391] dont l'objectif est d'apporter de la clarté et plus de précisions pour l'utilisation des thérapies innovantes. Afin que la transformation de la cellule emporte un changement de catégorie juridique (d'éléments du corps humain en médicament de thérapie innovante), le produit final doit répondre à deux conditions alternatives[392].

Premièrement, le règlement (CE) n° 1394/2007 évoque la manipulation substantielle. Cette opération vise à « *obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés.* »[393]. Afin de clarifier cette notion, le règlement (CE) n° 1394/2007 donne une liste de manipulations « *en particulier* »[394] considérées comme non substantielles. Ainsi, sont considérées comme telles les opérations de découpage, broyage, façonnage, centrifugation, trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, stérilisation, irradiation, séparation, concentration ou purification de cellules, filtration, lyophilisation, congélation, cryoconservation, vitrification[395]. D'autres exemples de manipulations substantielles et non substantielles ont également été apportées par le '*Committee for Advanced Therapies*' (CAT)[396]. Ainsi, le radiomarquage des leucocytes n'a pas d'impact significatif sur les propriétés des cellules. Néanmoins, cette liste manque de pertinence car comme le précise Aurélie Mahalatchimy en se référant à Janis Ancans, « *l'irradiation des cellules, bien que considérée comme une manipulation non substantielle, peut avoir un effet substantiel sur les caractéristiques biologiques et les fonctions physiologiques, qui sera pertinent dans le cadre*

---

391 Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit.

392 Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit., article 2, Paragraphe 1, c)

393 *Ibid*, Article 2 c)

394 Autrement dit, c'est une liste non exhaustive

395 Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit., annexe 1, Manipulations visées à l'article 2, paragraphe 1, point c) premier tiret

396 Pour rappel, il s'agit du comité de l'EMA responsable de l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des MTI

*d'une application thérapeutique* »[397]. Dans un guide de 2010 mis à jour en 2017[398], l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) considère comme substantielle une modification des *« propriétés biologiques initiales des cellules et tissus* ». Il s'avère utile de s'interroger à ce sujet quant à la succession de modifications. Est-ce qu'une succession de modifications non substantielles peut conduire à un procédé qui constituerait au final une modification substantielle ? L'ANSM a pu répondre à cette question dans un guide destiné à savoir quel cadre réglementaire est applicable au produit ainsi transformé[399]. Il se pourrait que cette possibilité soit envisageable, ce qui complexifie encore plus l'appréhension de la manipulation substantielle, d'autant plus que les techniques visant à manipuler les cellules évoluent très rapidement. C'est pourquoi la qualification en tant que manipulation substantielle s'avère difficile, bien que cette notion soit fondamentale afin de savoir à quel régime juridique l'élément considéré est soumis.

Si ce critère de manipulation substantielle n'est pas rempli, le règlement (CE) n° 1394/2007 a prévu un second critère alternatif destiné à qualifier le produit final en tant que médicament. Il s'agit de l'utilisation non homologue des cellules et tissus. Ceux-ci ne doivent pas être utilisés pour la ou les même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et le donneur. Le CAT s'est également interrogé sur ce critère et considère que les cellules adipeuses transplantées dans des tissus autres que les tissus adipeux sont considérées comme des médicaments de thérapie innovante[400]. Dans un document annexé à la proposition pour l'adoption du règlement (CE) n° 1394/2007[401], la Commission a également donné des exemples afin d'apprécier cette notion. Elle considère que le cartilage n'ayant pas fait l'objet de manipulation substantielle utilisé pour remplacer du cartilage même ailleurs que son emplacement de base n'est pas susceptible d'entrer dans la qualification

---

[397] A. MAHALATCHIMY L'impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit., p.146, se réfère à EMA, CAT, Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products, 17 October 2012, EMA/ 498937/2012, et ANCANS J., Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development, Frontiers Immunology, 2012, n°3, p. 253, publié en ligne le 14 août 2012, doi: 10.3389/fimmu.2012.00253.

[398] Décision du 27 octobre 2010, définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire, publiée au BOS N°2010/11 du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé du 15 décembre 2010 ; la décision du 5 mai 2017 du directeur général de l'ANSM modifie les bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.

[399] ANSM, Médicaments de thérapie innovante, Médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement et préparations : Synthèse du cadre réglementaire applicable pour la fabrication, le développement et la mise sur le marché de ces produits, Version 1 du 30 mars 2012, Mise à jour le 5 juin 2012

[400] EMA, Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, EMA/CAT/600280/2010, Rev.1, 2015, p.12

[401] Commission staff working document - Annex to the proposal for a regulation on advanced therapy medicinal products impact assessment {COM(2005) 567 final} /* SEC/2005/1444 */

d'ingénierie tissulaire, ceci représente de la transplantation. Ce produit ne sera pas soumis au règlement[402] mais à la directive 2004/23/ CE[403].

Cette technique employée par l'Union Européenne pour tenter de clarifier ces notions est assez imprécise mais s'explique toutefois par l'évolution rapide des techniques visant à manipuler les cellules. En effet, ce domaine évolue très rapidement et une définition large des concepts employés ayant pour conséquence la modification de la qualification de la cellule est inévitable et semble le plus judicieux. Néanmoins, ce changement de qualification a un impact important sur la protection du caractère « *humain* » accordée à la cellule.

**B. L'impact de la qualification de médicament sur le droit des personnes**

La qualification en tant que médicament met fin à l'application des principes de protection de la personne et engendre l'application de principes tendant aux biens. C'est pourquoi le consentement éclairé est très important[404] (1) car les principes applicables au médicament ne sont pas les mêmes que les principes de protection de la personne (2).

*1. L'importance du consentement éclairé*

La loi du 4 mars 2002[405] consacre le principe d'un droit au consentement aux soins. L'article L1111-4 du CSP dispose qu'« *aucun acte médical, ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et le consentement peut être retiré à tout moment* ». L'acte de prélèvement est considéré comme un acte de soin et entre dans le champ d'action de cet article. Ainsi, le consentement de la personne doit toujours être recherché et ce que la personne soit mineure, majeure, capable ou incapable. Pour pouvoir transformer les cellules en produit de santé, le consentement doit être éclairé et cette finalité de transformation doit être portée à la connaissance du donneur. Dans ce cadre, le donneur pourrait faire face à un enjeu de responsabilité car ce don

---

[402] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit.

[403] Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, Op. Cit.

[404] Partie 1, Titre 1, Chapitre 2, Section 1, Paragraphe 2

[405] Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, Op. Cit.

peut engendrer la transformation de ces cellules en des produits ayant plus de risques pour lui (si le produit est destiné à un usage autologue), ou pour des patients (s'il est prévu pour un usage allogénique). Qu'est-ce qu'un consentement éclairé ? Quelle serait l'étendue de l'information à donner dans ce cas ? Cette notion mérite quelques précisions. Le consentement éclairé a fait l'objet de précisions et d'exigences de la part du juge. Ainsi, il est prévu que le consentement soit recherché au cours d'un entretien individuel qui permettra au professionnel d'expliquer la nature de l'intervention, ses apports, ses bénéfices et ses risques. Le juge rajoute qu'un entretien préalable entre un médecin et son patient ne suffit pas[406], pas plus que la production d'une notice d'information[407]. Le consentement sera éclairé lorsqu'il sera l'aboutissement d'un suivi sérieux et traçable du malade qui révèle la tenue d'un entretien, l'existence de plusieurs consultations et la remise éventuelle de documents[408]. Dans un arrêt de 2009, la CEDH considère que les problématiques liées à l'intégrité physique des patients, à leur participation au choix des actes médicaux leur étant prodigués ainsi qu'à leur consentement entrent dans le champ de l'article 8 de la Convention[409]. Ce caractère « *éclairé* » signifie que le patient doit avoir été informé car il n'y a pas de véritable choix s'il n'y a pas d'information sur les risques et l'avantage escompté de l'acte. Autrement dit, la nature exacte de l'opération ainsi que les conséquences que le patient doit subir lui sont obligatoirement indiquées. Cette obligation d'information a été confirmée dans l'arrêt Teyssier[410]. Le Code de déontologie médicale[411], la charte de la personne hospitalisée[412] et la loi du 4 mars 2002[413] y font également référence. Au niveau international, la convention d'Oviedo[414] dispose dans son article 5 qu'une intervention ne peut être effectuée qu'après que la personne ait reçu préalablement une information adéquate quant au but et la nature de l'intervention ainsi qu'à

---

406 CE, 10 mars 2004, n°251594

407 CAA Douai, 30 juin 2010, n°09DA00054

408 CAA de Paris, 17 février 2005, CH de Montmorency, n°01PA01893

409 CEDH, Codarcea c/ Roumanie, Requête n° 31675/04, Troisième section, 2009, p. 18-19

410 Cour de cassation, arrêt Teyssier rendu le 28 janvier 1942 par la chambre des requêtes, Op. Cit.

411 Code de déontologie médicale, article 35 (Article R4127-35 du Code de la santé publique) : « *Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension.* »

412 Cette charte est une actualisation de la charte du patient hospitalisé de 1995 rendue nécessaire par l'évolution des textes législatifs. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins - Direction générale de la santé, avril 2006 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/charte_a4_couleur.pdf

413 Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, Op. Cit., article 11 (article L1111-1 et suivants du CSP)

414 Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, Conseil de l'Europe, Op. Cit.

ses conséquences et ses risques. Dans l'arrêt précité de 2009[415], la CEDH affirme que les Etats doivent prendre des mesures règlementaires pour que les médecins informent leurs patients sur les conséquences prévisibles de l'intervention projetée. Le contenu de l'information délivrée au patient a été interprété dans un sens toujours plus extensif au point de confiner à l'exhaustivité. La possibilité de transformation des cellules du patient en médicament doit donc faire l'objet d'une information, d'autant plus que les patients n'envisagent pas forcément cette possibilité de transformation. De plus, le consentement est donné pour un certain périmètre de possibilités. Il vient fixer le contour des possibilités. Mais, l'ensemble des potentielles utilisations ne peut pas être prédit. C'est pourquoi l'importance du recueil du consentement éclairé est confirmé dans le CSP. De plus, ce consentement revêt une temporalité continue puisqu'il existe un droit de retrait du consentement. L'article L1211-2 du CSP prévoit que « *l'utilisation d'éléments et produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible* » à condition d'obtenir le consentement de la personne concernée. Dans ce cadre, il s'agit d'ajuster le consentement au contexte. Le législateur met en balance une volonté de protection toujours plus étroite de l'individu et une conception visant à rendre toujours plus accessibles les matériaux biologiques pour la recherche et le soin. En effet, lorsqu'intervient le changement de finalité ou lorsque l'utilisation prévue n'est pas couverte par le consentement qui a été donné, il faut en principe obtenir un nouveau consentement. Néanmoins, généralement, le consentement est recueilli de manière volontairement large, comme c'est le cas pour les biobanques qui utilisent des formulaires de consentement étendu et global[416]. Ce recueil limite toutefois le respect des principes fondamentaux mentionnés dans le précédent chapitre et remet en cause la volonté de protection de la personne. Il peut être prévu que la personne soit recontactée afin de l'informer d'une nouvelle utilisation potentielle. Ceci permet d'être en adéquation avec le respect du consentement éclairé. Si toutefois la personne n'est pas joignable, un comité d'éthique peut être consulté afin d'approuver cette nouvelle utilisation[417]. A l'heure de la digitalisation, une nouvelle forme de consentement est proposée. Il s'agit du consentement dynamique. Le consentement est donné électroniquement. Sur le fond, ce type de consentement respecte les mêmes exigences que le consentement écrit sur papier. En outre, l'information doit décrire et expliquer l'objet de l'étude et

---

[415] CEDH, Codarcea c/ Roumanie, Requête n° 31675/04, Op. Cit., p. 19-20

[416] T. CAULFIED, J. KAYET, Broad Consent in Biobanking: Reflections on Seemingly Insurmountable Dilemmas, Medical Law International, vol. 10, 2009, p. 85-100; B. HOFMANN, Broadening consent and diluting ethics? , Journal of Medical Ethics, vol. 35, 2009, p. 125-129

[417] Article L1211-2 du Code de la santé publique : « *Il peut être dérogé à l'obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée, ou lorsqu'un des comités consultatifs de protection des personnes mentionnés à l'article L. 1123-1, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire* »

être compréhensible pour le patient[418]. L'information peut être enrichie sur internet au moyen de vidéos permettant au patient de réfléchir ou de poser des questions plus tard, ce qui est impossible à mettre en oeuvre au travers d'un consentement écrit. Cette possibilité a le mérite d'assurer la protection des personnes tout en favorisant les exigences en matière de recherche en santé. Le respect de la volonté de la personne semble ainsi garanti.

Cet aspect revêt un caractère important car comme le démontre le CCNE dans son avis n°93, les éléments du corps humain ayant acquis de nouvelles caractéristiques en raison d'un travail humain par exemple, peuvent faire l'objet de droits de propriété[419].

*2. L'évolution des principes applicables à la cellule transformée*

Pour les cellules qui auront été suffisamment transformées et qui correspondront donc à la définition de médicament, les principes de protection de la personne ne s'appliqueront plus. Désormais, le produit issu de la transformation de la cellule pourra être objet de propriété et de commercialisation. Ce principe de propriété engendre également des enjeux quant à la brevetabilité des inventions biotechnologiques. Il faut préciser que le brevet est un droit d'exclusivité et ne confère pas un droit de propriété sur la matière biologique. Ce n'est pas le vivant qui est breveté mais le procédé technique. Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne ont adopté le 6 juillet 1998, la directive 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques[420] dont l'objectif est d'harmoniser les législations et pratiques des différents Etats membres dans ce domaine afin d'encourager principalement le développement de ces inventions. Le droit national des brevets de chaque Etat membre reste néanmoins la référence pour la protection juridique des inventions biotechnologiques ; droit national qui a dû s'adapter à la directive pour tenir compte de ses dispositions. Ainsi, selon la directive relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques sont brevetables, les inventions nouvelles impliquant une activité inventive et susceptibles d'application industrielle, même lorsqu'elles portent sur un produit composé de matière biologique ou en contenant ou sur un procédé permettant de produire, de traiter ou d'utiliser la matière biologique. Elle pose des exceptions à la brevetabilité portant notamment sur le corps humain dans sa globalité, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence même

---

[418] HC. STOEKLE, JF. DELEUZE, G. VOGT, C. HERVE, Vers un consentement éclairé dynamique, Médecine/ Sciences, Vol. 33, n° 2, p. 190

[419] CCNE, Commercialisation des cellules souches humaines et autres lignées cellulaires, Avis n° 93, 2006

[420] Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, Journal officiel des Communautés européennes, L 213, 30 juillet 1998

partielle d'un gène, les procédés de clonage des êtres humains, de modification de l'identité génétique germinale de l'être humain, les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales. Les dispositions de cette directive ont été transposées en droit français dans l'article L611-18 du Code de la Propriété Intellectuelle (CPI). Cette législation apparaît plus limitative car elle prévoit que « *seule une invention constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain peut être protégée par brevet* », « *cette protection ne couvre l'élément du corps humain que dans la mesure nécessaire à la réalisation et à l'exploitation de cette application particulière* ».

Enfin, correspondant à la définition de médicament, ces cellules transformées sont commercialisables si les développeurs du produit final obtiennent une autorisation de mise sur le marché qui est la condition *sine qua non* afin d'être commercialisable. Dans son avis n°9[421], le CCNE affirme que *« ce qui est en cause n'est plus un produit du corps humain, mais un dérivé sous forme de la substance fabriquée*. »[422] Il définit la commercialisation comme « *une démarche consistant à transformer une chose ou un produit en objet mercantile et à la diffuser dans un système d'échange concurrentiel. C'est-à-dire que la commercialisation exige en général deux conditions : 1) une offre et une demande, donc un marché ; 2) la fixation d'un prix qui assure l'équilibre de ce marché* »[423] et fixe les critères d'application du principe de non commercialisation. Le CCNE précise que « *la question de la commercialisation se posera surtout pour des produits qui sont déjà dans une large mesure objet de transformations, ce qui est à l'évidence le cas des cellules souches et les produits de la thérapie cellulaire. La prise en compte de la valeur ajoutée par ces transformations et le souci de couvrir les frais engagés et les investissements préalables justifient qu'on parle dans un tel cas de commercialisation* »[424]. Cette valeur reconnue à la cellule transformée s'applique alors bien avant cette transformation car les opérations menées sur la cellule, notamment le stockage ou l'analyse ont un coût et d'ailleurs « *une rétribution du travail auquel il est procédé* »[425] est possible. Ces coûts auront par la suite une répercussion sur les utilisateurs de ces médicaments d'où les coûts prohibitifs des thérapies actuellement.

Une fois que le produit final répond aux conditions du médicament (ou non), il s'agit de savoir si les règles à appliquer seront européennes ou nationales.

---

[421] CCNE, Avis sur les problèmes posés par le développement des méthodes d'utilisation de cellules humaines et de leurs dérivés, Avis n°9, 1987

[422] *Ibid*, p. 2

[423] CCNE, Commercialisation des cellules souches humaines et autres lignées cellulaires, Avis n° 93, Op Cit., p. 4

[424] *Ibid,* p.6

[425] CCNE, Avis sur la non-commercialisation du corps humain, Avis n° 21, Op Cit., p. 2

## PARAGRAPHE 2 : La détermination du cadre juridique applicable

En fonction du respect de plusieurs conditions, le régime applicable au produit résultant de la transformation des cellules sera soit européen, soit national. La détermination du champ d'application dépend de l'échelle du marché auquel le produit est destiné et de son type de fabrication (A). Néanmoins, les structures manipulant les cellules ne remplissent pas forcément ces conditions, faute de moyens, afin de fabriquer un MTI. Dans ce cadre, leur produit relèvera du régime national qui est plus souple (B).

### A. L'exigence des critères européens

L'UE exige le respect de plusieurs critères afin que la règlementation européenne concernant les MTI soit applicable. Premièrement, les médicaments doivent être fabriqués à l'échelle industrielle (1). Deuxièmement, l'étendue du marché auquel est destiné le produit final est importante à déterminer car elle n'engendrera pas les mêmes conséquences[426] et d'ailleurs le produit ne sera pas qualifié de la même façon. En effet, un produit destiné à être commercialisé à l'échelle européenne (2) (excepté pour les médicaments orphelins) concernera plus de patients que si le produit est destiné à un marché national.

#### *1. La fabrication industrielle*

Selon la directive 2001/83/CE[427], la législation européenne s'applique aux médicaments étant soit « *préparés industriellement* », soit « *fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel* »[428]. La Commission européenne a eu l'occasion de donner des indications sur ce « *processus industriel* » dans une communication évoquant la proposition de l'adoption du

---

[426] J. BACHRI, La protection de la santé face aux risques industriels, Revue Droit & Santé, Hors-série, n° 50, 2013, p. 342-351

[427] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Journal officiel des Communautés européennes L311 du 28 novembre 2001, Op. Cit.

[428] *Ibid*, Article 2

règlement (CE) n° 1394/2007[429]. Il s'agit de toute « *production massive* »[430] des MTI destinés à un usage allogénique et de tous les MTI destinés à un usage autologue et fabriqués selon un processus industriel et standardisé. La Commission a pu illustrer ses propos au travers de l'utilisation d'une technologie non industrielle mise en oeuvre par un hôpital sur des cellules autologues pour réparer le tissu cardiovasculaire pour un patient dans le même hôpital[431]. Ce produit peut être un produit de thérapie innovante, si les cellules sont substantiellement manipulées. Toutefois, étant entièrement préparé et utilisé dans un hôpital conformément à une prescription médicale pour un patient, ce cas ne sera pas couvert par le règlement puisque la fabrication n'est pas industrielle[432]. Enfin, une banque de tissus qui utilise des tissus ou cellules étant destinés à être transplantés par une manipulation non substantielle comme par exemple la stérilisation, mais toutefois produits à très grande échelle et via un processus industriel ne sera pas soumis à l'application du règlement et ce quel que soit le degré d'industrialisation du procédé[433]. Ce critère, comme ceux évoqués précédemment destinés à savoir si le produit final était un médicament ou non, est peu précis et fait l'objet de beaucoup d'illustrations concrètes. Ceci induit une fois de plus une analyse au cas par cas et non une application générale.

*2. La destination du produit*

La réglementation européenne exige cumulativement que les médicaments doivent être « *destinés à être mis sur le marché dans les Etats membres* »[434]. Il s'agit dans ce deuxième temps, de délimiter cette notion. Lors de la mise en application de la directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007[435], l'interprétation de la notion de « *mise sur le marché* » a été

---

[429] Commission staff working document- Annex to the proposal for a regulation on advanced therapy medicinal products impact assessment – COM (2005) 567 final/ SEC/2005/1444/

[430] *Ibid,* « *any 'mass production' of advanced therapy products for allogeneic use (batch production, 'on the shelf' products etc.);* »

[431] *Ibid, « A hospital developing an in-house, non-industrial technology based on autologous cells to repair/ regenerate cardiovascular tissue for a given patient, treated in the same hospital »*

[432] *Ibid, « the resulting product may be considered as an advanced therapy product, if the cells are substantially manipulated; however, it is prepared in full and used in a hospital, in accordance with a medical prescription for an individual patient. This case would therefore not be covered by the proposed Regulation, as it falls outside its scope »*

[433] *Ibid, « A tissue bank processing tissues or cells for transplantation, through non-substantial manipulation ( e.g. sterilisation and preservation (drying and/or freezing)), on a very large scale and via an industrial process. In this case, the product is not an advanced therapy product, and is therefore not covered by the proposed Regulation, no matter how industrial the process is. »*

[434] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Op. Cit., article 2

[435] Amendant la Directive 90/385/CEE sur le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux dispositifs médicaux implacables actifs, la Directive 93/42/CEE concernant les dispositifs médicaux, la Directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides

soulevée. Elle définit le terme comme « *la première mise à disposition à titre onéreux ou gratuit d'un dispositif [...], en vue de sa distribution et/ou de son utilisation sur le marché communautaire, qu'il s'agisse d'un dispositif neuf ou remis à neuf* ». Le règlement (CE) n° 765/2008[436] définissant les exigences pour l'accréditation et la surveillance du marché relatif à la commercialisation des produits[437] définit ce terme comme « *la première mise à disposition d'un produit sur le marché communautaire* ». Le règlement (CE) n° 765/2008 donne une définition de la « *mise à disposition* ». Il s'agit de « *toute fourniture d'un produit destiné à être distribué, consommé ou utilisé sur le marché communautaire dans le cadre d'une activité commerciale, à titre onéreux ou gratuit* »[438]. Ainsi, pour être mis sur le marché, un produit doit être mis à disposition en vue de sa distribution ou de son utilisation. Dans ce contexte, la fourniture du produit doit être induite. Ainsi, le produit doit avoir intégré la chaîne de distribution et non pas seulement être entièrement fabriqué. Le guide relatif à la mise en application des directives basées sur la nouvelle approche et l'approche globale[439] indique que la mise sur le marché a lieu lorsque le produit est cédé. La mise sur le marché du produit « *exige une offre ou un accord (écrit ou verbal) entre deux ou plusieurs personnes physiques ou morales en vue de transfert de la propriété, de la possession ou de tout autre droit concernant le produit en cause. Ce transfert peut s'effectuer à titre onéreux ou gratuit. Il n'exige pas la cession physique du produit* »[440].

L'opération de mise sur le marché « *est réservée soit au fabricant, soit à un importateur, de sorte que le fabricant et l'importateur sont les seuls opérateurs économiques habilités à mettre des produits sur le marché* »[441] alors que la mise à disposition est mise en œuvre lors de toute fourniture ultérieure, « *d'un distributeur à un autre ou d'un distributeur à un utilisateur final* » [442]. Ces concepts de mise à disposition et de mise sur le marché s'appliquent à chaque produit individuellement et non à un type de produit, sachant que la mise sur le marché n'a pas lieu « *lorsqu'un produit est fabriqué pour un usage personnel* »[443]. Ceci ne semble toutefois pas

---

[436] Règlement (CE) n° 765/2008 du Parlement européen et du Conseil du 9 juillet 2008 fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produits et abrogeant le règlement (CEE) n° 339/93 du Conseil, JOUE L 218 du 13 août 2008

[437] Règlement (CE) n° 765/2008 du Parlement européen et du Conseil du 9 juillet 2008 fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produits et abrogeant le règlement (CEE) n° 339/93 du Conseil, JOUE L 218 du 13 août 2008, article 2, 2)

[438] *Ibid*, article 2, 1)

[439] COMMISSION EUROPEENNE, Guide bleu relatif à la mise en œuvre de la réglementation de l'Union européenne sur les produits 2016, Communication de la Commission, JOUE 272, 26 juillet 2016

[440] *Ibid*

[441] *Ibid*

[442] *Ibid*

[443] *Ibid*

s'appliquer aux MTI à usage autologue car le règlement (CE) n° 1394/2007 s'applique à ces MTI dans la mesure où des exigences concernant l'étiquetage notamment sont prévues[444]. Ces MTI autologues peuvent alors être fabriqués à l'échelle industrielle et être destinés au marché de l'ensemble des Etats membres de l'UE. Dans ce cadre, il semble alors que ce soit le procédé de fabrication du MTI destiné à un usage autologue qui soit réalisé à l'échelle industrielle alors que le MTI est destiné à un seul patient[445]. C'est d'ailleurs le cas de Provenge®. En effet, les cellules du patient sont dirigées vers une entreprise pharmaceutique afin d'être substantiellement manipulées et fabriquées selon un procédé industriel. Le MTI fabriqué est distribué à l'hôpital afin d'être administré au patient. Ce concept de « *mise sur le marché* » apparaît plus clair suite à ces précisions données par la Commission mais est-il applicable aux produits cellulaires ? Dans ce guide bleu, une liste est fournie concernant son application et les médicaments n'y figurent pas explicitement, bien que les dispositifs médicaux se trouvent dans cette liste. Les produits de santé sont également précisés. Suivant l'objectif de cohérence de l'UE afin d'assurer une application plus uniforme de la réglementation dans divers secteurs, il semblerait concevable que cette définition puisse s'appliquer aux médicaments[446] sans devoir établir une définition pour ce secteur[447]. Ce deuxième critère cumulatif possède également une portée volontairement large afin de pallier les évolutions rapides du domaine et d'englober de nouvelles situations à risque.

Ces conditions impliquent nécessairement des moyens matériels et financiers conséquents et la nécessité de faire appel à la robotisation. L'Union Européenne est consciente de ces enjeux et a ainsi prévu une catégorie de médicaments de thérapie innovante ne nécessitant pas le respect de ces conditions européennes mais le respect de la législation nationale. Ainsi, lorsque la fabrication de produits cellulaires est artisanale, bien qu'ils bénéficient d'une autorisation, les établissements ne sont pas soumis à la réglementation européenne pour ces produits.

---

[444] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit. Annexe II, Résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 10, 2. Composition du produit : « *Si le produit contient des cellules ou des tissus, ils doivent être décrits de manière détaillée et leur origine spécifique indiquée, y compris l'espèce animale en cas d'origine non humaine*. »

[445] A. MAHALATCHIMY, Impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit., p.162

[446] A. MAHALATCHIMY, L'impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit., p. 151

[447] A. MAHALATCHIMY, L'impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit., p. 152

**B. L'existence d'un régime national dérogatoire**

Le règlement (CE) n° 1394/2007 prévoit des dérogations à l'obligation d'obtenir une autorisation de mise sur le marché préalablement à la mise à disposition des patients de certains médicaments. Elles sont prévues à l'article 3§7 du règlement (CE) n° 1394/2007, dans le cadre de « *l'exemption hospitalière* » et également dans la directive 2001/83/CE. D'après la Commission, une soixantaine de dérogations à cette obligation ont été accordées jusqu'en avril 2012. Les MTI-PP sont encadrés au niveau national (1) de manière ambiguë (2).

*1. L'encadrement des médicaments de thérapie innovante préparés-ponctuellement*

Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement sont prévus à l'article 28§2 du règlement (CE) n° 1394/2007. Ce règlement modifie la directive 2001/83/CE[448] et vient définir l'exemption hospitalière[449]. Sont ainsi exclus du champ d'application de la règlementation européenne, les « *médicaments de thérapie innovante, tels que définis dans le règlement (CE) n° 1394/2007, préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé*. » Cet article fixe un encadrement précis de ce type de médicament. Son application se limite aux hôpitaux. Cette classe de médicaments répond aux besoins de développement de certains médicaments dont les acteurs industriels ne sont pas prêts à assurer le service médical. Ainsi des unités ayant moins de moyens financiers et matériels peuvent assurer ce développement. Dans la règlementation française, selon la loi n°2011-302 du 22 mars 2011[450], l'exemption hospitalière est nommée MTI-PP. Etant introduits dans le Code de la santé publique[451], ils sont donc considérés comme des médicaments mais ayant des spécificités. Ils sont

---

448 Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Op. Cit.

449 Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit., Article 28, Modifications de la directive 2001/83/CE, la directive est ainsi modifiée, 2) : « *A l'article 3, le point suivant est ajouté : « 7. La fabrication de ces produits est autorisée par l'autorité compétente de l'État membre. Les États membres veillent à ce que les exigences nationales de traçabilité et de pharmacovigilance, ainsi que les normes de qualité spécifiques mentionnées au présent paragraphe, soient équivalentes à celles prévues au niveau communautaire pour les médicaments de thérapie innovante pour lesquels une autorisation est nécessaire en application du règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments* » »

450 Loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques, JORF n° 0074 du 29 mars 2011

451 Article L5121-1 17° du Code de la santé publique, voir note de bas de page

considérés comme utiles afin de permettre aux patients de recevoir un médicament de thérapie innovante dans des conditions contrôlées dans les cas où aucun médicament n'est disponible pour une indication avec un besoin médical non satisfait[452]. Le développement de ces MTI-PP est sous la responsabilité des Etats membres de l'UE.

*2. Le médicament de thérapie innovante préparé-ponctuellement : une notion floue*

Il faut constater que la définition prévue de ces MTI est mise en place de manière hétérogène par les Etats membres de l'UE d'autant plus que certains termes de la définition ne sont pas précisés. En effet la préparation « *ponctuelle* », le fait que le produit soit « *spécialement conçu* » ou encore « *les normes de qualité spécifique* » ont été appréciés différemment selon les Etats. Par exemple, certains États membres interprètent cette notion de manière restrictive et plafonnent le nombre de patients tandis que d'autres ne fixent pas de limites et appliquent la dérogation au cas par cas. De plus, il est arrivé que des Etats membres considèrent que l'utilisation de ces MTI-PP peut s'apparenter à la réalisation des essais cliniques afin d'avoir plus de données cliniques sur un produit[453]. Le fait qu'un même produit puisse être soumis à des exigences différentes d'un Etat à l'autre implique que le niveau de protection de la santé varie en fonction du lieu de résidence. La Commission s'est prononcée quant à l'interprétation de ces notions et considère que par « *norme de qualité spécifique* », il faut comprendre que « *les exigences nationales appliquées en matière de qualité, de traçabilité et de pharmacovigilance doivent être équivalentes à celles qui sont requises pour les médicaments autorisés* ». Les différentes transpositions dans l'Union européenne ont conduit certains Etats membres à utiliser cette possibilité pour beaucoup de patients y compris lorsqu'un MTI entièrement développé a été autorisé au niveau communautaire pour la même indication. Cette situation peut constituer un facteur de dissuasion pour développer les MTI et ainsi retarder l'accès des patients à des thérapies. En effet, un MTI utilisé dans le cadre de l'exemption hospitalière ne peut être utilisé que dans un seul Etat Membre. Selon la société savante *Alliance for Regenerative Medicine* (ARM), l'exemption hospitalière devrait être limitée à des situations de besoins médicaux non satisfaits et sans alternative de traitement[454]. De plus, aucune liste n'est publiée de ces exemptions hospitalières. Nous avons mentionné ci-dessus que des Etats membres utilisaient cette exemption hospitalière à la manière des essais cliniques mais les essais cliniques restent le principal moyen de recueillir des informations sur la sécurité et l'efficacité d'un médicament. En effet, l'utilisation en tant que MTI-

[452] The Alliance for Regenerative Medicine, Position on Hospital Exemption, 16 février 2017

[453] KF. PEARCE, M. HILDEBRANDT, H. GREINIX et al. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia, Cytotherapy, Vol.16, n° 3, 2014, p. 289-297

[454] The Alliance for Regenerative Medicine, Position on Hospital Exemption, Op Cit.

PP ne permet pas de collecter des informations aussi probantes. Ils ne sont destinés qu'à un petit nombre de patients et aucune donnée n'est transmise et partagée de sorte qu'un autre Etat membre puisse également l'utiliser. En outre, ce traitement n'est pas accessible dans l'Union européenne et aurait probablement moins d'impact que les essais cliniques pour le développement futur d'un MTI devant bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché européen. Ceci ne parait pas être en adéquation avec la publication d'un livre de la Commission européenne traduisant la politique de l'Union européenne actuelle consistant à partager l'innovation, la science et les ouvrir au monde. Il s'agit de la politique des 3 « O »[455].

De plus, il existe d'autres exclusions à côté de l'exemption hospitalière. A l'article 3 de la directive 2001/83/CE[456], ses paragraphes 1, 2 et 3 prévoient respectivement que la directive n'est pas applicable « *aux médicaments préparés en pharmacie selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé* », « *aux médicaments préparés selon les indications d'une pharmacopée et destinés à être délivrés directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie* », « *aux médicaments destinés aux essais de recherche et de développement* »[457]. Néanmoins, ces exclusions ne semblent d'un premier abord pas problématique car les pharmacies ne sont pas dotées des moyens évoqués précédemment pour développer des produits respectant la réglementation en vigueur. Enfin, à l'article 5 de la directive il est prévu qu'un Etat membre puisse exclure de l'application de la réglementation européenne les médicaments fournis et élaborés selon les spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe, afin de répondre à une commande loyale et non sollicitée. La Commission recommande une clarification de cette mesure car elle entre en chevauchement également avec l'exemption hospitalière. En effet, cet article s'applique lorsqu'il y a lieu de répondre à des besoins spéciaux selon lesquels le médecin en se fondant sur des considérations purement thérapeutiques, prescrit un médicament ne disposant pas d'une AMM valable dans l'Union et dont il n'existe pas d'équivalent autorisé sur le marché national ou bien disponible[458]. L'analyse de la sécurité dans ce cadre semble se déplacer. Il ne s'agit plus d'effectuer une analyse des risques du produit au moment de la qualification et avant sa commercialisation mais lorsque les patients ont recours au produit final[459].

---

[455] Commission européenne, Direction générale pour la recherche et l'innovation, Open Innovation Open Science Open to the World - a vision for Europe, 2016

[456] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Op. Cit.

[457] *Ibid*, article 3§1 §2 §3

[458] A. DEGRASSAT-THEAS, F. BOCQUET, Les recommandations temporaires d'utilisation pour les médicaments ou comment concilier enjeux de santé publique et enjeux Médecine & Droit, Vol. 2016, n° 137, Mars-Avril 2016, p. 49

[459] Partie 1, Titre 2, Chapitre 2, Section 1, Paragraphe 2, B.

Cet ensemble de dérogations possibles à la voie classique d'autorisation de mise sur le marché permet de modérer les exigences demandées afin que le médicament soit disponible. De plus, ces dérogations peuvent constituer une voie incitative de développement des thérapies innovantes. Néanmoins, il est clair que le recours à ces dérogations peut s'avérer plus risqué suite aux divergences d'application de la réglementation européenne existant entre les Etats membres. Toutefois, l'Union européenne tient compte d'autres paramètres afin d'adapter la règlementation applicable aux risques que peut provoquer l'utilisation des cellules.

## SECTION 2 : La qualification du produit final

Dans la qualification du produit final, des critères figurent dans l'analyse des autorités de l'Union européenne (PARAGRAPHE 1). De plus, la qualification du produit peut être amenée à évoluer, ce qui est spécifique aux MTI. Ainsi, dans la recherche de qualification du produit final, les demandeurs peuvent compter sur la contribution de l'EMA pour les aider à qualifier leur produit en cours de développement (PARAGRAPHE 2).

### PARAGRAPHE 1 : L'adaptation de la qualification aux spécificités de la cellule

L'UE ne s'intéresse pas uniquement au processus de transformation et au marché auquel le produit est destiné afin de considérer un produit comme étant à risque et nécessitant alors l'application du règlement (CE) n° 1394/2007. D'autres critères sont également pris en compte afin d'avoir une véritable mesure du risque encouru. De ce fait, il résulte que la nature des cellules utilisées peut impacter la qualification du produit en MTI ou non (A) mais également, l'action des cellules impacte la classification du produit final parmi les MTI (B).

#### A. La qualification basée sur la nature des cellules

La qualification en tant que MTI peut dépendre de la nature des cellules car leur origine (1) et leur viabilité (2) sont prises en compte.

*1. L'origine des cellules*

L'origine humaine ou animale des cellules est un critère de qualification pour l'EMA car le CAT considère que l'administration de cellules ou de tissus d'origine animale à l'homme constitue toujours un usage non homologue[460]. De plus, le CAT précise que des produits contenant ou consistant en des cellules ou tissus animaux destinés à être administrés à des humains sont toujours considérés comme étant des MTI[461].

Selon la directive 2003/63/CE, trois types de médicaments à usage humain sont considérés comme des MTI : les médicaments de thérapie génique d'origine humaine ou animale, les médicaments de thérapie cellulaire somatique d'origine humaine ou animale et les médicaments de xénotransplantation. Les médicaments de xénotransplantation font l'objet de dispositions supplémentaires. Pour les médicaments de thérapie cellulaire, des informations distinctes sont demandées en fonction de la nature humaine ou animale des cellules comme le démontre l'Annexe I de la partie IV du règlement.

De plus, le règlement (CE) n° 1394/2007 précise qu'un produit d'ingénierie tissulaire « *peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des échafaudages ou des matrices* »[462].

Egalement il faut noter qu'en droit français, les préparations de thérapie cellulaire xénogénique sont toujours qualifiées de médicaments, contrairement aux préparations de thérapie cellulaire humaine qui ne le sont jamais et sont à ce titre régis par le livre 1er « *Produits pharmaceutiques* » de la cinquième partie « *Produits de santé* » du CSP, comme les préparations de thérapie génique. Selon l'article L5121-1 du CSP une préparation de thérapie cellulaire xénogénique est « *tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement mentionnés à l'article L. 5121-8, consistant en des cellules d'origine animale et leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques, y compris les cellules servant à transférer du matériel génétique, quel que soit leur niveau de transformation*. » Ces préparations sont préparées à l'avance et dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients. Elles font l'objet d'une autorisation

---

460 EMA, Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, 20 juin 2014, EMA/CAT/600280/2010 Rev. 1, p. 11

461 *Ibid,* « *Products containing or consisting of animal cells or tissues to be administered to humans will always be considered as ATMPs.* », p. 13

462 Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, JOUE L 324 du 10 décembre 2007

de l'ANSM pour une certaine indication thérapeutique. Cette autorisation peut être assortie de conditions particulières ou de restrictions d'utilisation. Elle peut être modifiée, suspendue ou retirée. L'ABM est tenue informée des décisions relatives à ces préparations[463].

Suite à cette qualification, il semble logique de penser que l'utilisation de cellules animales engendre nécessairement plus de risques que l'application de cellules uniquement humaines pour la santé de l'Homme. Toutefois, il n'existe pas de réglementation européenne sur l'utilisation d'éléments d'origine animale à des fins thérapeutiques mais l'utilisation des animaux à des fins scientifiques fait l'objet d'une directive européenne[464]. De plus, l'EMA a adopté des lignes directrices visant à assurer la qualité et la sécurité des éléments d'origine animale utilisés pour la fabrication de médicament de thérapie cellulaire xénogénique[465]. Les animaux sont actuellement considérés comme des choses mais bénéficient d'une certaine protection. Cette utilisation des éléments de nature animale amène la doctrine à se questionner quant au statut juridique des animaux[466]. Toutefois, à l'heure actuelle, leur utilisation à des fins scientifiques ou thérapeutiques n'engendre pas de changement de leur statut juridique. De ce fait, il apparaît que la réglementation concernant l'utilisation des cellules d'origine humaine est plus complète.

*2. La viabilité des cellules*

Le CAT précise que si les cellules et tissus ont fait l'objet d'une manipulation substantielle ou sont utilisés à des fins non homologues et si ces éléments sont viables, ils peuvent être considérés comme un MTI[467]. Néanmoins, si les cellules sont non viables, leur mode d'action déterminera leur classement en tant que MTI. Si l'action principale de ces cellules et tissus non viables ne consiste pas en une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, ce ne sera pas un MTI[468]. Le règlement (CE) n° 1394/2007 fait cette précision concernant la classification du produit en tant que produit issu de l'ingénierie tissulaire et n'inclut pas la thérapie cellulaire somatique. Néanmoins, il

---

463 Article L5121-1 13° du Code de la santé publique

464 Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, JOUE L276 du 20 octobre 2010

465 EMA, CHMP, Guidelines on xenogeneic cell-based medicinal products, 22 octobre 2009, EMEA/CHMP/ CPWP/ 83508/2009, Paragraphe 4.2.1, p. 4 et s

466 S. DESMOULINS, L'animal entre science et droit, Presses universitaires d'Aix-Marseille, Thèse, 2006

467 EMA, Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, EMA/CAT/600280/2010 rev.1, 21 mai 2015

468 EMA, Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, EMA/CAT/600280/2010 rev.1, 21 mai 2015, « Products *containing or consisting exclusively of non-viable cells or tissues and which do no act principally by pharmacological, immunological or metabolic action, will not be considered ATMPs.* », p. 14

précise dans son Considérant 3 que « *les produits qui ne répondent pas à la définition de médicament, comme les produits composés exclusivement de matériaux non viables dont l'action essentielle est obtenue par des moyens physiques, ne peuvent être, par définition, des médicaments de thérapie innovante*. » Dans le document de réflexion du CAT, ce critère est également noté de façon large et pas exclusivement pour les produits issus de l'ingénierie tissulaire. Ainsi, ce critère semble s'appliquer également à la thérapie cellulaire somatique. De plus, dans les lignes directrices de l'EMA concernant les médicaments à base de cellules[469], il est précisé que ce document s'applique aux produits contenant des cellules humaines viables, aux produits combinés et aux cellules génétiquement modifiées. Il précise bien que ce document ne couvre pas les cellules non viables et les fragments cellulaires provenant de cellules humaines. Néanmoins, les principes scientifiques de ce document peuvent leur être applicables[470].

En parallèle de la nature des cellules, l'EMA tient compte de l'action des cellules.

**B. L'importance de l'action des cellules dans la qualification**

Les produits de thérapie innovante sont classés en fonction des définitions et sur la base des informations scientifiques fournies par le demandeur. Conformément à l'article 2§1 a) du règlement (CE) n°1394/2007, un médicament de thérapie innovante peut être un médicament de thérapie génique défini dans la partie IV, de l'Annexe A de la directive 2001/83/EC amendé, un médicament de thérapie cellulaire somatique, un produit d'ingénierie tissulaire défini à l'article 2(1) b) du règlement, un médicament combiné de thérapie innovante défini à l'article 2 (1) d) du règlement. Parmi ces quatre MTI définis par les textes européens, deux sont préparés à partir de cellules souches : les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire[471]. Parmi les médicaments de thérapie cellulaire somatique ayant obtenu une AMM, il peut être cité Provenge®(autorisé en 2013 puis retiré du marché) ou Zalmoxis® (AMM obtenue en 2016 puis il fut retiré du marché de l'Union européenne). Parmi les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, il existe Chondrocelect®(retiré du marché) ou Holoclar®(autorisé en 2015).

Le CAT a eu l'occasion d'établir un document de réflexion sur la classification de ces thérapies innovantes dont la dernière révision est intervenue en 2014. Il s'agit d'établir des critères en

469 EMA, CHMP, Guideline on human-cell-based medicinal products, EMEA/CHMP/410869/2006

470 EMA, CHMP, Guideline on human-cell-based medicinal products, EMEA/CHMP/410869/2006

471 Introduction générale, Section 1, Paragraphe 2

fonction desquels le médicament sera soumis au respect de la réglementation européenne. Néanmoins, ces critères sont amenés à évoluer car le domaine des thérapies innovantes est très évolutif. Une première distinction peut être établie entre les MTI composés de cellules (1) et une deuxième distinction peut être présentée entre les MTI, et les dispositifs médicaux combinés de thérapie innovante (2).

*1. La distinction entre les MTI composés de cellules*

Le CAT accorde de l'importance au mode d'action des médicaments afin de déterminer à quel type ils appartiennent[472]. Par exemple, si des cellules souches mésenchymateuses sont utilisées pour traiter un organe malade, cela peut se faire via plusieurs mécanismes (immunologique, pharmacologique). Dans ce cadre, le mode d'action prédominant sera déterminant pour la classification du produit en tant que thérapie cellulaire somatique ou produit issu de l'ingénierie tissulaire[473]. Les informations sont importantes pour déterminer si le produit vise le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie, s'il exerce son activité via un système pharmacologique, immunologique ou métabolique ou si le produit est destiné à la régénération, réparation ou au remplacement de tissus ou cellules. La thérapie cellulaire somatique et l'ingénierie tissulaire consistent toutes deux en la manipulation de cellules modifiées. Afin que les cellules remplissent ce critère de modification, elles doivent avoir fait l'objet soit d'une manipulation substantielle, soit d'une utilisation non homologue. A partir de cette modification, comment différencier ces deux MTI ? Selon le CAT, la principale différence entre la thérapie cellulaire somatique et l'ingénierie tissulaire est déterminée sur la base de la fonction prévue du produit revendiquée par le demandeur[474]. Les thérapies cellulaires somatiques sont destinées à la prévention, au diagnostic et/ ou au traitement des maladies par des actions pharmacologiques et métaboliques, tandis que le produit d'ingénierie tissulaire (PIT) est utilisé et administré aux patients en vue de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain. La décision de classer le produit en tant que thérapie cellulaire somatique ou ingénierie tissulaire est prise sur la base du mode d'action revendiqué en association avec la fonction voulue. L'action thérapeutique du produit, c'est-à-dire la régénération, la réparation ou le remplacement est un critère important pour déterminer la classification en tant

---

472 EMA, Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, EMA/CAT/600280/2010 rev.1, 21 mai 2015, Op. Cit., p.7

473 *Ibid,* p. 7, «*if mesenchymal stem cells are used to treat a diseased organ, this could act via a combination of mechanisms which can include metabolic, immunological, pharmacological, regeneration and repair. In such a case, the predominant mode of action claimed will affect whether this will be classified as somatic cell therapy or tissue-engineered product.* »

474 EMA, Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, EMA/CAT/600280/2010 rev.1, 21 mai 2015, p. 11

qu'ingénierie tissulaire. Ces processus peuvent être liés entre eux et ne peuvent pas être définis séparément mais doivent être considérés ensemble. Ainsi, par exemple, une préparation de cellules dérivées du tissu musculaire squelettique adulte destinée au traitement d'incontinence urinaire d'effort est classé en tant qu'ingénierie tissulaire car les cellules ont été administrées principalement en vue de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain à savoir les cellules musculaires du sphincter de l'urètre ou pour réparer les tissus lésés respectifs[475]. Dans de nombreux cas, ces produits d'ingénierie tissulaire répondent également à la définition de la thérapie cellulaire somatique. Ainsi, la classification en tant qu'ingénierie tissulaire est basée sur la règle de la démarcation prévu par l'article 2§4 du règlement (CE) n° 1394/2007. Selon cette règle, un produit pouvant entrer dans la définition d'un produit issu de l'ingénierie tissulaire et dans la définition d'un médicament de thérapie cellulaire somatique doit être considéré comme un produit d'ingénierie tissulaire. Si le produit peut entrer dans la définition du médicament de thérapie cellulaire somatique et dans la définition du médicament de thérapie génique, ce produit doit être considéré comme un médicament de thérapie génique[476]. Ainsi, c'est le cas de l'utilisation des cellules CAR-T. En juin 2018, l'Agence européenne des médicaments a rendu un avis positif pour l'autorisation de mise sur le marché des deux premiers médicaments de thérapie génique Kymriah® (Laboratoire Novartis) et Yescarta® (Laboratoire Gilead) appelés « *CAR-T Cells* » destinés aux traitements de certains cancers hématologiques, chez des patients en situation d'impasse thérapeutique. Cette stratégie consiste à prélever au patient des globules blancs spécialisés dans la reconnaissance et la destruction de cellules pathogènes (lymphocytes C) puis à les améliorer en modifiant leur patrimoine génétique, les faire se multiplier et finalement à les réinjecter au patient afin qu'ils détruisent les cellules tumorales présentent dans son organisme[477]. Ce traitement consiste en une thérapie cellulaire et une thérapie génique mais est considéré juridiquement comme une thérapie génique.

---

[475] EMA, Recommandation sur la classification scientifique des produits, Site internet : https:// www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapyclassification/summaries-scientific-recommendations-classification-advanced-therapy-medicinal-products

[476] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Article 2§4 et 2§5 : "*A product which may fall within the definition of a tissue engineered product and within the definition of a somatic cell therapy medicinal product shall be considered as a tissue engineered product. A product which may fall within the definition of a somatic cell therapy medicinal product or a tissue engineered product, and a gene therapy medicinal product, shall be considered as a gene therapy medicinal product.*"

[477] E. RIAL-SEBBAG, C. CHABANNON, Legal issues and for the health system of the development of a new class of innovative therapy in oncoimmunology: the « CAR-T Cells », Journal International de Bioéthique, Vol. 29, n° 2, 2018, p.113-128

Enfin, dans ce cadre, il convient également de s'intéresser à l'utilisation autologue ou allogénique du produit. Conformément à l'article 2§3 du règlement (CE) n° 1394/2007[478], un MTI contenant à la fois des cellules ou tissus autologues et allogéniques doit être consideré comme étant à usage allogénique. Néanmoins, il faut souligner l'absence de différenciation entre une utilisation autologue et allogénique d'un produit quant au processus de qualification du produit. La Commission fait la différence concernant leur mode de fabrication mais pas forcément concernant le type d'utilisation car tous les produits autologues ou allogéniques ne présentent pas les mêmes difficultés de fabrication. À cet égard, il convient de distinguer deux scénarios distincts concernant les produits autologues. Dans le premier cas de figure, les cellules/tissus du patient sont transportés vers une entreprise pharmaceutique, le médicament final est ensuite livré à l'hôpital, la greffe ou l'injection se fait chez le même patient. ChondroCelect®, MACI® et Provenge® ont fait l'objet d'une procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché et font partie de cette catégorie de MTI autologues. Dans le second cas, les cellules/tissus du patient sont manipulés au sein de l'hôpital (par exemple au moyen de dispositifs médicaux conçus pour séparer et manipuler les cellules) puis sont réadministrés au même patient.

*2. La distinction entre les MTI et les dispositifs médicaux combinés de thérapie innovante*

Il est utile de souligner que l'action des cellules s'avère également importante pour distinguer la qualification de MTI, des dispositifs médicaux combinés de thérapie innovante qui relèvent du champ d'application du règlement (UE) n°2017/745[479]. Ce règlement est entré en vigueur le 26 mai 2020. La viabilité est un critère important de cette classification puisque c'est une condition pour que le produit soit considéré comme un MTI. La partie cellulaire ou tissulaire du produit doit contenir des cellules ou des tissus viables ou si non les cellules ou tissus non viables doivent être susceptibles d'avoir sur le corps humain, une action pouvant être considérée comme essentielle. Ainsi, lorsque l'action des cellules/tissus est essentielle, les produits seront considérés en tant que MTI sinon ils seront considérés comme des dispositifs médicaux. Au vu de l'article 2§2 de la directive 2001/83/CE citée précédemment, les cellules et tissus non viables ayant une action essentielle par rapport au dispositif médical sont considérés comme présentant plus de risques que

[478] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, article 2§3 : *« Un médicament de thérapie innovante contenant à la fois des cellules ou tissus autologues (provenant du patient lui-même) et des cellules ou tissus allogéniques (provenant d'un autre être humain) est considéré comme étant à usage allogénique. »*

[479] Règlement (UE) n° 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE, JOUE L 117 du 5 mai 2017

ceux ayant une action moindre par rapport au dispositif médical. Les dispositifs peuvent figurer dans 4 classes différentes (classe I, classe IIa, classe IIb, classe III) en fonction de plusieurs critères précis parmi lesquels : la durée d'utilisation (temporaire, à court terme, à long terme), selon qu'il soit invasifs ou actifs  et selon leur destination (diagnostic, contrôle, thérapeutique). Le règlement (UE) n° 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux s'applique aux dispositifs fabriqués à l'aide de tissus ou cellules d'origine animale ou de leurs dérivés, non viables ou rendus non viables. Selon la règle 18 de l'annexe 8 de ce règlement « *Tous les dispositifs fabriqués à partir de tissus ou de cellules d'origine humaine ou animale, ou de leurs dérivés, non viables ou rendus non viables, relèvent de la classe III, sauf si ces dispositifs sont fabriqués à partir de tissus ou de cellules d'origine animale, ou de leurs dérivés, non viables ou rendus non viables et sont des dispositifs destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte*. »

Ces critères permettent une adaptation de la qualification du produit à la spécificité des cellules, bien qu'ils restent généraux afin de pouvoir prendre en compte les éventuelles évolutions. C'est ainsi que la qualification du produit peut également évoluer.

## PARAGRAPHE 2 : L'assurance de la « bonne » qualification du produit

L'ensemble de ces critères permet de mieux appréhender le produit final. Il semble que le régime juridique le plus adapté aux caractéristiques du produit soit appliqué. Néanmoins, comme ce domaine est très évolutif, la qualification peut être amenée à évoluer (A). A l'heure actuelle, la meilleure proposition de l'Union européenne pour répondre à cet enjeu réside dans les avis donnés par des experts quant à la possible qualification du produit développé (B).

### A. L'éventuelle évolution de la qualification

L'évolution de la qualification du produit final est possible (1) et est susceptible de complexifier encore plus le processus de qualification. Une distinction entre les produits basée sur leur destination pourrait être une solution afin de limiter cette complexité (2).

*1. La réalité du changement de qualification*

La qualification en tant que MTI ou MTI-PP peut évoluer au fil du procédé de fabrication notamment s'il est modifié. Ce procédé de fabrication permettant d'obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles nouvelles peut faire évoluer une manipulation n'étant pas considérée comme substantielle vers une manipulation substantielle et changer alors le statut du produit. Un changement d'indication peut faire basculer un produit répondant initialement à la définition de préparation vers la définition de MTI si la fonction principale recherchée est différente. Un même produit peut donc en fonction de sa destination être une préparation ou un MTI. L'effet d'un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut être transitoire, comme le caractère autologue. Par exemple, les kératinocytes humains destinés au traitement des brûlures aigües ne peuvent que réparer temporairement la structure sous-jacente et être remplacés ultérieurement[480]. A ce titre, le développeur doit s'enquérir du statut du produit à chaque nouvelle modification du procédé de fabrication et à chaque nouveau développement. Il est prévu à l'article R1243-7 du CSP, que les modifications substantielles sont soumises à autorisation écrite préalable du directeur général de l'ANSM après avis du directeur général de l'Agence de la Biomédecine. De plus, la qualification est amenée à évoluer en fonction des connaissances scientifiques car comme il a été démontré tout au long de ce chapitre, ce domaine est très mouvant. Cet ensemble de paramètres rend encore plus difficile l'application actuelle de la règlementation européenne et la recherche de la qualification adéquate au produit final. De plus, les frontières entre les différentes classes de médicament sont si minces, qu'il existe des cas à la frontière entre deux classifications. D'ailleurs, le CAT relève ces cas dans son document de réflexion. Dans ce cadre, l'article 2§2 de la directive 2001/83/CE[481], modifiée par la directive 2004/27/ CE[482], prévoit que lorsqu'un produit, suite à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un « *médicament* » et à la définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la présente directive s'appliquent. De cet article, il peut en être déduit que la qualification de médicament s'avère plus protectrice des patients. Comme nous avons pu le démontrer tout au long de ce chapitre, le classement d'un produit dans une certaine catégorie de MTI est influencé par le risque. En effet, si un produit peut correspondre à deux définitions de MTI, ce sera la catégorie la plus sécuritaire qui primera. Ainsi, lorsqu'un produit répond à la

---

480 EMA, Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, Op. Cit.

481 Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JOCE L311 du 28 novembre 2001

482 Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JOUE L136 du 30 avril 2004

définition d'une thérapie cellulaire somatique et d'une thérapie génique, il sera considéré comme une thérapie génique[483]. De plus, lorsqu'un doute subsiste, en plus de cette qualification plus protectrice pour les patients, les lignes directrices de l'ensemble des qualifications possibles s'appliquent au produit. Ainsi, lorsqu'un produit est susceptible d'être qualifié de produit issu de l'ingénierie tissulaire et de médicament de thérapie génique, il sera qualifié de thérapie génique mais les lignes directrices du PIT et celles du médicament de thérapie génique s'appliqueront[484].

*2. Une distinction basée sur la destination du produit*

Il faut remarquer que souvent la distinction entre deux classifications se joue sur la destination du produit. En effet, afin de distinguer une thérapie innovante d'un cas de transplantation, le CAT considère que certains produits (n'étant pas considérés comme des MTI en raison d'une manipulation n'étant pas substantielle ou du maintien des propriétés biologiques initiales) ont été classés comme MTI en raison de leur utilisation prévue, basée sur des fonctions différentes des cellules. Par exemple, l'utilisation de cellules progénitrices autologues dérivées de la moelle osseuse destinées au traitement des patients atteints d'infarctus du myocarde ou autres maladies cardiovasculaires constitue, pour ces cellules, une fonction essentielle différente. Ces produits sont ainsi classés comme des MTI. Dans ce sens, pourquoi ne pas établir un régime par destination ? Comme le mentionne Aurélie Mahalatchimy dans sa thèse[485], il convient de s'interroger sur cette possibilité de qualification par la destination du produit. Le droit français vise à qualifier la cellule en raison de son origine humaine. Néanmoins, le niveau de protection de ces éléments détachés de la personne dépend du degré de transformation de ces éléments. Ceci ne permet pas de protéger adéquatement la personne à l'origine du don. La destination est déjà utilisée afin de permettre l'utilisation des cellules, comme nous l'avons démontré précédemment.

Cette évolution de la qualification complexifie la recherche du régime juridique applicable. Le CAT s'est positionné sur certains cas spécifiques, mais il semble compliqué de pouvoir réellement anticiper la future classification juridique des MTI. Fort heureusement, l'EMA peut aiguiller les développeurs du produit de thérapie innovante.

---

[483] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit., article 2§5

[484] EMA, Reflection paper on clinical aspects related to tissues engineered products, 2014, EMA/CAT/ 573420/2009

[485] A. MAHALATCHIMY, L'impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit.

**B. L'intervention d'experts dans la qualification du produit**

Les développeurs de produits à base de gènes, de cellules ou de tissus, en tant que matière première, substance active ou produit fini, y compris lorsqu'ils sont combinés avec des dispositifs médicaux, des biomatériaux, des supports, ou matrices ont la possibilité de recourir à une procédure consistant à demander l'avis du Committee for Advanced Therapies (CAT) concernant la classification de leur produit. L'article 17 § 1 du règlement (CE) n°1394/2007 dispose que « *tout demandeur ayant mis au point un produit à base de gènes, de cellules ou de tissus peut demander à l'Agence de formuler une recommandation scientifique visant à déterminer si le produit concerné répond, d'un point de vue scientifique, à la définition de médicament de thérapie innovante. L'Agence formule cette recommandation après avoir consulté la Commission et dans un délai de soixante jours à compter de la réception de la demande* ». Le CCNE dans son avis n°93 avait évoqué cette possibilité en spécifiant que lorsqu' *« une activité humaine ingénieuse a suffisamment modifié la cellule pour en faire un produit qui a perdu les caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles de la cellule, la question d'une éventuelle commercialisation du produit obtenu devrait être soumise à une Agence comme l'Agence de la biomédecine »*. L'EMA est ainsi dans le même état d'esprit, puisqu'a été mis en place cette consultation. Le CAT au sein de l'EMA se prononce sur la qualification des produits en tant que MTI puis sur la classification du produit parmi les MTI selon une procédure très précise (1). Cette classification démontre un intérêt pratique important (2).

*1. La définition d'une procédure précise de classification du produit*

La demande de classification n'est possible que pour les produits basés sur des gènes, des cellules ou des tissus, en tant que matière première, substance active ou produit fini, y compris lorsqu'ils sont associés à des dispositifs médicaux, des biomatériaux, des échafaudages ou des matrices et pour lesquels il existe des doutes quant à leur correspondance à la définition de MTI[486]. Dans les cas où le produit remplit cette définition, le CAT précise dans sa recommandation scientifique si le produit répond à la définition de médicament de thérapie génique, de médicament de thérapie cellulaire ou de produit d'ingénierie tissulaire.

[486] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit., article 2

La procédure de demande de recommandation scientifique suit une démarche très précise[487].

Les informations à fournir à l'appui d'une demande de classification en tant que MTI doivent être soumises à l'aide d'un modèle de formulaire de demande[488]. Le demandeur doit fournir des informations sur le produit (la substance active, le produit fini, le mécanisme d'action et l'utilisation proposée), sur l'état de développement du produit, y compris l'élément de fabrication, les aspects de qualité et les grandes lignes du développement non clinique et clinique étant pertinents pour la classification. Les demandeurs doivent également justifier leur proposition de classification à la lumière des définitions juridiques en vigueur.

La demande de classification doit être reçue par le secrétariat du CAT selon le modèle de formulaire de demande publié et les dates de soumission, au plus tard 15 jours avant le début de la procédure. Dès sa réception, le coordinateur de l'EMA est désigné. Ce coordinateur vérifie si les informations et justifications demandées sont suffisantes afin d'affirmer ou infirmer la classification en tant que MTI. Si des informations supplémentaires importantes ne peuvent être fournies dans les 5 jours ouvrables, la procédure est lancée lors de la prochaine session[489] à condition que les informations requises aient été reçues. Le coordinateur de l'EMA prépare une note d'information sur les points à examiner par le coordinateur du CAT sur les questions réglementaires, juridiques et scientifiques. Selon l'article 17§1 du règlement (CE) n° 1394/2007, la Commission européenne est consultée lors de toute classification en tant que MTI. La consultation devra avoir lieu dans les 60 jours de la procédure. La Commission peut également être consultée par le CAT dans des cas spécifiques posant des problématiques légales. Cette procédure se traduit par des échanges entre les membres du CAT, avec le coordinateur de l'EMA.

*2. L'importance pratique des recommandations scientifiques*

Comme mentionné ci-dessus, la qualification du produit final est susceptible d'évoluer et assez rapidement. Cette caractéristique induit une classification au cas par cas non prévisible.

---

487 EMA, Procedural advice on the provision of scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products in accordance with article 17 of regulation (EC) n° 1394/2007, EMA/CAT/99623/2009 Rev. 1, 13 décembre 2013

488 Site de l'EMA - Human regulatory - Marketing authorisation - Advanced therapy classification - Applying for ATMP classification
Site Web :https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/ advanced-therapy-classification

489 Les dates de session sont disponibles sur le site de l'EMA - *« Dates for submission of ATMP-classification requests »*, il y en a une à peu près tous les mois

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Cet avis revêt une importance fondamentale puisque lorsque le médicament est voué à obtenir une autorisation de mise sur le marché centralisée, l'EMA est chargée d'étudier le dossier. Or, recueillir un avis d'un comité de l'EMA permet d'obtenir des renseignements précieux sur le dossier afin qu'il soit par la suite autorisé, si le demandeur les suit. Néanmoins, il peut être remarqué au travers des avis concernant cette classification que les arguments utilisés par le CAT sont exclusivement scientifiques. En effet, les avis rendus ont toujours la même structure. Les experts détaillent la substance active, décrivent le produit final, proposent une indication et font leurs conclusions. Ils ne prennent pas en compte les enjeux éthiques que cette classification peut engendrer. Néanmoins, ces avis ont le mérite d'être rendus rapidement. Elle permet aux développeurs de thérapie cellulaire d'avoir un contact précoce avec des experts spécialisés dans le domaine des MTI. Cela leur permettra d'avoir une vision plus claire sur la réglementation applicable à leur produit et sur les démarches à suivre afin de développer leur produit. Les avis rendus peuvent être publiés « *après suppression de toutes les informations confidentielles de nature commerciale* »[490]. Les développeurs peuvent ainsi s'appuyer sur ces avis et si jamais demander un avis à l'EMA.

C'est une procédure juridique non contraignante qui aide les développeurs à clarifier le cadre réglementaire applicable et facilite la communication avec les régulateurs. Ainsi, si les développeurs ne suivent pas cet avis, ils ne peuvent être poursuivis. Toutefois, les développeurs de thérapie cellulaire ne peuvent avoir d'intérêt à ne pas suivre les recommandations du CAT car, comme écrit ci-dessus, la procédure d'autorisation de mise sur le marché des MTI est centralisée. Le CAT est un comité qui intervient dans cette procédure d'AMM. De plus, la Commission européenne est consultée quant à ces recommandations et c'est l'autorité qui octroie les AMM. Cette absence de force contraignante peut s'expliquer par le fait que cette demande de classification peut intervenir à n'importe quel stade de développement du produit. Des évolutions dans le développement du produit sont alors possibles et peuvent entrainer un changement de classification. De ce fait, de nouvelles informations scientifiques sont disponibles. Dans ce cadre, le développeur peut contacter l'EMA pour effectuer un suivi de sa demande de classification. Les recommandations sont ainsi données à l'instant T et ne sont pas forcément valables pour les futures évaluations[491].

---

[490] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit., article 17§2

[491] Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products, Ex-vivo expanded allogeneic bone marrow derived mesenchymal stromal cells, EMA/235539/2019, 23 avril 2019 : « *The present scientific recommendation refers exclusively to the case as presented to the European Medicines Agency (EMA) without prejudice to future evaluations by the Agency.* »

## CONCLUSION :

Ce processus de qualification peut s'avérer complexe mais est une étape nécessaire dans la détermination des règles applicables au produit. Il peut paraitre regrettable que les critères de qualification ne tiennent pas davantage compte des spécificités des cellules alors que ces éléments mériteraient un traitement spécifique, autant dans le processus de qualification que dans le régime juridique qui leur est applicable. De plus, les critères mis en place sont clairement destinés à favoriser un développement industriel des thérapies innovantes, alors que leur développement n'en est qu'à ses prémices et que les premiers développeurs de thérapie innovante sont généralement de petites structures n'ayant pas les moyens de développer à grande échelle leurs thérapies. Bien que des dérogations soient prévues, il apparaît que la recherche de la sécurité du patient et du produit est défavorisée par rapport à la volonté de développer les thérapies. Le règlement (CE) n° 1394/2007 tente de trouver un équilibre entre la sécurité des produits et leur développement. Toutefois, le manque de clarification de certains critères fait pencher la balance en faveur du développement. De plus, les activités menées sur les cellules sont encadrées par des directives représentant alors un critère d'affaiblissement de la sécurité. Quoi qu'il en soit, afin d'être administré au patient, le produit doit subir un processus d'évaluation destiné à garantir sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

# CHAPITRE 2 : Les processus d'évaluation

En 2012, la Commission européenne a procédé à une consultation publique sur l'application et l'incidence du règlement (CE) n° 1394/2007 sur les MTI. Les résultats ont été publiés dans un rapport en avril 2014[492]. Il en a été conclu que les thérapies innovantes apportent de nombreux bénéfices mais il reste encore de nombreuses zones inconnues. Il est alors important de mettre en place des contrôles adéquats afin d'éviter des conséquences graves à l'image des crises sanitaires que nous avons pu connaitre.

A ce titre, les processus d'évaluation des MTI (mais également des préparations) se basent sur trois critères. Il s'agit d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit tout au long du cycle de vie du produit, du prélèvement du donneur, jusqu'à ce que le patient reçoive le produit et même au-delà puisque les effets indésirables sont également évalués. Ainsi, l'évaluation du produit est large. Néanmoins, concernant les MTI, elle présente un enjeu fondamental qui est celui de leur accès et de manière générale de leur développement. Les autorités se trouvent face à un dilemme qui est de garantir la sécurité du produit et des patients suite à son caractère innovant (comme l'a précisé la Commission européenne) mais également garantir son accès. Ainsi, l'enjeu de ce chapitre sera de déterminer comment le MTI est évalué tout en tenant compte du besoin de développement de ces produits.

Pour répondre à cet enjeu, un encadrement paraissant complet permet d'appréhender et de minimiser les risques de ces produits composés de cellules. Il guide l'ensemble des acteurs de la chaine de la thérapie cellulaire dans les différentes phases du cycle de vie du produit. Ainsi, l'ensemble des opérations concourant à l'autorisation de mise sur le marché est garanti et également le suivi post-autorisation de mise sur le marché (SECTION 1). De plus, les autorités sont de plus en plus sensibles à la garantie de l'accès à la thérapie cellulaire constatant que peu sont sur le marché. Ainsi, elles s'adaptent au contexte de développement du produit. (SECTION 2).

## SECTION 1 : L'encadrement des risques garanti par le principe d'autorisation

L'encadrement de l'utilisation des produits utilisant des cellules humaines est clairement établi en fonction du risque que le produit représente. Dans un souci d'harmonisation, la réglementation

[492] Rapport de la Commission au Parlement européen et au Conseil conformément à l'article 25 du règlement (CE) n° 1394/2007 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, COM (2014) 188 final, 28 mars 2014

européenne définit des normes de qualité et de sécurité pour l'ensemble des opérations menées sur les cellules. A cela s'ajoutent des règles particulières en fonction des opérations menées et du produit concerné, qu'il s'agisse de cellules ou de cellules transformées en produit de santé (PARAGRAPHE 1). Cet ensemble de normes doit être respecté afin d'obtenir l'AMM en cas où le produit est qualifié de MTI. Néanmoins, il faut remarquer que plus le produit se rapproche de la qualification de MTI, plus les risques sont considérés comme sérieux. D'ailleurs, lorsqu'il s'agit d'un MTI, l'EMA a développé une approche basée sur le risque qui contribuera au bon développement du cycle de vie du MTI (PARAGRAPHE 2).

## PARAGRAPHE 1 : La minimisation des risques de l'utilisation des cellules

Avant de développer tout produit de thérapie cellulaire, une première évaluation consiste à autoriser les établissements qui pourraient effectuer des opérations sur les cellules (A). Par la suite, ces établissements sont rigoureusement encadrés dans leurs pratiques qui se veulent de plus en plus standardisées (B).

### A. L'indispensable autorisation des établissements pour la conduite d'opérations sur les cellules

La réglementation à ce sujet est essentiellement européenne et découle de la directive 2004/23/CE[493] qui a été transposée en France par une série de lois, de décrets et d'ordonnances.
Il est intéressant de remarquer qu'en France le processus d'autorisation mis en place concernant les autorisations d'établissements et les autorisations des opérations menées sur les cellules (1) et tissus fait essentiellement intervenir deux institutions : l'ANSM et l'ABM. Ainsi, l'autorisation qui sera donnée reposera sur l'évaluation des avancées scientifiques offertes par la cellule dans le cadre de thérapie ou de recherche et sur la validité éthique de l'usage de la cellule au regard de son caractère humain. De plus, il convient de préciser que ces autorisations dépendent également du produit envisagé (2).

[493] Directive 2004/23/CE du Parlement et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, Op. Cit.

*1. L'autorisation de mener des opérations sur les cellules délivrée aux établissements*

Tout d'abord, une différence est à faire entre les établissements pouvant mener des opérations sur les cellules. Il faut souligner que tout établissement ne peut manipuler le vivant. De plus, les établissements sont distingués en fonction des opérations effectuées (prélèvement, fabrication…).
D'une part, l'article L1242-1 du CSP prévoit que « *les cellules à fins d'administration autologue ou allogénique ne peuvent être prélevées que dans des établissements de santé autorisés à cet effet par le directeur général de l'agence régionale de santé après avis de l'Agence de la biomédecine.* » Cet article vise exclusivement les établissements de santé. Ces autorisations sont délivrées pour une durée de cinq ans et sont renouvelables. Selon l'article L1243-6 du Code de la santé publique, les greffes de tissus et les administrations de préparations de thérapie cellulaire ne peuvent être pratiquées que dans des établissements de santé. Lorsque ces activités sont d'un coût élevé ou nécessitent des dispositions particulières elles ne peuvent être pratiquées que dans des établissements de santé autorisés à cet effet après avis de l'Agence de la biomédecine (ABM). Les prélèvements de tissus en vue de don à des fins thérapeutiques ne peuvent être pratiqués que dans des établissements de santé autorisés à cet effet par l'Agence Régionale de Santé (ARS) après avis de l'ABM. L'ABM tient à jour une liste des établissements de santé autorisés à effectuer des prélèvements. Ainsi, il apparaît clairement dans le Code de la santé publique que les activités de prélèvement, de greffe ou d'administration sont réservées aux établissements de santé. Qu'entend-t-on par la notion d'établissement de santé ? Elle n'est définie ni par le Code de la santé publique ni par la jurisprudence. L'article L6111-1 du Code de la santé publique précise néanmoins les missions de l'établissement de santé publics, privés ou privés d'intérêt collectif. Ces établissements de santé doivent procéder au diagnostic, à la surveillance et au traitement des malades, des blessés et des femmes enceintes. Ces missions peuvent se faire aussi bien dans le cadre d'une hospitalisation qu'en ambulatoire. Les établissements participent à la coordination des soins avec les professions de santé qui exercent en ville. Ils se chargent de la mise en œuvre de la politique de santé et du dispositif de vigilance sanitaire. Ainsi, les établissements hospitaliers sont des établissements de santé contrairement aux structures de soins rassemblant par exemple les cabinets groupés. De plus, il est nécessaire que l'établissement dispose de matériel médical important visant à différencier l'établissement de santé d'un cabinet médical[494].

Ensuite, pour pouvoir fabriquer les médicaments, autrement dit les cellules qui ont été transformées, un système d'autorisation de fabrication est mis en place et a été modifié par le règlement (CE) n°

[494] TA de Poitiers, 9 avril 1997, Centre hospitalier de la Rochelle : En l'espèce un cabinet médical comportait une structure importante de chimiothérapie. Ce matériel est de nature à caractériser un établissement de santé.

1394/2007. En effet, en France, les structures qui, avant l'adoption de ce règlement, fabriquaient aujourd'hui ce qui serait qualifié de MTI ne peuvent plus le faire car le règlement encadre strictement les établissements pouvant fabriquer ces médicaments. Ce système garantit que l'ensemble des médicaments autorisés sur le marché européen soient fabriqués et importés uniquement par des fabricants autorisés, que les activités des fabricants soient contrôlées, fassent l'objet d'inspections venant des autorités sanitaires et enfin, que ces fabricants mettent en place des principes de gestion des risques et de gestion de la qualité. En France, les MTI sont fabriqués sous le contrôle d'un pharmacien responsable soit dans un établissement pharmaceutique privé comme prévu par l'article L5124-1 du Code de la santé publique, soit dans des établissements pharmaceutiques créés au sein d'organismes à but non lucratif ou d'établissements publics autres que les établissements de santé[495] comme la loi de 2011[496] le prévoit. Les autorités réglementaires ont alors été conscientes du fait que les fabricants sont le plus souvent de petites structures et ont ainsi permis à de nouvelles structures de bénéficier du statut d'établissement pharmaceutique. Ainsi, la fabrication de médicaments est sous monopole pharmaceutique. L'article L5124-1 du CSP dispose que la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments, ainsi que la fabrication, l'importation et la distribution de médicaments expérimentaux, à l'exception des préparations de thérapie génique et des préparations de thérapie cellulaire xénogénique ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques. La préparation, la conservation, la distribution et la cession des médicaments de thérapie innovante peuvent également être réalisées dans le cadre des recherches organisées et pratiquées sur l'être humain par les établissements ou organismes, y compris établissements de santé, autorisés par l'ANSM après avis de l'ABM. Egalement, des établissements pharmaceutiques créés au sein d'organismes à but non lucratif ou d'établissements publics autres que les établissements de santé peuvent réaliser ces activités. Ainsi, dès que les cellules sont amenées à être transformées et répondent à la définition de médicament, les établissements pharmaceutiques sont les seuls à pouvoir assurer la fabrication des thérapies sauf exceptions.

Il faut préciser que toute modification substantielle des éléments pour lesquels l'autorisation a été donnée doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation, si l'activité a une influence sur la qualité et la sécurité des tissus et des cellules[497]. L'autorisation initiale délivrée par l'ANSM, conformément à l'article 6 de la directive 2004/23/CE, précise la catégorie de tissus et leurs dérivés, de préparations

---

[495] Article L5124-9-1 du Code de la santé publique

[496] Loi n◦ 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques, JORF n° 0069 du 23 mars 2011

[497] Directive 2004/23/CE du Parlement et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, Op. Cit., article 24

de thérapie cellulaire et mentionne les accords passés entre un établissement et des tiers pour la réalisation des activités, de la préparation et la conservation ainsi que les indications thérapeutiques connues.

Enfin, il faut souligner que cette spécificité française visant que seuls les établissements de santé peuvent accéder au statut d'établissement autorisé à fabriquer des MTI (alors que ce n'est pas leur mission première) contribue à limiter le potentiel académique de la filière des MTI.

Après avoir vu les autorisations d'établissements, il faut remarquer qu'en fonction du produit développé les règles varieront.

*2. L'établissement d'autorisations spécifiques au produit développé*

L'ANSM et l'ABM agissent dans le cadre des MTI, des MTI-PP et des préparations.

Premièrement en ce qui concerne les MTI, l'ANSM doit donner son autorisation aux établissements pharmaceutiques[498] afin qu'ils puissent fabriquer des MTI, les importer, les exporter et les distribuer comme nous l'avons évoqué précédemment. Elle intervient également dans le processus de développement, puisqu'elle autorise les essais cliniques et mène des inspections afin de vérifier que les établissements se conforment aux BPF, BPC et BPL[499]. Elle intervient également dans le cadre de l'AMM des MTI comme l'ABM car l'évaluation scientifique de la demande repose sur un Etat membre de l'Union européenne qui agit en qualité de rapporteur et un Etat co-rapporteur. Elle agit dans le domaine de la pharmacovigilance et fournit un soutien afin de qualifier le produit de santé. Il faut cependant préciser que l'autorisation est valable pour une indication précise. De plus, les procédures d'autorisation dépendront du type de produit. En effet, la procédure d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques sur les MTI présente quelques différences avec la procédure concernant les médicaments « *classiques* ». Les délais d'évaluations sont spécifiques.

---

[498] Ce peut être des établissements pharmaceutiques privés selon l'article L5124-1 du Code de la santé publique et des établissements pharmaceutiques créés au sein d'organismes à but non lucratif ou d'établissements publics autres que les établissements de santé prévu par l'article L5124-9-1 du Code de la santé publique

[499] Conseil de l'OCDE, Série sur les principes de bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces principes, C(97)198/Final, 1997

Ces principes ont été retranscrits en droit européen par la Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques, JOUE L 50 du 20 février 2004

Les bonnes pratiques de laboratoire ont été transposées en droit français pour le médicament à usage humain par l'arrêté du 14 mars 2000 (Voir article L5121-7 du CSP : « *Les essais non cliniques destinés à évaluer les propriétés et l'innocuité des médicaments à usage humain doivent être conformes aux bonnes pratiques de laboratoire dont les principes sont fixés par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* ». Les développeurs doivent réaliser des études non cliniques de toxicologie conformément aux BPL

Pour les MTI, il faut compter 90 ou 180 jours[500]. Pour les thérapies géniques, si le produit contient un OGM, deux avis du Haut Conseil des Biotechnologies[501] sont requis. Un avis de classement du produit de thérapie génique et de mesure de confinement à mettre en place pour sa manipulation sont nécessaires ainsi qu'un agrément des sites impliqués dans
l'essai clinique. De plus, la durée des mesures de confinement à laquelle le patient doit être soumis après inoculation du produit de thérapie génique doit être précisée[502].

Deuxièmement, les MTI-PP sont définis par la loi de 2011[503] qui a été complétée par un décret[504]. Le décret précise les conditions d'autorisations des établissements qui pourront fabriquer et préparer les MTI-PP. Le contenu du dossier de demande est prévu par un arrêté[505]. L'ANSM délivre ces autorisations d'établissement habilités à préparer, conserver, distribuer, ou céder les MTI-PP après avis de l'ABM[506]. L'ABM reste informée des autorisations accordées pour les établissements par l'ANSM[507] et également pour les autorisations de produits[508]. Des autorisations d'essais cliniques et de mise sur le marché national doivent être demandées puisque ces produits sont destinés à rester sur le sol national ; ils ne peuvent être exportés. Elle peut également mener des inspections. Concernant le développement non-clinique des MTI-PP, il est vivement conseillé que les études réalisées dans les laboratoires respectent l'esprit des BPL.

Troisièmement, s'agissant de la préparation, la conservation, la distribution et la cession, à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, des tissus et de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire ; l'ensemble de ces opérations ne peuvent être assurées que par des

---

500 Site de l'ANSM - Médicaments et produits biologiques - Les différentes procédures de gestion des essais cliniques cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments de thérapie innovante

Site Web: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-proceduresde-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments-de-theraphie-innovante/(offset)/2

501 Article L531-3 du Code de l'environnement

502 Le manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés, édition du 30 novembre 2014, révisée le 4 juillet 2019, est une base de travail pour la mise en place de la thérapie génique en milieu hospitalier et propose des opérations adaptées à la classe de l'OGM.

503 Loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques,

504 Décret n° 2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux médicaments de thérapie innovante, JORF n°0260 du 8 novembre 2012

505 Arrêté du ministre chargé de la santé du 4 février 2013

506 Article R4211-35 du Code de la santé publique

507 Article R4211-36 du Code de la santé publique

508 Article R5121-21-6 du Code de la santé publique

établissements ou organismes autorisés à cet effet par l'ANSM après avis de l'ABM[509]. Les bonnes pratiques applicables à ces préparations sont adoptées par l'ANSM après avis de l'ABM[510]. L'ANSM intervient pour les autorisations d'essais cliniques spécifiques, la biovigilance et pour effectuer des inspections.

Enfin, il convient de préciser que les établissements ou organismes autorisés doivent fournir un rapport d'activité au directeur général de l'ANSM. Le contenu de celui-ci est fixé par décision de l'ANSM après avis du directeur général de l'ABM[511]. La décision du 11 décembre 2019[512] fixe la forme et le contenu des rapports d'activités annuels. La transparence de ces autorisations est de rigueur car la Commission européenne a mis en place un registre public afin de répertorier les établissements de tissus et de cellules autorisés par les autorités compétentes au sein de l'Union européenne[513]. L'ANSM tient à jour ce registre comme prévu par la directive 2004/23/CE.
La délivrance de ces autorisations est subordonnée à des conditions techniques, sanitaires ou médicales, au respect des conditions du don et des finalités d'utilisation du produit notamment[514]. Par la suite, ces établissements sont encadrés dans les opérations menées.

**B. La standardisation des pratiques menées sur les cellules**

Du don jusqu'à la distribution du produit, les acteurs de la thérapie cellulaire sont tenus de respecter des règles visant à garantir la sécurité de la cellule, en tant qu'élément du corps humain et en tant que produit de santé. Ces règles visent également à garantir la sécurité du donneur et du receveur. Pour ce faire, l'Union Européenne a encadré l'ensemble de ces opérations. Il ne s'agit pas de reprendre l'ensemble de ces règles mais de les analyser afin de comprendre leurs enjeux et de déterminer leur efficacité dans le processus d'évaluation des produits utilisant des cellules. Un *package* de directives a tout d'abord été adopté (1). Ces directives ont prévu l'application également de règles particulières (2).

---

509 Article L1243-2 du Code de la santé publique

510 Article L1245-6 du Code de la santé publique

511 Article R4211-47 du Code de la santé publique

512 ANSM, Décision du 11 décembre 2019 fixant la forme et le contenu des rapports d'activités annuels des établissements ou organismes autorisés en applications des articles L4211-9-1 et L4211-9-2 du CSP

513 EU Coding Platform - Reference Compendia for the Application of a single European Coding System for Tissues and Cells

514 Article L1243-7 du Code de la santé publique

*1. L'adoption de règles générales*

L'Union Européenne a adopté un « *package* » de directives dont l'objectif est de minimiser les risques liés aux opérations menées sur les cellules[515]. Ainsi cela inclut la chaine du donneur au receveur, du prélèvement à la transplantation. Le champ d'application de ces directives est alors large. A partir de la directive principale 2004/23/CE visant à établir des normes de qualité et de sécurité pour l'utilisation des cellules humaines en Europe, deux directives complémentaires ont finalisé ce dispositif afin d'apporter des précisions et des exigences supplémentaires. Ainsi, la première directive complémentaire 2006/17/CE[516] couvre la chaine du don et le contrôle des tissus et des cellules. La seconde directive 2006/86/ CE[517] est relative aux opérations de stockage et aux pratiques y étant liées telles que la distribution. Cet arsenal parait alors complet mais est-il efficace ? Ces directives apportent des garanties quant à la sécurité matérielle car la sécurité de la cellule, du donneur et du receveur est garantie et également quant à la sécurité structurelle car la minimisation du risque est garantie sur l'environnement des cellules, de leur utilisation à leur distribution. Il faut toutefois souligner que la transposition d'une directive n'est pas aussi contraignante que l'application d'un règlement. Contrairement au règlement applicable dans le droit national des Etats membres directement après son entrée en vigueur, la directive n'est applicable que si elle est transposée dans le droit national via l'adoption d'un acte législatif. Il appartient à chaque Etat membre de mettre au point sa propre législation pour déterminer la façon dont ces règles seront appliquées. L'article 288 du TFUE dispose que la directive est contraignante pour les pays destinataires quant au résultat à atteindre tout en laissant aux autorités nationales la compétence quant à la forme et aux moyens pour y parvenir. De plus, la directive 2004/23/CE établit des normes minimales à atteindre dans ce domaine. Les Etats membres ont le droit de fixer des normes plus élevées que celles définies dans la directive[518]. Ainsi, des différences d'exigences sont possibles entre les Etats membres et c'est ce qui a pu être remarqué quant aux règles encadrant les autorisations des établissements et les mesures d'inspections et de contrôle dans le contexte

[515] E. RIAL-SEBBAG, A. MAHALATCHIMY, AM. DUGUET, Cells' safety in the European towards an Ethical Safety, International Journal of Bioethics, Diffusion Eska, 2017

[516] Directive 2006/17/CE de la Commission concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine

[517] Directive 2006/86/CE de la Commission concernant les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine

[518] Directive 2004/23/CE, Op. Cit., Article 4§2 « *La présente directive n'empêche pas un État membre de maintenir ou d'introduire des mesures de protection plus strictes, pour autant qu'elles soient conformes aux dispositions du traité.* »

d'une consultation publique lancée le 17 janvier 2017 par la Commission européenne[519]. L'objectif de cette consultation était d'évaluer la législation sur le sang, les tissus et les cellules de manière à comprendre les aspects positifs et négatifs de la législation actuelle qui n'a pas été évaluée depuis son adoption, bien que des progrès scientifiques importants aient été réalisés dans ce domaine. En outre, l'article 28 de la directive 2004/23/CE précise que les exigences techniques doivent être adaptées au progrès scientifique et technique. L'Union européenne doit mettre à jour et évaluer les actes juridiques déjà mis en œuvre. Ainsi, les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE et les directives de transposition 2005/61/CE et 2005/62/CE sont en phase d'évaluation. D'ailleurs, la Commission propose de transformer les directives sur les tissus et cellules en un règlement afin de faire face à plusieurs faiblesses présentées par les directives et notamment l'approche hétérogène des Etats membres[520].

*2. L'adoption de règles particulières*

Des règles particulières supplémentaires prévues par ces directives mentionnées ci-dessus, s'appliquent aux fabricants de préparations à base de cellules. Egalement, le règlement (CE) n° 1394/2007 prévoit ce même type de règles pour la fabrication des MTI. Elles concernent le processus de fabrication qui requiert également une autorisation[521]. Des bonnes pratiques de fabrication (BPF) devront être respectées par le fabricant[522]. La directive 2003/94/CE définit les BPF comme étant « *l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi* »[523]. A

---

519 Commission Staff Working Document, Evaluation of the Union legislation on blood, tissues and cells, {SWD(2019) 376 final}, 2019

520 D.PICHEREAU, E. RIAL-SEBBAG, Quality and security of blood, cells and tissus in the EU legislation: choice of the legal instrument a challenge ?, Poster, European Immunogenetics and Histocompatibility (EFI), 2017

521 Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Op. Cit. article 40§1 « L*es Etats membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la fabrication des médicaments sur leur territoire soit soumise à la possession d'une autorisation. Cette autorisation de fabrication est requise même si le médicament est fabriqué en vue de l'exportation.* »

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, Op. Cit., article 13§1, « Les États membres prennent toutes les mesures appropriées pour que la fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux soient soumises à la possession d'une autorisation. »

522 Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain, JOUE L 262 du 14 octobre 2003, article 3 « *(...)les États membres veillent à ce que les fabricants respectent les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication établis par la présente directive (...)* » De plus, Les BPF constituent une référence opposable lors des inspections effectuées dans les établissements.

523 Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain, Op. Cit., article 2 6)

ce titre, l'article L5121-5 du CSP, prévoit que les opérations menées sur des MTI, des MTI-PP et des préparations respectent les BPF. Ces BPF établissent des normes pour que les médicaments fabriqués soient conformes à une utilisation clinique dans le cadre d'essais cliniques ou d'AMM. Ces exigences de haut niveau s'appliquent alors durant tout le processus de fabrication, c'est-à-dire du prélèvement jusqu'au produit fini. Ainsi, ces normes garantissent aussi bien la qualité de leur préparation, de leur contrôle, de leur conservation que de leur transport. L'article 4§2 du règlement (CE) n° 1394/2007 donne mandat à la Commission d'élaborer des lignes directrices[524] devant être lues conjointement avec les lignes directrices de l' '*International Council for Harmonisation*' (ICH)[525]. Sachant que s'il existe une différence dans les exigences de ces différentes lignes directrices, le contenu des lignes directrices élaborées par la Commission prévaut[526].

Le fait que ce soit la Commission européenne qui soit chargée d'adopter ces lignes directrices garantit un certain degré d'harmonisation entre les Etats membres de l'Union européenne. Les bonnes pratiques de fabrication des MTI ont été adoptées par la Commission européenne le 22 novembre 2017 et elles ont été intégrées à la partie IV du volume 4 d'Eudralex regroupant l'ensemble des règles et réglementations régissant les médicaments dans l'Union européenne. L'ANSM a transposé et diffusé ces bonnes pratiques après une consultation publique de décembre à février 2019, le 6 mai 2019 ; et également, une nouvelle version de l'Annexe 2 relative à la fabrication des substances actives biologiques et des médicaments à usage humain. La partie IV des BPF s'applique désormais spécifiquement aux médicaments de thérapie innovante disposant d'une AMM[527], aux médicament expérimentaux de thérapie innovante et aux MTI-PP alors qu'auparavant ce n'était pas le cas. D'ailleurs, cette précision amène une réflexion. Les MTI-PP peuvent être fabriqués par des établissements autorisés sur la base de procédés délivrés par l'ANSM conformément au décret du 6 novembre 2012 qui encadre l'autorisation des établissements pouvant

---

[524] Règlement (CE) n° 1394/2007, article 4§2, « *Après avoir consulté l'Agence, la Commission formule des lignes directrices détaillées relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne spécifiquement les médicaments de thérapie innovante.* »

[525] Le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain ressemble les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique afin de discuter des aspects scientifiques et techniques des produits pharmaceutiques et élaborer les lignes directrices dans le domaine.

[526] Commission européenne, Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products, 10 octobre 2019

[527] Les MTI sont considérés comme des médicaments, au sens de la directive 2001/83/CE. Ils doivent être fabriqués conformément à la directive 2003/94/CE sur les bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments à usage humain et aux guidelines décrites dans l'Eudralex

préparer des MTI-PP[528]. Néanmoins, le règlement (CE) n°1394/2007 impose que les MTI-PP soient fabriqués dans un niveau de qualité et de sécurité équivalent à celui des MTI. Donc, les structures doivent se conformer aux bonnes pratiques des MTI et non plus aux bonnes pratiques tissus/cellules comme c'était le cas avant l'adoption du règlement (CE) n° 1394/2007. Toutefois, ce ne sont pas les mêmes structures qui fabriquent les MTI et les MTI-PP. En effet, avant l'adoption du règlement, les produits composés de cellules, pouvant aujourd'hui être qualifiés de MTI[529] étaient fabriqués par des petites structures comme les unités de thérapie cellulaire. Il est évident que ces établissements n'ont pas les mêmes moyens que les établissements pharmaceutiques autorisés à fabriquer des MTI. D'ailleurs, ces infrastructures n'ont pas le statut d'établissement pharmaceutique et sont autorisées par l'ANSM à exercer ce type d'activité. Pourquoi ne pas adapter les bonnes pratiques à l'établissement fabriquant les MTI-PP ? En effet, il peut paraitre difficile pour l'établissement de se mettre au niveau des établissements pharmaceutiques pour appliquer les BPF. La principale différence entre les MTI-PP et les MTI est l'obligation d'obtenir une autorisation de mise sur le marché centralisée pour les MTI. Toutefois, les pratiques menées devraient également suivre car ce ne sont pas les mêmes établissements qui sont autorisés pour l'un ou l'autre produit. Une étude a pu démontrer que les BPF tissus/cellules[530] garantissaient une très bonne qualité et sécurité au produit comme les BPF applicables aux MTI. Néanmoins, les BPF applicables au MTI engendrent des coûts beaucoup plus élevés[531]. Certes, il ne s'agit pas de proposer une application des BPF tissus/ cellules aux MTI-PP car ce sont des produits présentant plus de risques que les préparations à base de cellules. Mais pourquoi ne pas adopter des BPF à un niveau intermédiaire entre les BPF applicables aux tissus et aux cellules et les BPF applicables aux MTI. Ce serait alors l'occasion de répondre à l'objectif attendu lors de la mise en place de l'exemption hospitalière (MTI-PP) qui était de faciliter l'accès aux produits innovants.

Des bonnes pratiques peuvent également s'ajouter en fonction de l'opération menée étant régulièrement révisées afin de tenir compte des évolutions scientifiques. C'est le cas pour les recherches cliniques. Ces recherches impliquent l'application de bonnes pratiques cliniques

---

[528] Il en découle l'article R4211-32 du Code de la santé publique. Dans le cadre d'une utilisation pour des activités de routine et lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'une recherche biomédicale mentionnée à l'article L1121-1 du Code de la santé publique. Les conditions d'autorisations de ces établissements sont précisées par le décret et le contenu du dossier par l'arrêté

[529] C. CHABANNON, F. SABATIER, E. RIAL-SEBBAG, B. CALMELS, J. VERAN, G. MAGALON, C. LEMARIE, A. MAHALATCHIMY, Les unités de thérapie cellulaire à l'épreuve de la réglementation sur les médicaments de thérapie innovante, Médecine/Sciences, n°5, 2014

[530] Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire, modifiée par la décision du 5 mai 2017

[531] T. COUSIN, Impact de la réglementation sur le développement et l'accès aux médicaments de thérapie innovante, Thèse, Sciences pharmaceutiques, HAL, 2018, dumas-01932555, p.70

spécifiques aux MTI apportant des exigences et des adaptations complémentaires[532]. D'ailleurs, la Commission européenne a adopté en 2019 des lignes directrices à ce sujet[533]. L'EMA a également développé ses lignes directrices. Elles sont en cours de révision[534]. La tenue d'essais cliniques est obligatoire pour les MTI devant obtenir une AMM centralisée de la Commission. Ils comportent eux-mêmes des risques en plus des risques des MTI. Ces essais cliniques, après avoir fait l'objet de deux directives[535], ont finalement fait l'objet d'un règlement (UE) n° 536/2014 abrogeant la directive 2001/20/CE dont l'entrée en vigueur a eu lieu en mai 2016 mais qui n'est toutefois pas encore applicable. La directive 2005/28/CE concernant les bonnes pratiques cliniques a également été abrogée par le règlement (UE) n° 2017/556. Il modifie en profondeur l'organisation des essais cliniques de médicaments à usage humain dans l'Union européenne afin de favoriser leur réalisation. Ainsi, il simplifie le système par la mise en place d'un portail unique à des fins d'informations. La France a anticipé son entrée en vigueur par l'adoption de la loi du 26 janvier 2016[536], l'ordonnance du 26 juin 2016[537] et la phase pilote de l'ANSM ce qui a permis d'évaluer ce nouveau cadre dont la mise en place s'est finalement avérée positive. Ce règlement (UE) n° 2017/556 encadre l'utilisation du « *médicament expérimental de thérapie innovante »* ; médicament qui sera évalué tout au long de l'essai clinique. Le règlement tient compte du caractère expérimental de ce produit car il est prévu à l'article 6§7 que l'Etat membre peut prolonger le délai d'évaluation prévu de 45 jours, de la transmission du rapport d'évaluation au promoteur et aux autres Etats membres, de 50 jours afin de permettre la consultation d'experts. De plus, il peut également le prolonger de cinquante jours afin de consulter des experts pour évaluer une modification substantielle portant sur un aspect du rapport d'évaluation[538]. « *Chaque État membre concerné fait*

---

[532] Article L1121-3 du Code de la santé publique

[533] Commission européenne, Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products, 10 octobre 2019

[534] Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials, 31 janvier 2019, EMA/CAT/852602/2018 (Elles n'ont pas encore été adoptées par le CAT et le CHMP en octobre 2020)

[535] 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, Op. Cit.
Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments, JOUE L 91 du 9 avril 2005

[536] Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, Op. Cit.

[537] Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine, JORF n°0140 du 17 juin 2016

[538] Règlement délégué (UE) n°2017/566, de la Commission du 18 mai 2016 complétant la directive 2014/65/UE du Parlement européen et du Conseil concernant les marchés d'instruments financiers par des normes techniques de réglementation sur la proportion d'ordres non exécutés par rapport aux transactions, afin d'éviter des conditions de négociation de nature à perturber le marché, JOUE L 87 du 31 mars 2017, article 18§5

*savoir au promoteur, par l'intermédiaire du portail de l'Union, si l'essai clinique est autorisé, s'il est autorisé sous conditions ou si l'autorisation est rejetée* »[539]. En France, les recherches sur les MTI et les MTI-PP relèvent des Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH)[540] de type I, c'est-à-dire une recherche interventionnelle comportant une intervention sur la personne humaine non justifiée par sa prise en charge habituelle. La loi du 26 janvier 2016 a introduit l'article L4211-9-2 du CSP permettant aux établissements autorisés par l'ANSM de fabriquer, importer, exporter et distribuer des MTI expérimentaux sous réserve de respecter les BPF.

Enfin, il peut être constaté que l'encadrement s'adapte également à l'élément composant le produit. En effet, le risque avéré par l'administration d'un produit composé de cellules est très dépendant de l'origine des cellules, du processus de fabrication, des composants et de l'usage thérapeutique spécifique[541]. Les risques de chacun des produits de thérapie innovante sont spécifiques. Pour les thérapies cellulaires, ces produits contiennent des cellules humaines viables provenant d'une source allogénique ou autologue visant à subir un développement qui pourrait être industriel. Ils peuvent être combinés avec des composants non cellulaires et peuvent être génétiquement modifiés et être composés de cellules xénogéniques. L'Union européenne s'est adaptée à la particularité de ces produits innovants car des lignes directrices ont été adoptées pour la plupart d'entre eux. Ainsi, la Commission européenne a adopté des lignes directrices pour la fabrication et l'utilisation des produits à base de cellules souches. Plus concrètement, des procédures et des normes sont utilisées pour sélectionner des donneurs et exclure des candidats donneurs à haut risque. Si des cellules provenant de plusieurs donneurs doivent être mélangées, l'analyse des risques doit tenir compte de la possibilité de mettre en commun des populations de cellules allogéniques car cette action peut accroitre le risque de réponse immunologique indésirable[542]. Egalement, il sera tenu compte des caractéristiques de la cellule. A ce titre, quand les cellules (étant la substance active du produit) sont modifiées génétiquement un guide supplémentaire est applicable[543] et également si le produit

---

[539] *Ibid*, Article 8§1

[540] Issu du décret du 16 novembre 2016 et du décret rectificatif du 9 mai 2017

[541] EMA, Guidelines on human cell based medicinal products

[542] EMA, EMEA/CHMP/410869/2006, Guideline on human cell-based medicinal products, 2008 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-human-cell-based-medicinalproducts_en.pdf

[543] EMA, CHMPR/BWP/3088/99, Note for guidance on quality preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products, 2001
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-quality-preclinical-clinical-aspectsgene-transfer-medicinal-products_en.pdf

contient des cellules xénogéniques[544]. Ainsi, si nous prenons l'exemple des cellules CAR-T, les lignes directrices concernant la thérapie génique et celles concernant les OGM seront applicables.

Cet ensemble de règles et de documents apporte la vision que possède l'Union européenne quant au niveau de sécurité dont doivent faire preuve ces nouveaux produits innovants. Ainsi, il est vivement recommandé de le respecter. En effet, le respect de ce *package* sera déterminant dans l'évaluation des risques que fera l'EMA en vue de l'obtention de l'AMM par la Commission européenne. De plus, la variabilité de ces produits fait intervenir différents niveaux de risques pour les patients, le personnel et la population. Le MTI, étant par déduction, le produit à base de cellules le plus à risque fait l'objet d'une procédure rigoureuse quant à son évaluation.

## PARAGRAPHE 2 : Une évaluation du MTI fondée sur le risque

Les MTI fabriqués à l'échelle industrielle sont réglementés au niveau européen suite aux risques qu'ils représentent. Ainsi, la Commission européenne a élaboré une approche basée sur le risque (A) qui pourra compléter l'analyse du demandeur d'AMM et le dossier d'étude de la balance bénéfices/risques du MTI dans le cadre de l'AMM (B).

### A. L'évaluation initiale des risques du MTI en vue de l'AMM

Il est clair qu'un médicament ne comporte pas que des effets bénéfiques. Son administration s'accompagne d'effets indésirables. C'est pourquoi une évaluation des risques est indispensable. Selon la Commission européenne, « *la mise en œuvre d'une approche fondée sur le principe de précaution devait commencer par une évaluation scientifique, qui soit aussi complète que possible et, lorsque faire se peut, déterminer à chaque étape le degré d'incertitude scientifique* »[545]. C'est ainsi qu'une analyse du risque peut être tout d'abord effectuée (1) avant que ne soit évaluée la balance bénéfice/risque du produit (2).

---

[544] EMA, EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009, Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products, 2009 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-xenogeneic-cell-based-medicinalproducts_en.pdf

[545] Commission européenne, Communication sur le principe de précaution, p16

*1. Une approche basée sur le risque*

Au début du développement du produit, une analyse du risque peut être effectuée selon les connaissances scientifiques actuelles en fonction du type de produit et son utilisation prévue. Elle peut être révisée durant l'évolution du cycle de vie du produit et en fonction des nouvelles données recueillies. L'analyse du risque doit être utilisée pour justifier le développement du produit. Elle doit servir de base pour la préparation du plan de gestion de risque en respectant les '*guidelines'* sur les systèmes de gestion des risques pour les médicaments à usage humain[546].

La directive 2001/83/CE[547] a établi une approche fondée sur les risques pour l'ensemble des MTI afin de déterminer les données à inclure dans la demande d'AMM. L'EMA a établi des lignes directrices en ce sens au regard de la directive[548]. Elle définit cette « *Risk Based Approach* » comme une *« stratégie visant à déterminer l'étendue des données de qualité, non cliniques et cliniques à inclure dans l'AMM, conformément aux directives scientifiques relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des médicaments et à justifier toute dérogation aux exigences techniques définies à l'annexe I, partie IV, de la directive 2011/83/ CE* »[549]. Cette stratégie a comme avantage de pouvoir aider le demandeur d'AMM à identifier les risques liés à l'utilisation du MTI tout en prenant en compte la spécificité du MTI à la lumière des lignes directrices tendant à garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité requises du produit pour l'obtention de l'AMM. Ainsi, premièrement cette approche, deuxièmement, l'ensemble des lignes directrices pouvant s'appliquer à la spécificité du MTI ainsi que celles visant à garantir la sécurité, l'efficacité et la gestion des risques des MTI[550] viennent compléter l'arsenal européen mentionné ci-dessus, sans pour autant être contraignants. Il peut juste apparaitre regrettable que cette possibilité ne semble pas s'appliquer à l'ensemble des acteurs de la chaine de développement du MTI puisque les lignes directrices ont été faites en vue de préparer le dossier d'AMM[551]. La méthode suivie est l'établissement d'un profil de risque par le demandeur. C'est une approche méthodologique consistant à intégrer systématiquement toutes les

---

[546] EMA, EMEA/CHMP/96268/2005, Guidelines on risk management systems for medicinal products for human use, 14 novembre 2005

[547] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Op. Cit. Partie IV, Annexe I

[548] EMA/CAT/CPWP/686637/2011, Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products, 11 février 2013

[549] *Ibid,* p.4

[550] EMEA/CHMP/410869/2006, Guideline on human cell-based medicinal products, EMA/CAT/571134/2009, Reflection paper on stem cell-based medicinal products, EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009 Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products EMEA/149995/2008

[551] EMA/CAT/CPWP/686637/2011, Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products, 11 février 2013

informations sur les risques et les facteurs de risques du MTI dans le but d'obtenir un profil de chaque risque associé au MTI. En utilisant ce profil de risque, le demandeur doit inclure les informations sur les risques et les facteurs de risques dans le dossier d'AMM. Ce n'est pas une analyse de risques comme elle peut avoir lieu pour les dispositifs médicaux, ce n'est pas un processus analytique visant à classer le médicament en fonction de l'importance du risque qu'il comporte. Cette approche est différente de l'évaluation bénéfice/risque ou encore de la gestion des risques dans le contexte de l'AMM. Selon les lignes directrices formulées par l'EMA[552], cette méthode comporte quatre étapes. Premièrement, il s'agit d'identifier les risques liés à l'utilisation clinique du MTI. Selon l'EMA, par la notion de risque, il faut entendre tout effet indésirable potentiel pouvant être attribué à l'usage clinique d'un MTI concernant un patient et/ou tout autre personne ou groupe de personnes. L'identification des risques devrait commencer dès le développement du produit, autrement dit le plus tôt possible. Les risques associés à l'utilisation clinique des MTI peuvent être, la transmission de maladie, la formation de tumeurs ou l'échec du traitement. Ces risques peuvent être liés à la nature ou la composition du produit ou au processus de développement. Ces facteurs de risque peuvent contribuer à l'émergence de plusieurs risques et peuvent interagir ensemble à l'émergence d'un risque spécifique. Ainsi, par exemple, pour le patient, la procédure médicale entreprise peut induire un risque spécifique qui n'aura pas été induit sur un autre patient. Cette phase peut être étayée par d'autres données.

Deuxièmement, le demandeur doit identifier les facteurs de risques qui contribuent au développement de chaque risque identifié[553]. Cette méthode définit les facteurs de risque comme les caractéristiques quantitatives et qualitatives contribuant à l'application d'un risque spécifique à la suite de la manipulation ou de l'administration d'un MTI. Sont considérés comme des facteurs de risque la nature du produit, les composants non cellulaires ou encore les aspects cliniques du produit. Pour les produits à base de cellules souches, l'origine des cellules, la capacité des cellules à se différencier ou à se multiplier, le degré de manipulation des cellules et la durée d'exposition sont des facteurs de risques.

Troisièmement, le demandeur doit cartographier l'ensemble des risques et des facteurs de risques et doit analyser les différentes associations possibles entre les facteurs de risques et les risques identifiés. A chaque fois qu'une combinaison est justifiée il doit fournir plusieurs informations permettant d'analyser ce lien facteur de risque/risque identifié et évaluer son impact.

Quatrièmement, il doit faire une conclusion sur l'association facteur de risque/risque identifié en se basant sur l'état actuel des connaissances scientifiques. Cette méthode permet d'identifier les

---

[552] *Ibid*

[553] *Ibid*, p.4-5

facteurs de risque associés à la qualité et la sécurité du produit et de déterminer l'étendue et l'orientation des données requises lors des essais cliniques et non cliniques[554]. Mais également, ce processus s'avérera utile afin d'établir de la manière la plus adaptée au produit, des activités de minimisation du risque. Il sera également intéressant lors de la détermination des activités de gestion des risques (après la mise sur le marché) étant spécifiées dans le plan de pharmacovigilance.

*2. Une évaluation de la balance des bénéfices/risques du produit*

En parallèle de cette approche basée sur les risques, l'étude du rapport bénéfice/risque que présente le produit est obligatoire. Particulièrement étudié lors de la phase III des essais cliniques, ce rapport consiste à savoir si le risque lié aux effets indésirables est acceptable. Néanmoins, les données de ce rapport ne sont pas exhaustives, c'est pourquoi ces données sont constamment réévaluées. En fonction de l'évolution de ce rapport bénéfice/risque, les autorités de santé évaluent régulièrement la validité de la mise sur le marché du produit et le produit peut être retiré. Ainsi, le Tribunal de l'Union européenne a pu préciser que « *Si la Commission dispose d'un large pouvoir d'appréciation lors de l'application de l'article 11 de la directive 65/65, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, lorsqu'elle est appelée à effectuer des évaluations complexes, notamment en présence d'incertitudes scientifiques, dans le respect des principes de prééminence de la protection de la santé publique et de précaution, elle est, en revanche, liée par les conditions de suspension ou de retrait d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), définies à l'article 11 susvisé. En effet, si l'une de ces conditions alternatives est remplie, elle est tenue de suspendre ou de retirer l'AMM* »[555]. L'évaluation de la balance bénéfice/risque ne bénéficie pas, à l'heure actuelle, de lignes directrices complètes et détaillées sur la méthodologie à suivre pour évaluer la balance des bénéfices et des risques du produit. Néanmoins, l'EMA a mené des recherches dans le contexte d'un projet sur la méthodologie bénéfice/risque et a apporté des modifications à cette méthode. Ainsi, comme proposé par le CHMP lors de ce projet[556], il est tenu compte des bénéfices, des risques mais également des incertitudes quant aux effets bénéfiques et quant aux effets défavorables. A titre d'illustration, Provenge®, un MTC, est un vaccin anti-tumoral pour les

[554] EMA, EMEA/CHMP/410869/2006 Guideline on human cell-based medicinal products, Op. Cit.

[555] Tribunal de l'Union, Artegodan GmBH contre Commission européenne, Troisième chambre, 19 avril 2012

[556] EMA, EMEA/108979/2009 Benefit-Risk Methodology Project, Annex 1, Proposed changes and guidance for the benefit risk assessment section of the CHMP assessment reports, page 24

patients atteints de cancer de la prostate et étant résistants aux anti-androgènes et qui avait été autorisé sur le marché, en 2013, sur la base de cette nomenclature[557].

En complément de cette étude relative aux bénéfices et aux risques liés au produit, les patients doivent recevoir des informations adéquates sur le produit. La directive 2001/83/CE précise que des informations sur les médicaments sont nécessaires. Ces informations doivent être faciles à lire, être clairement compréhensibles et être adaptées aux patients, notamment s'ils sont aveugles. Elles sont rédigées en concertation avec des groupes de patients. Une série de documents vient assurer que l'usage qui sera fait du produit sera en concordance avec cette balance bénéfices/risques. C'est en vue de cet usage que l'étude des bénéfices et des risques est réalisée afin de constituer ce qui est considérée comme une utilisation conforme. Cette information est donnée via plusieurs documents au moment de la demande d'AMM et est mise à jour tout au long du cycle de vie du produit notamment lorsque de nouvelles données sont disponibles. Parmi elles, il y a le résumé des caractéristiques du produit (RCP)[558]. Ce document synthétise l'ensemble des informations concernant les indications thérapeutiques, les contre-indications, les modalités d'utilisation et les effets indésirables du produit. Ainsi, il est la base des informations à donner aux professionnels de santé et aux patients. Pour le RCP des MTI, le règlement (CE) n° 1394/2007 tient compte de leurs spécificités. Selon l'article 10 du règlement[559], par dérogation à l'article 11 de la directive 2001/83/CE, le RCP doit contenir les informations énumérées à l'annexe II du règlement, dans l'ordre

[557] EMA, EMA/440011/2013, Provenge, Assessment report, 27 juin 2013

[558] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit. Chapitre 2, « *Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice* »

[559] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 Op. Cit., article 10, « *Par dérogation à l'article 11 de la directive 2001/83/CE, le résumé des caractéristiques du produit, dans le cas des médicaments de thérapie innovante, contient les informations énumérées à l'annexe II du présent règlement, dans l'ordre indiqué.* »

indiqué[560]. Il n'est pas très différent du RCP des médicaments classiques mais précise des exigences supplémentaires liées à la composition du produit, la durée de stabilité du produit, insiste sur les précautions et les instructions particulières de manipulation et d'élimination du produit utilisé, et impose (si nécessaire) d'illustrer ces étapes par des images explicatives. Ce RCP est accompagné d'un document concernant l'étiquetage de l'emballage extérieur. Celui-ci est visé à l'article 11 du règlement. Il est précisé que sur cet emballage doit figurer la mention « *ce produit contient des cellules d'origine humaine/animale (selon le cas)* » avec une description de ces cellules ou tissus ainsi qu'une description de leur origine spécifique, y compris de l'espèce animale. On y trouve également le numéro du lot de fabrication et les codes uniques du don. De plus, en cas de médicament à usage autologue, l'identifiant unique du patient doit y figurer ainsi que la mention « *usage autologue uniquement* »[561]. Enfin, selon l'article 13 du règlement (CE) n° 1394/2007, ce produit doit être accompagné d'une notice destinée au « public » devant prévoir les informations spécifiques liées au produit que sont la mention des cellules ou tissus s'il en contient ainsi que leur origine spécifique, le mode d'emploi, d'application, d'administration ou d'implantation ainsi que la fréquence de l'administration et le moment auquel le médicament peut ou doit être administré. Il existe ainsi, différents niveaux dans les informations sur le risque. D'une part, il y a celles destinées aux évaluateurs qui sont complètes et d'autre part celles résumées à l'attention du consommateur.

---

[560] Annexe II, Résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 10

1.Nom du médicament.
2.Composition du produit: 2.1. description générale du produit accompagnée, le cas échéant, d'images et de dessins explicatifs; 2.2. composition qualitative et quantitative en substances actives et autres constituants du produit dont la connaissance est nécessaire à une utilisation, une administration ou une implantation correctes du produit. Si le produit contient des cellules ou des tissus, ils doivent être décrits de manière détaillée et leur origine spécifique indiquée, y compris l'espèce animale en cas d'origine non humaine.
Pour la liste des excipients, voir point 6.1.
3.Forme pharmaceutique.
4.Informations cliniques: 4.1. indications thérapeutiques; 4.2. posologie et instructions détaillées relatives à l'emploi, à l'application, à l'implantation ou à l'administration concernant les adultes et, le cas échéant, les enfants ou d'autres populations particulières; au besoin, des images et des dessins explicatifs peuvent être ajoutés; 4.3. contre-indications; 4.4. mises en garde et précautions particulières d'utilisation, notamment précautions particulières que doivent prendre les personnes qui manipulent ces médicaments, les administrent aux patients ou les leur implantent ainsi que les précautions devant éventuellement être prises par le patient; 4.5. interactions médicamenteuses et autres; 4.6. utilisation en cas de grossesse et d'allaitement; 4.7. effets sur la capacité de conduite et d'utilisation de machines; 4.8. effets indésirables; 4.9. surdosage (symptômes, mesures d'urgence).
5. Propriétés pharmacologiques: 5.1. propriétés pharmacodynamiques; 5.2. propriétés pharmacocinétiques; 5.3. données précliniques concernant l'innocuité.
6. Informations qualitatives: 6.1. liste des excipients, y compris des conservateurs; 6.2. incompatibilités; 6.3. durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du médicament ou si le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois; 6.4. précautions particulières de stockage; 6.5. nature et contenu du récipient et dispositif particulier d'utilisation, d'administration ou d'implantation, avec, si nécessaire, images et dessins explicatifs; 6.6. précautions et instructions particulières de manipulation et d'élimination d'un médicament de thérapie innovante qui a été utilisé, ou de déchets dérivés de ce médicament, s'il y a lieu, avec, si nécessaire, images et dessins explicatifs.
7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché.
9. Date de la première autorisation ou du renouvellement de l'autorisation
10. Date de mise à jour du texte

[561] Annexe III, Etiquetage de l'emballage extérieur/Conditionnement primaire visé à l'article 11

Lorsque l'ensemble de ces documents est étudié, la Commission peut évaluer le MTI et décider de lui octroyer une AMM.

**B. L'évaluation rigoureuse du MTI en vue de sa mise sur le marché**

Dans le cadre de la procédure centralisée, l'évaluation du MTI par les autorités européennes est obligatoire comme le prévoit le règlement (CE) n° 726/2004[562]. Dans son annexe, il prévoit les médicaments devant être autorisés par la Communauté[563]. Parmi ces derniers, se trouvent les médicaments contenant une nouvelle substance active qui n'était pas autorisée dans la Communauté avant la date d'entrée en vigueur du règlement précité, soit le 20 mai 2004, et dont l'indication thérapeutique est destinée au traitement du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), du cancer, du diabète, des maladies neurodégénératives, des maladies auto-immunes, et des maladies virales ; les médicaments issus de procédés biotechnologiques comme le génie génétique, les MTI et les médicaments désignés comme orphelins conformément au règlement (CE) n° 141/2000[564]. Elle est facultative pour les médicaments contenant une nouvelle substance active destinée au traitement de maladies non visées par le règlement ; les médicaments présentant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique et les médicaments dont l'autorisation présente un intérêt pour la santé publique au niveau de l'UE. Le dossier doit être composé de certains documents particuliers (1). Par la suite ce dossier est examiné par des acteurs dont le rôle est susceptible de renforcer la décision d'AMM (2).

*1. La constitution du dossier*

L'*International Conference on Harmonisation*[565] (ICH) a défini le contenu du dossier ainsi que son format en vue de la demande d'AMM. Ce dossier est donc harmonisé dans l'UE, aux Etats-Unis et

---

[562] Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, JO L 136 du 30 avril 2004

[563] *Ibid*, article 3§1 : « *Aucun médicament figurant à l'annexe ne peut être mis sur le marché dans la Communauté sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par la Communauté conformément au présent règlement.* »

[564] Règlement (CE) n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, JO L 18 du 22 janvier 2000

[565] Etabli afin de réduire la duplication des essais cliniques et créer un processus d'évaluation réglementaire plus rationalisé pour les produits de santé. Il produit des instructions harmonisées pour le développement pharmaceutique et rassemble les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique de l'Europe, du Japon, des Etats-Unis, du Canada et de la Suisse.

au Japon, à l'exception d'un module faisant l'objet de spécificités régionales[566]. La directive 2001/83/CE définit dans son annexe I la structure du dossier de demande d'AMM. Cette annexe définit les données à fournir en vue de l'obtention de l'AMM. Dans une première partie, les exigences pour le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage, la notice et les exigences de présentation pour les demandes standards sont prévues. La deuxième partie concerne les demandes spécifiques, les médicaments similaires, les produits biologiques similaires et les circonstances exceptionnelles. La troisième partie traite des demandes particulières pour les médicaments biologiques, radiopharmaceutiques, homéopathiques, à base de plantes et les médicaments orphelins. Enfin, la dernière partie concerne les exigences spécifiques visant les médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire d'origine humaine ou animale et les médicaments de transplantation xénogénique. Ce dossier établi est évalué par des acteurs venant donner de la valeur à la décision d'AMM étant prise.

*2. La présence d'acteurs renforçant le poids de la décision d'AMM*

Les différents acteurs intervenant dans ce processus ainsi que la procédure mise en place lors de cette évaluation garantissent une décision solide quant à la mise sur le marché du MTI, d'autant plus que la procédure est standardisée. Cette décision prise est fondée sur le « *niveau de risque « acceptable » par la société devant supporter ce risque* »[567].

Le processus d'évaluation fait intervenir deux organismes distincts, ce qui assure une décision impartiale. En effet, une première phase concerne l'EMA. Elle devra remettre un rapport à la Commission sous un délai de 210 jours. La durée de ce délai est fixée règlementairement assurant alors un délai raisonnable quant à l'évaluation du produit. Il apparait pertinent de remarquer qu'au niveau international, la durée de l'évaluation complète (avec la décision de la Commission européenne) est à peu près la même et dure environ 300 jours[568]. Lors de l'évaluation du MTI, le CAT intervient tout particulièrement car il a été créé pour apporter au sein de l'EMA une expertise spécifique concernant les thérapies innovantes[569]. Il « *formule un avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament de thérapie innovante en vue de l'approbation finale par le [CHMP]*

---

[566] Voir ANNEXE : Le dossier comporte 5 modules : les informations administratives régionales, le sommaire général, la qualité, les rapports d'études non cliniques, les rapports d'études cliniques.

[567] Commission européenne, Communication sur le principe de précaution, page 15

[568] Comparaison de l'Union européenne, avec les Etats-Unis, et l'Australie

[569] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit., considérant 10

*et le conseille sur toute donnée établie lors de la mise au point d'un tel médicament*»[570]. Pour ce faire, deux équipes d'évaluation sont composées. Elles disposent chacune d'un rapporteur du CAT, du PRAC[571] (uniquement pour la première), d'un coordinateur du CHMP et d'experts sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des ATMP. Un rapporteur de la PRAC est également nommé[572]. Les équipes d'évaluation vont fortement interagir afin que l'EMA élabore un avis. Les interactions dépendront du type de médicament afin d'assurer une cohérence scientifique et l'efficacité de l'évaluation[573]. Ainsi, le COMP sera davantage consulté si l'EMA a affaire à un médicament orphelin puisqu'il est le comité pour les médicaments orphelins, le PDCO[574] le sera pour les médicaments pédiatriques. Des groupes de travail étant rattachés au CHMP (qui est le comité central pour l'évaluation des médicaments à usage humain) soutiennent également le CAT dans sa mission puisqu'ils peuvent être consultés lors de cette évaluation. Ils font partie de domaines tels que l'oncologie, les anti-infectieux, le VIH et les maladies virales ou les vaccins. Le CAT peut consulter également le *Biologics Working Party* sur les aspects qualitatifs du médicament. D'autres groupes de travail permanents ou temporaires peuvent être consultés sur toute question scientifique soulevée au cours d'une évaluation. Dans le cadre d'un MTI particulier, des procédures sont également prévues. Pour un médicament combiné de thérapie innovante, l'évaluation de l'EMA doit inclure l'évaluation des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs réalisée par un organisme. L'EMA a standardisé la procédure d'AMM de ces médicaments combinés de thérapie innovante également[575]. Le dossier comporte évidemment des exigences supplémentaires. En France, le HCB est consulté pour tous les MTI (et les MTI-PP dans le cadre national) qui seraient constitués d'OGM selon l'article L531-3 du Code de l'environnement.

---

[570] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit., article 23 (a) et Considérant 9

[571] Créé par le règlement (UE) n°1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante, JOUE L 348 du 31 décembre 2010
Il est le comité d'évaluation des risques

[572] EMA, Procedural advice on the evaluation of advanced therapy medicinal product in accordance with Article 8 of Regulation (EC) N°1394/2007, EMA/630043/2008, 2018

[573] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit., Considérant 12

[574] Créé par le règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, JOUE L378 du 27 décembre 2006

[575] Procedural advice on the evaluation of combined advanced therapy medicinal products and the consultation of Notified Bodies in accordance with Article 9 of Regulation (EC) No. 1394/2007

L'avis finalement élaboré sera transmis au CHMP. En fonction de l'avis émis par le CAT, le CHMP adopte une recommandation sur l'accord, le refus, la modification, la suspension ou la révocation de l'AMM. Les agences nationales sont également influentes dans ce processus d'évaluation puisque l'évaluation scientifique repose sur un Etat rapporteur et sur un Etat co-rapporteur. Les membres du CAT et du CHMP représentant les Etats membres sont des personnes travaillant au sein des agences nationales[576].

L'avis final de l'EMA devra être remis à la Commission européenne. Il est accompagné du rapport d'évaluation et des annexes concernant le RCP, de documents liés au fabricant autorisé pour la libération de lots, d'informations concernant la fabrication des substances biologiques actives et les conditions de mise sur le marché et d'informations concernant l'étiquetage et la notice. La Commission aura quinze jours pour préparer un projet de décision.

Force est de reconnaitre après avoir exposé l'ensemble de cette procédure, que si un MTI bénéficie d'une AMM, c'est que le promoteur a apporté toutes les preuves nécessaires prouvant l'efficience, la qualité et la sécurité du MTI quant à son usage. Cette procédure peut paraitre renforcée car des critères liés à l'accès du MTI peuvent venir s'appliquer.

## SECTION 2 : L'appréhension du besoin d'accès dans l'autorisation de mise sur le marché

Bien que l'évaluation des risques est importante dans le processus de mise sur le marché du MTI, les évaluateurs tendent à prendre en compte de plus en plus les besoins des patients quant au recours aux MTI. Ainsi, des procédures davantage adaptées aux spécificités du produit se mettent en place visant à favoriser l'obtention d'une AMM (PARAGRAPHE 1). Ces voies d'accès doivent tout de même faire l'objet d'évaluation et le sont par le biais de recueil de données en vie réelle. De ce fait, la place du patient s'insère de plus en plus dans les processus d'évaluation (PARAGRAPHE 2).

[576] A. MAHALATCHIMY, L'impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit., p. 462

## PARAGRAPHE 1 : L'accélération des délais d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché

L'Union européenne et l'EMA sont sensibles à l'accès des patients aux médicaments innovants notamment lorsque les produits visent à traiter des pathologies ne bénéficiant pas de traitements adaptés. De ce fait, ces acteurs européens ont pris des initiatives visant à accélérer l'évaluation du produit tenant compte de ce critère. Cette évaluation peut se produire à un stade plus précoce que dans la procédure classique d'évaluation du produit (A). Néanmoins, ce type d'évaluation plus précoce pose de nouveaux enjeux (B).

### A. L'adaptation de l'évaluation du produit dans le temps

A l'échelle européenne, il est prévu plusieurs outils visant à accélérer l'évaluation de nouveaux médicaments n'étant pas encore autorisés dans l'Union européenne. Il s'agit premièrement du programme « PRIority Medicines » (1). Deuxièmement, l'UE a développé plusieurs procédures d'AMM en parallèle de celle qui a été décrite précédemment (2).

#### *1. Le programme « PRIority Medicines »*

L'Agence Européenne du Médicament a lancé le programme « *PRIority Medicines* » (PRIME) en 2016. Ce programme a pour objectif de favoriser le développement des médicaments innovants répondant à des besoins médicaux non satisfaits en renforçant le soutien réglementaire et scientifique des étapes clés du développement du produit[577]. Les besoins médicaux non satisfaits s'adressent aux patients atteints de pathologies graves n'ayant aucun traitement disponible ou pour lesquels les options thérapeutiques existantes ne sont pas satisfaisantes. Ce programme permet alors aux patients n'ayant pas de solutions thérapeutiques adaptées de pouvoir bénéficier de nouveaux produits le plus précocement possible.

Afin de pouvoir bénéficier de ce programme, le médicament pour lequel la demande d'AMM est envisagée doit être qualifié d'innovation thérapeutique, il doit être destiné à répondre à un besoin médical non satisfait et il doit être considéré comme présentant un intérêt de santé publique majeur.

---

[577] EMA, EMA/191104/2015, European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme, EMA/191104/2015, 2018, « *PRIME is a scheme to reinforce scientific and regulatory support in order to optimise development and enable accelerated assessment of new medicines.* », p.3

La demande doit être basée sur des données pertinentes justifiant un intérêt potentiel pour la santé publique.

Les données doivent démontrer comment le produit peut offrir un avantage thérapeutique majeur aux patients comme la diminution de la mortalité associée à la maladie. A ce titre, afin de pouvoir bénéficier de ce programme, les demandeurs doivent pouvoir confirmer le potentiel du produit suite aux résultats des études cliniques. Pour ce faire, les preuves apportées sont généralement basées sur la réponse clinique et les données de sécurité chez les patients générées dans des études cliniques exploratoires afin de justifier le potentiel du produit. Les preuves cliniques doivent indiquer une amélioration substantielle chez les patients par rapport aux méthodes existantes lorsqu'il y en a. L'entrée dans le programme PRIME est décidée au cas par cas et dépend de l'effet du traitement et de la pertinence du résultat clinique observé. Ainsi, la preuve de concept du produit est prise en compte. De plus, des évaluations basées sur des données non cliniques et cliniques très précoces démontrant une activité prometteuse du médicament peuvent suffire à justifier l'entrée au programme. Néanmoins, cette possibilité reste exceptionnelle et accessible uniquement aux PME et au secteur académique afin de leur fournir des conseils sur les tests et les essais visant à confirmer leur éligibilité au programme dans le développement ultérieur du produit. Le soutien PRIME peut être retiré si les données recueillies démontrent que les critères d'éligibilité ne sont plus respectés.

L'évaluation de la demande centralisée d'AMM accélérée est confirmée plusieurs mois avant le dépôt. Le programme PRIME vise à identifier les produits répondant aux critères d'évaluation accélérée plus tôt et d'apporter un soutien réglementaire et scientifique. Le soutien qui est apporté par le programme est adapté afin de répondre aux différents besoins du développement du produit. A ce titre, un rapporteur du Comité des médicaments à usage humain de l'EMA ou du CAT est nommé précocement afin de fournir un soutien continu et d'aider les demandeurs avant une demande d'AMM. Une réunion de lancement avec le rapporteur désigné, un groupe multidisciplinaire d'experts des comités scientifiques et des groupes de travail pertinents de l'EMA est réalisée et vise à fournir des directives sur le plan de développement et sur une stratégie réglementaire[578]. Il est également possible d'impliquer d'autres parties prenantes comme les organismes d'évaluation du prix et du remboursement ou les patients. Ceci permet de sensibiliser les demandeurs aux exigences réglementaires au début du développement du produit. Un point de contact est désigné et coordonnera le soutien apporté tout au long du programme. De plus, des avis scientifiques sur les étapes du développement sont fournis.

Quant aux demandeurs, le programme est ouvert à tous et il est important de souligner que le programme est ouvert aux PME et au secteur universitaire à un stade précoce du développement.

[578] EMA, Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRIority Medicines (PRIME),EMA/ CHMP/ 57760/2015, Rev. 1, 2018

Cette inclusion des acteurs de la chaine de la thérapie cellulaire et en particulier les PME, permet de pallier les obstacles financiers rencontrés dans le développement des thérapies cellulaires. Ainsi, tant les PME que le secteur universitaire peuvent bénéficier de réductions de frais sur leurs demandes d'avis scientifiques. Ce programme présente l'avantage d'assurer la solidité du plan de développement de la thérapie et d'améliorer la qualité des demandes d'AMM ce qui induit un délai d'évaluation forcément plus court.

*2. L'existence de plusieurs procédures d'AMM*

Dans le cadre du programme PRIME, l'AMM centralisée via la procédure d'évaluation accélérée est l'issue principale du produit afin d'obtenir son AMM. Néanmoins, ce programme ne remet pas en cause les autres possibilités envisagées visant à accélérer l'évaluation du produit. En effet, la Commission européenne peut décider d'octroyer une AMM en fonction des besoins des patients comme prévu par le règlement (CE) n°726/2004. Ces possibilités ont été transposées en France par la loi du 26 février 2007[579] et sont prévues à l'article L5121-9 du CSP.

Concernant la voie classique, elle peut décider d'attribuer une AMM définitive étant valable cinq ans[580] et qui peut être renouvelée. Mais également, l'attribution de l'AMM peut être spécifique puisque la Commission européenne peut délivrer une AMM conditionnelle[581], si le médicament répond à un besoin thérapeutique et si les premières données qui seront ultérieurement complétées démontrent une balance bénéfice/risque positive. Cette autorisation est donnée pour un an et peut être renouvelée si les études en cours ou les nouvelles études confirment la balance bénéfice/risque obtenue lors de l'autorisation. Le géant pharmaceutique français Sanofi a obtenu une approbation conditionnelle par l'EMA de sa demande d'autorisation de mise sur le marché de Libtayo, un anticancéreux qui serait le premier médicament de ce type autorisé dans l'Union européenne. Le CHMP a recommandé cette approbation conditionnelle dans le traitement du carcinome épidermoïde cutané (CEC) métastatique ou localement avancé chez des patients non candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie à visée curative. Aucun médicament indiqué dans le traitement du CEC n'est actuellement approuvé dans l'Union européenne sachant que ce serait l'un des cancers de la peau les plus fréquents du monde. Le laboratoire a reçu l'autorisation de mise sur le marché en juin 2019. Il a obtenu une ATU en France qui a été arrêtée en octobre 2019.

---

[579] Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, JORF n° 49 du 27 février 2007

[580] Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, Op. Cit., article 14§1 et 14§2

[581] Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, Op. Cit., article 14§7

De plus, le demandeur peut bénéficier d'une évaluation accélérée[582] du produit afin de permettre aux patients d'accéder plus rapidement aux médicaments répondant à un besoin médical important. Ceci ramène le délai d'évaluation à cent cinquante jours au lieu de 210 jours.

Enfin, le règlement (CE) n°726/2004 prévoit la délivrance d'une AMM sous circonstances exceptionnelles si le demandeur est dans l'impossibilité de fournir les renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité du médicament[583]. Néanmoins, le demandeur doit mettre en place des mécanismes destinés à assurer la sécurité des patients et du médicament. Ceci peut se traduire par un accès au médicament limité à la délivrance d'une prescription médicale ou une administration effectuée que sous contrôle médical strict. Egalement, la notice peut attirer l'attention du médecin quant aux renseignements insuffisants. Cette autorisation ne peut reposer que sur une liste de motifs prévus à l'annexe I de la directive 2001/83/CE[584]. Ainsi, si les indications prévues pour le produit ne se présentent que rarement si bien que le demandeur ne peut raisonnablement fournir les renseignements complets, si l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner tous les renseignements, si des principes de déontologie médicale interdisent de recueillir ces renseignements, alors le demandeur peut bénéficier d'une telle autorisation. Cette autorisation est valable un an et les conditions sont réévaluées. Le Glybéra avait fait l'objet de ce processus d'autorisation. De ce fait, cette AMM sous circonstances exceptionnelles n'est pas une AMM d'accès précoce mais permet de donner accès à certains médicaments pouvant traiter des pathologies rares et ne bénéficiant que de données limitées.

Ainsi, à l'échelle européenne, il peut être constaté une multiplicité des procédures pour les développeurs de MTI bien que le soutien institutionnel européen soit fort. La multiplicité des procédures pourrait avoir un effet inverse à celui recherché car ces parcours apparaissent complexes et pourraient entrainer une lenteur dans l'accès des patients aux thérapies. Ces types d'AMM bénéficient de données souvent incomplètes et il semble justifié de se demander si ces AMM font preuve de sécurité.

---

582 Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, Op. Cit., article 14§9

583 Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, Op. Cit., article 14§

584 Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

**B. Les enjeux posés par les différentes procédures d'AMM permettant un accès précoce du produit**

Les différentes procédures d'AMM mentionnées ci-dessus visent à permettre un accès précoce du produit au patient. Ces AMM bénéficient généralement de données incomplètes étant recueillies à la suite de l'obtention de l'AMM. L'EMA a mis en place afin de tenir compte de ces nouvelles données, le concept de licences fractionnées (1). Toutefois, le recours à ces différentes procédures laisse paraitre que le médicament n'est pas suffisamment évalué. Il doit alors être nécessairement justifié (2).

*1. La prise en compte de nouvelles données sur les produits : les licences fractionnées*

A la suite de l'obtention de l'AMM, de nouvelles données sont recueillies et d'autres utilisations thérapeutiques potentielles se font connaitre. Afin de maximiser l'impact positif des nouveaux produits sur la santé et afin de ne pas recommencer l'ensemble du processus de l'AMM, l'EMA développe de nouveaux concepts à l'image de l'autorisation adaptée ou « *adaptive licensing* ». Une phase pilote a eu lieu en 2014 jusqu'en 2016 et l'EMA en a conclu que c'était un concept en développement qui a besoin d'être affiné à mesure que davantage de médicaments seront envisagés[585].

Ces licences fractionnées sont considérées comme une approche planifiée précocement afin de développer et commercialiser des produits. Le produit est alors autorisé en premier lieu pour une population assez restreinte de patients puis l'indication est autorisée à être élargie petit à petit à un nombre de plus en plus élevé de patients. A la différence du programme PRIME, ces licences fractionnées visent à faciliter le recueil de données dont le recueil par voie traditionnelle est compliqué. Ainsi, ce programme vise le développement ciblé d'un médicament pour une population restreinte de patients comme première étape. La collecte progressive de données en vie réelle est planifiée en complément des données recueillies par le biais des essais cliniques dans l'objectif d'élargir la population de patients dans laquelle le produit peut être utilisé. Dans le cadre du programme PRIME, l'objectif est de fournir un soutien scientifique et réglementaire au développement de médicaments innovants afin de permettre une évaluation accélérée. Un produit peut convenir à l'approche du programme PRIME et également au programme d'*Adaptive pathways* ou non, s'il ne remplit pas les critères. Néanmoins, l'autorisation vise une population réduite et une indication précise. Sur l'ensemble du projet, l'EMA a reçu 62 demandes et 18

[585] EMA, EMA/276376/2016, Final report on the adaptive pathways pilot, 28 juillet 2016 Final report on the adaptive pathways pilot, 28 juillet 2016

propositions ont été sélectionnées afin d'effectuer des réunions. Parmi les candidats, il y avait six médicaments orphelins, trois médicaments de thérapie innovante et un anticancéreux. Néanmoins, la plupart des dossiers n'ont pas été retenus car il se pouvait que les produits ne répondent pas à un besoin médical non couvert, que le développement était à un stade assez avancé ou alors que le programme de développement ne prévoyait pas d'élargissement du scope.

*2. Le recours nécessairement justifié aux différentes procédures d'AMM*

Il faut souligner que ces adaptations ne sont pas permises dans tous les Etats. Alors qu'aux Etats-Unis ou au Canada, des évaluations accélérées et des autorisations conditionnelles existent, l'Australie n'est pas dans la même optique pour les MTI qu'elle qualifie de *Biologicals*[586], alors qu'elles existent pour les médicaments classiques. A côté de ces adaptations de l'AMM, il est possible de recourir à des MTI sans passer par cette évaluation rigoureuse[587].

Bien que ces possibilités d'accès aux MTI soient accessibles aux développeurs, il faut souligner que le MTI doit également être prescrit ce qui encadre la sécurité d'utilisation de ce produit. En effet, selon la directive 2001/83/CE, les autorités compétentes nationales fixent une classification des médicaments et précisent si les médicaments sont soumis ou non à une prescription médicale. Selon la directive ci-dessus, les médicaments sont soumis à prescription lorsqu'ils sont « *susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale, ou sont utilisés souvent, et dans une très large mesure, dans des conditions anormales d'emploi et que cela risque de mettre en danger directement ou indirectement la santé, ou contiennent des substances ou des préparations à base de ces substances, dont il est indispensable d'approfondir l'activité et/ou les effets indésirables, ou sont, sauf exception, prescrits pour être administrés par voie parentérale* »[588]. Les médicaments soumis à prescription peuvent être classés selon trois catégories : les médicaments sur prescription médicale renouvelable ou non, les médicaments soumis à prescription médicale spéciale, les médicaments sur prescription médicale restreinte, réservés à certains milieux spécialisés[589]. La directive prévoit plusieurs éléments dont doivent tenir compte les autorités compétentes des Etats membres afin de classifier le médicament dans une prescription particulière. Ainsi, lorsque les Etats membres

---

[586] Australian regulatory guidelines for Biologicals, 2011

[587] Voir Partie 2, Titre 2, Chapitre 2

[588] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Op. Cit., article 71§1

[589] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Op. Cit., article 70§2

prévoient la catégorie de médicaments soumis à une prescription médicale restreinte, les autorités doivent tenir compte des caractéristiques pharmacologiques ou de la nouveauté du médicament, s'il est réservé à des traitements ne pouvant être suivis qu'en milieu hospitalier par exemple[590]. C'est ainsi que par exemple, Alofisel® étant une thérapie cellulaire, est un médicament réservé à l'usage hospitalier. Sa prescription est réservée aux spécialistes en hépato-gastroentérologie ou en chirurgie viscérale et digestive[591] et il fait partie de la liste des médicaments à prescription restreinte.
Toutefois, ces cadres ne sont pas harmonisés au sein de l'UE[592]. Ceci induit donc des différences dans le degré de sécurité du traitement comme nous avons pu le voir pour les MTI-PP. L'existence de ces voies parallèles, sont-elles garantes d'autant de sécurité que ce que nous avons pu voir pour les médicaments bénéficiant de la qualification de MTI ? Comment les autorités mettent-elles en place le principe de précaution dans ce cadre ? Comment juger du degré de preuve à avoir ? Ces préoccupations mettent en exergue le risque sociologique de l'acceptation du traitement innovant. Ce type d'accès au traitement se justifie quand le besoin médical n'est pas satisfait. Néanmoins cette condition n'est pas toujours requise et le déséquilibre entre l'exigence d'une AMM centralisée et ces modes d'accès peut être mal perçu.

Les autorités européennes décident de plus en plus de recourir aux données en vie réelle afin de répondre aux enjeux de sécurité de ces nouvelles voies d'accès. Les données post-AMM démontrent toute leur importance dans ce cadre d'approche fondée sur les risques.

## PARAGRAPHE 2 : L'adaptation des données à recueillir pour l'évaluation des risques du MTI

Suite aux possibilités offertes par la législation européenne pour permettre un accès toujours plus large des patients aux MTI, l'évaluation des risques du MTI se déplace vers un recueil plus

---

590 *Ibid*, article 71§3 : « *Lorsque les États membres prévoient la sous-catégorie des médicaments soumis à prescription médicale restreinte, ils tiennent compte des éléments suivants: le médicament, du fait de ses caractéristiques pharmacologiques ou de sa nouveauté, ou pour des raisons de santé publique, est réservé à des traitements qui ne peuvent être suivis qu'en milieu hospitalier, ou le médicament est utilisé dans le traitement de maladies qui doivent être diagnostiquées en milieu hospitalier ou dans des établissements disposant de moyens de diagnostic adéquats, mais l'administration et le suivi peuvent se faire hors de l'hôpital, ou le médicament est destiné à des patients ambulatoires mais son emploi peut produire des effets indésirables très graves, ce qui requiert une prescription établie, au besoin, par un spécialiste et une surveillance particulière pendant le traitement.* »

591 Résumé des caractéristiques du produit du dossier d'AMM, 4.2 Posologie et mode d'administration, « *Alofisel doit être administré uniquement par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement des affections pour lesquelles Alofisel est indiqué.* », p.2
Site VIDAL, Ce site contient des fiches médicaments actualisés - Médicaments, ALOFISEL 5 millions de cellules/ml suspension injectable
Site Web: https://www.vidal.fr/Medicament/alofisel-191329-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm

592 A. MAHALATCHIMY, N. DE GROVE-VALDEYRON, Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante : quel avenir pour la réglementation européenne?. Journal International de Bioéthique, ESKA, 2018

important de données en vie réelle (A), ce qui accentue le rôle du patient dans ce processus d'évaluation (B).

## A. Le rôle crucial du recueil de données

A la suite de l'autorisation obtenue soit via le processus d'AMM centralisée soit via les autres types d'AMM ou lors d'un autre processus d'autorisation, une évaluation est menée en fonction des données recueillies sur le produit. A cet égard, deux mécanismes (1) ont été mis en place afin de recueillir un type bien particulier de données (2).

### *1. Les mécanismes de recueil de données*

Ce recueil de données porte principalement sur deux mécanismes mis en place afin de tracer le produit dans toutes les opérations pouvant être menées sur celui-ci et afin de connaitre ses effets.
Premièrement, la traçabilité est définie comme la « *capacité de localiser et d'identifier le tissu/la cellule à toutes les étapes du processus, depuis l'obtention jusqu'à la distribution au receveur ou la destruction, en passant par la transformation, le contrôle et le stockage ; cela implique la capacité d'identifier le donneur et l'établissement de tissus ou l'installation de production qui reçoivent, transforment ou stockent les tissus/cellules, et la capacité d'identifier le(s) receveur(s) dans le ou les services de soins transplantant les tissus/cellules à ce(s) derniers ; la traçabilité couvre également la capacité de localiser et d'identifier toutes les données pertinentes concernant des produits et des matériaux entrant en contact avec ces tissus/cellules* »[593]. En outre, la traçabilité pour les MTI est « *la capacité de localiser et d'identifier le médicament tout au long de son cycle de vie, depuis sa fabrication jusqu'à son administration aux patients et qu'elle couvre également toutes les données pertinentes concernant les substances en contact avec les matières biologiques de départ (sang, tissus, cellules) depuis la source jusqu'au lieu d'utilisation du médicament* »[594]. Ce processus de traçabilité a la particularité de débuter dès l'obtention du matériel biologique. Le titulaire de l'AMM doit tenir un système à jour contenant des données concernant le produit y compris s'il s'agit de cellules ou tissus selon l'article 9§2 de la directive 2006/86/CE, « *pendant au moins 30 ans après la date de péremption du produit, ou plus longtemps si la Commission en fait*

[593] Article 1 g) de la directive 2006/17/CE et article 2 g) de la directive 2006/86/CE

[594] A. MAHALATCHIMY, Impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit., p 588

*une condition de l'autorisation de mise sur le marché* »[595]. Dans le cas où l'AMM est suspendue ou retirée, ces obligations perdurent selon l'article 15§6 du règlement (CE) n° 1394/2007. La Commission doit établir des lignes directrices concernant la mise en œuvre de ce système. La Commission dans son document d'application du règlement mentionne ce travail mais également elle insiste sur l'importance des preuves à apporter. Ce document n'a toujours pas été adopté mais la traçabilité fait partie des bonnes pratiques de fabrication. Ce processus de traçabilité se veut de plus en plus performant. A ce titre, aux USA le logiciel trakCel a été conçu spécifiquement pour gérer le circuit des MTI et aide les développeurs à démontrer leur conformité réglementaire par la centralisation informatique des données en temps réel. Il facilite la traçabilité et s'assure que le matériel de départ est bien administré à la bonne personne et garantit la sécurité des patients et la conformité du procédé selon les normes. Chaque acteur participe à des tâches spécifiques. L'intégration des données dans le logiciel par les participants et par les équipements (prise des empreintes du patient, transmission des températures lors du transport) fournit une visibilité complète à travers la chaine de production. Mais un tel système nécessite des transporteurs compatibles.

Deuxièmement, le produit est également surveillé concernant ses effets au travers du processus de pharmacovigilance qui s'est considérablement renforcé. L'EMA a développé des lignes directrices sur les bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPP). Ces BPP s'appliquent aux médicaments autorisés de manière centralisée et aux médicaments autorisés au niveau national. Les domaines d'activité de la pharmacovigilance s'insèrent dans la prévention, la détection et l'évaluation des effets indésirables des médicaments. Il s'agit de recueillir des données, de les évaluer et de mettre en place des actions pour la protection de la santé des patients. A ce titre, depuis le 1er septembre 2014, un triangle noir[596] doit être imprimé sur la notice des médicaments faisant l'objet d'une surveillance étroite. Ce triangle vise à inciter les professionnels de santé et les patients à signaler tout effet indésirable réel ou suspecté suite à l'utilisation du médicament. La pharmacovigilance est principalement mise en œuvre par les autorités nationales compétentes, l'EMA, la Commission et génère un réseau d'échanges entre toutes les parties prenantes. A ce titre, une base de données de pharmacovigilance créée en 2004, nommée Eudravigilance, permet de transmettre des rapports sur

[595] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit., article 15§4

[596] Règlement d'exécution (UE) n°198/2013 de la Commission du 7 mars 2013 relatif au choix du symbole désignant les médicaments à usage humain qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire.

les effets indésirables suspectés provenant des titulaires d'AMM. L'EMA ou la Commission sont autorisées à exiger une étude d'efficacité post-autorisation dans certains cas[597].

Il n'est pas utile d'étayer toutes les règles de la traçabilité et de la pharmacovigilance afin de démontrer l'importance des données collectées. Néanmoins, il s'avère intéressant d'insister sur le type de données recueillies car leur recueil prend une ampleur considérable actuellement et est destiné à devenir une pratique courante.

*2. Le type de données recueillies*

L'essai clinique randomisé (ECR) en double aveugle est la norme pour démontrer l'efficacité du produit et sert à étayer les AMM. Toutefois, les données de vie réelle déjà utilisées dans les processus de pharmacovigilance sont amenées à l'être de plus en plus. D'ailleurs, le Conseil de l'OCDE recommande que « *les gouvernements établissent et mettent en œuvre un cadre national de gouvernance des données de santé afin d'encourager la disponibilité et l'utilisation des données personnelles de santé à des fins sanitaires servant l'intérêt général tout en favorisant la protection de la vie privée, des données personnelles de santé et de la sécurité des données* »[598]. La FDA a développé le *FDA Real-World Evidence Program Framework* pour évaluer l'utilisation de ces données à tous les stades du processus de développement des médicaments. L'EMA a reconnu l'utilité de ces données et des experts ont pu réaliser une étude sur le meilleur système à mettre en place pour ce recueil de données[599]. Ces données en vie réelle sont des données étant « *sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades et ne sont pas collectées dans un cadre expérimental (le cadre notamment des essais randomisés contrôlés, ECR), mais qui sont générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient, et qui reflètent donc a priori la pratique courante*»[600]. Elle vise à élargir le périmètre des données pour le suivi de la sécurité du médicament et pour l'évaluation des questions de sécurité rare ou à apparition tardive. Il faut souligner que dans le contexte actuel de plus en plus de médicaments seront des MTI et ce type de médicament a ses propres exigences en matière de preuve d'efficacité et de sécurité. L'ampleur

---

[597] Règlement délégué (UE) n°357/2014 de la Commission du 3 février 2014 complétant la directive 001/83/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les situations dans lesquelles des études d'efficacité post-autorisation peuvent être requises

[598] OCDE, Recommandation du Conseil sur la gouvernance des données de santé, OECD/LEGAL/0433, 13 décembre 2016

[599] HG. EICHLER, B. BLOECHL-DAUM, K. BROICH, PA. KYRLE, J. ODERKIRK, G. RASI, R. SANTOS IVOS, A. SCHUURMAN, T. SENDEROVITZ, L. SKAWOMIRSKI, M. WENZL, V. PARIS, Data Rich, Information Poor: Can We Use Electronic Health Records to Create a Learning Healthcare System for Pharmaceuticals? Clinical Pharmacology & Therapeutics, Volume 105, n° 4, Avril 2019

[600] B. BEGAUD, D. POLTON, F. VON LENNEP, Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé L'exemple du médicament, Rapport, Mai 2017

et la durée de l'effet du produit ainsi que les effets indésirables peuvent être tardifs et ne sont déterminés qu'après des périodes longues. Dans ce contexte, il n'est pas question de remplacer les ECR suite à la sécurité qu'ils apportent. Néanmoins, les données en vie réelle peuvent être un complément à ces ECR. Ces essais cliniques sont souvent un succès mais l'EMA a démontré leurs inconvénients[601]. Une étude faite par EUnetHTA relative à l'évaluation de l'efficacité d'un nouveau médicament au moment de sa mise sur le marché (canaglifozine) a démontré que les essais cliniques randomisés ne pouvaient pas permettre d'avoir des informations complètes et les plus critiques possibles sur l'efficacité. De plus, les essais cliniques randomisés sont pratiqués sur peu de personnes et ne sont donc pas représentatifs de la réalité[602]. D'ailleurs pour les MTI-PP, il ne sera pas forcément possible de réaliser des essais cliniques car le nombre de patients est faible[603]. Ces essais ne permettent pas de détecter les effets indésirables rares car ces ECR sont rarement assez importants pour mesurer avec précision des résultats peu fréquents alors que les études faites en vie réelle suivent un nombre important de patients sur de longues périodes d'observation. La généralisation des résultats est alors plus plausible. L'étude de ces données permet de recueillir des données sur des personnes ne pouvant pas être incluses dans des essais cliniques comme les enfants ou les femmes enceintes. Leur comportement est également évalué. Elles apparaissent alors comme une source complémentaire de preuve d'efficacité clinique et viennent enrichir les données collectées au cours des essais cliniques. Elles pourraient jouer un rôle efficace d'ailleurs dans la négociation des prix des médicaments[604]. Néanmoins ces données présentent des limites car tous les établissements ne fonctionnent pas de la même façon, c'est une donnée supplémentaire à prendre en compte dans l'analyse de ces données. Toutefois, ce concept tend à se généraliser. Cette volonté d'utiliser les données de santé a conduit à la création d'un accès ouvert aux données de santé en France. Ceci s'est concrétisé par l'adoption de la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé[605]. L'article 193 prévoit un régime d'autorisation de traitement de données à caractère personnel dans le cadre des recherches, des études et des évaluations dans le domaine de la santé, la création du système national des données de santé (SNDS) et de l'institut national des données de santé. La création du SNDS permet de chaîner les données de l'Assurance maladie, des

---

601 HG. EICHLER, B. BLOECHL-DAUM, K. BROICH, PA. KYRLE, J. ODERKIRK, G. RASI, R. SANTOS IVOS, A. SCHUURMAN, T. SENDEROVITZ, L. SKAWOMIRSKI, M. WENZL, V. PARIS,Data Rich, Information Poor: Can We Use Electronic Health Records to Create a Learning Healthcare System for Pharmaceuticals?, Op. Cit.

602 KREMERS et al. H.,Methods to analyze real-world databases and registries, Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases, 2009, p.193-197

603 S. LUCAS-SAMUEL, Thérapie innovante : du cadre réglementaire européen au cadre réglementaire national, Transfusion Clinique et Biologique, n° 20, 2013, p 221-224

604 Voir Partie 2

605 Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, Op. Cit.

hôpitaux, des causes médicales de décès, des données relatives au handicap et un échantillon de données en provenance des organismes complémentaires. Ceci permet alors d'avoir un recueil facilité aux données. De plus, des starts-up proposent leur service afin de collecter les données en vie réelle des patients via un consortium de blockchain. La blockchain est de plus en plus appréciée et a d'ailleurs conquis le monde de la finance et actuellement elle se déploie en santé. Selon la Commission européenne, la blockchain est une technologie permettant aux personnes et aux organisations de se mettre d'accord sur des transactions et des informations et de les enregistrer de manière permanente et transparente[606]. Le consortium *Embleema Health Network* établi par la start-up Embleema propose de récupérer les données en vie réelle issues des dossiers médicaux des patients et de leurs objets connectés afin qu'ils partagent ces données avec la recherche clinique pour vérifier l'efficacité de nouveaux médicaments et de nouveaux dispositifs médicaux. Parmi les partenaires, il y a le laboratoire Pierre Fabre. Dans ce cadre, les patients qui partageront leurs données se verront récompensés par des jetons numériques qu'ils pourront échanger sur des places de marché en ligne ou contre de l'argent réel. Le directeur général de cette start-up précise que la valeur du jeton évoluera au fur et à mesure que les échanges de données augmenteront. Plus le patient donnera, plus il aura de jetons[607].

Avec ce système, le principe de non-commercialisation semble alors bafoué.

Ces données en vie réelle permettent d'établir au mieux un profil pharmaceutique du patient. Dès lors, il s'avère important de savoir comment qualifier les logiciels recueillant ces données pour les exploiter par la suite. Ces données peuvent servir pour la recherche clinique mais également pour les médecins afin d'établir la meilleure prescription possible au patient. A ce titre, une décision rendue par la CJUE en 2017 qualifie les logiciels d'aide à la prescription médicale. Selon la Cour « *constitue un dispositif médical, (...) lorsque ce logiciel présente au moins une fonctionnalité qui permet l'exploitation de données propres à un patient en vue d'aider son médecin à établir sa prescription, notamment en détectant les contre-indications, les interactions médicamenteuses et les posologies excessives, alors même qu'il n'agit pas par lui-même dans ou sur le corps humain*. »[608] Cette décision a des conséquences importantes. En effet, si un logiciel est qualifié comme tel, le régime de certification impose le marquage CE pour les dispositifs médicaux.

Le recueil de ces données implique davantage le patient dans le processus d'évaluation du médicament. D'ailleurs le rôle du patient prend de plus en plus d'importance dans ce cadre.

---

606 Site web : https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/blockchain-technologies

607 https://www.embleema.com/fr/consortium/

608 CJUE, 7 décembre 2017 ; C-329/16, décision préjudicielle introduite par le CE, Syndicat national de l'industrie des technologies médicales, Philips France contre Premier ministre, Ministre des Affaires sociales et de la santé, 8 juin 2016

**B. Le rôle du patient dans l'évaluation du produit**

Les institutions délivrant ces autorisations de mise sur le marché se doivent de gagner la confiance de l'ensemble des acteurs du développement des MTI. Pour ce faire, elles font preuve de transparence et d'indépendance et intègrent le patient dans leur processus d'évaluation des produits de santé. Ceci se confirme à l'échelle française (1) et européenne (2).

*1. La garantie de la transparence dans l'évaluation des produits à l'échelle française*

Le législateur français ayant pris acte de cet enjeu a adopté la loi du 29 décembre 2011[609]. Cette loi confirme l'importance du rôle des associations dans le système de santé. Elle renforce la transparence et met le patient au cœur du système de santé. Avec l'adoption de cette loi, il s'agit de regagner la confiance du public et des professionnels de santé car la France a connu des scandales sanitaires mettant en péril la gouvernance du système de santé. En effet, suite aux affaires du Mediator ou encore des prothèses PIP, il était nécessaire de rendre transparent le système de contrôle garantissant l'efficacité et la sécurité des produits de santé. La transparence et la volonté de gagner la confiance des parties prenantes dans le processus d'évaluation de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité des produits sont assurées au sein de l'ANSM via l'existence de comités scientifiques permanents. En février 2019, l'ANSM lançait un appel à candidatures auprès des représentants de patients et d'usagers afin de recruter des représentants experts et externes à l'Agence pour constituer ces comités. Ces comités s'inscrivent dans le cadre de la réforme des instances consultatives de l'ANSM dont le but est d'ouvrir l'Agence vers la société civile en impliquant les usagers du système de santé dans les instances consultatives d'expertise. Ils ont été créés par décision du directeur général durant l'été 2019[610]. De plus, cette nouvelle organisation simplifie l'organigramme de l'ANSM car, avant cette réforme, il y avait 31 instances et aujourd'hui il y en a 16 dont 15 comités permanents et un comité d'information des produits de santé auxquels s'ajoutent des comités scientifiques temporaires. Néanmoins, il faut souligner que parmi les comités permanents, il n'y en a pas de spécifique aux thérapies innovantes. Plusieurs comités peuvent ainsi être consultés concernant ces thérapies. Les comités sont créés par domaine. Ces comités peuvent être consultés par le directeur de l'ANSM dès lors que l'instruction d'un dossier ou d'une question nécessite un avis d'experts. Chaque comité est composé d'un à trois représentants d'associations

[609] Loi 2011-2012 DU 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, JORF n°0302 du 30 décembre 2011

[610] Parmi ces comités, il y a la décision DG n°2019-325 du 12 juillet 2019 portant création du comité scientifique permanent « sécurité et qualité des médicaments » de l'ANSM

d'usagers. Chaque membre est nommé pour quatre ans, ce qui assure un renouvellement. A titre d'illustration, il existe par exemple le comité « *Produits sanguins labiles et donneurs de sang* », « *Thérapie et risque cardiovasculaire* », « *Pédiatrie* ». Il peut être évoqué également le Comité scientifique permanent « *oncologie et hématologie* ».

Ce comité scientifique peut être consulté du fait du caractère innovant des produits, de l'impact majeur de santé publique de ces produits ou dès lors qu'il s'agit d'avoir une meilleure connaissance des pratiques ou des conditions d'utilisation réelles des produits[611]. La décision de création de ce comité précise que ce comité peut être chargé de donner un avis sur les autorisations des essais cliniques, des ATU, des AMM, des RTU, sur le rapport bénéfice/ risque de ces médicaments tout au long de leur cycle de vie et sur les données de sécurité et d'efficacité de ces médicaments. Ainsi, leur domaine d'action est bien centré sur l'évaluation du produit. En qualité de représentants des associations agréées des usagers du système de santé, c'est l'Initiative des Malades Atteintes de cancers Gynécologiques qui fait partie des membres de ce comité.

*2. La garantie de la transparence dans l'évaluation des produits à l'échelle européenne*

L'EMA a développé depuis 2006 une structure complète d'interaction avec les consommateurs et les patients. Le règlement (CE) n°726/2004 mentionne clairement la participation des parties concernées aux activités de l'Agence et insiste sur les représentants des patients et des professionnels de santé[612]. De ce fait, l'EMA a créé un réseau d'organisations européennes de patients et de consommateurs[613], d'organisations de professionnels des soins de santé[614] et a créé un groupe de travail « *patients et consommateurs* ». Il fournit des recommandations à l'EMA et à ses comités scientifiques sur toutes les questions liées aux médicaments. L'EMA est dans l'optique d'intégrer de plus en plus les patients. Ils sont déjà intégrés au sein d'instances importantes dans le processus d'évaluation du médicament. Ils le sont notamment au sein du PRAC[615], du CAT[616] et du

---

611 Article 2 décision DG n° 2019-313 du 12 juillet 2019 portant création du comité scientifique permanent « oncologie et hématologie » de l'ANSM

612 Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, JOUE L 136 du 30 avril 2004, Considérant 18

613 EMA, Revised framework for interaction between the European Medicines Agency and patients and consumers and their organisations, EMA/637573/2014

614 Framework for interaction between the European Medicines Agency and healthcare professionals

615 EMA/PRAC/567515/2012 Rev.1, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Rules of Procedure, article 1§1, 3 mars 2013

616 EMA/CAT/454446/2008 rev. 1, Committee for Advanced Therapies, Rules of Procedure, article 1§1, 13 février 2014

COMP[617] en qualité d'experts pour examiner les documents destinés au public avant leur publication tels que les résumés EPAR. En 2017, l'EMA a remis un rapport sur l'expérience acquise dans le cadre de son projet visant à impliquer directement les patients dans l'évaluation des avantages et des risques des médicaments au sein du CHMP[618]. Le rapport conclut que les patients devraient continuer à contribuer à l'évaluation du médicament lorsque leur avis est utile notamment lorsqu'il s'agit d'autoriser un médicament à être mis sur le marché, de maintenir l'autorisation du médicament ou de restreindre l'indication d'un médicament autorisé. L'EMA compte consulter systématiquement les patients tout au long du cycle de vie du médicament. D'ailleurs, la procédure centralisée d'AMM (au travers de la procédure d'évaluation scientifique) contribue à « *préserver (...) la confiance des patients et des professions médicales dans cette évaluation* »[619].

Ainsi, l'avis des patients tend de plus en plus à être pris en compte. L'ICH avait d'ailleurs adopté dans un ensemble de directives ayant trait à la qualité, la sécurité, l'efficacité et la multidisciplinarité dans le domaine des produits de santé, un document traitant du rapport bénéfice/ risque[620]. Il envisageait de tenir compte des préférences des patients et de la valeur ajoutée du produit en fonction du contexte thérapeutique, de la nature de la maladie et des thérapies en cours dans le but de trouver une justification concrète permettant de définir la véritable valeur du produit[621]. Il souligne également l'importance d'une intégration des préférences des patients. Ces préférences peuvent être obtenues directement auprès des patients ou de leurs représentants à l'aide de méthodes qualitatives, quantitatives ou descriptives. Cette révision ouvre la voie à un partenariat avec les patients afin de mener des études sur les produits. A ce titre, des établissements publics de santé ont pris acte de ce besoin et intègrent des communautés de patients, à l'image de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP). L'APHP a créé la communauté de patients « *ComPaRe* » destinée à la recherche. Les patients répondent à des questionnaires sur internet afin d'apporter leur expérience et leur témoignage.

---

[617] EMA/COMP/8212/00 Rev. 4, Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) Rules of Procedure, article 1, 19 avril 2018

[618] EMA/191955/2017, Outcome Report on Pilot to involve patients in benefit/risk discussions at CHMP meetings, 3 mars 2017

[619] Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, Op. Cit.

[620] EMA/CPMP/ICH/2887/1999, ICH guideline M4E(R2) - Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – Efficacy -, entrée en vigueur en Europe au 31 janvier 2017

[621] EMA/CPMP/ICH/2887/1999, ICH guideline M4E(R2), Op. Cit.

**CONCLUSION :**

Les pratiques d'évaluation des produits ont clairement évolué. Le point central de ces évaluations semble se déplacer. En effet, le point central ne semble pas être la maladie comme c'est le cas pour les essais cliniques mais le patient. Il apparaît au centre des opérations. En effet, le recueil de données en vie réelle prend en compte la vie du patient, ses habitudes et son comportement. D'ailleurs, l'effet réel du médicament est alors mieux évalué grâce à la vision apportée de ces données concernant la prise en charge du patient[622]. En parallèle, des plans sont régulièrement mis en œuvre afin d'évaluer la réglementation actuelle sur les MTI et des actions sont mises en place permettant de répondre aux faiblesses de la règlementation actuelle[623].

[622] LAUNOIS, Le médicament, quel suivi en Vie Réelle ?, 8ème forum Patient PFIZER, novembre 2015

[623] European Commission DG Health and Food Safety and European Medicines Agency Action Plan on ATMPs, 27 septembre 2018

## CONCLUSION DU TITRE 2

Le droit de l'UE et le droit français ont mis en place un encadrement complet des thérapies cellulaires tout au long de leur cycle de vie. Cet encadrement repose sur de multiples instruments plus ou moins flexibles. Ceci se justifie compte tenu de l'origine des produits, de leur nature, de leur mode d'administration, de leur mode d'action, de leur sécurité d'utilisation et de leur conservation. Ainsi, sont réglementés les MTI, sous le statut de médicament au niveau européen par le règlement (CE) n° 1394/2007. Cet encadrement européen vise une harmonisation des pratiques et la garantie d'un niveau élevé de protection de la santé. La création des MTI-PP visait à laisser une certaine souplesse pour les fabricants de médicaments nationaux étant fabriqués à faible échelle et utilisés à l'échelon national. Enfin, concernant les PTC, elles sont réglementées par les directives « *cellules* »[624] qui apparaissent moins contraignantes que le règlement (CE) n° 1394/2007 mais garantissent également une qualité et une sécurité élevées du produit final. Suite à ces différents instruments d'encadrement, il est fondamental de pouvoir qualifier correctement le produit fabriqué entre ces 3 catégories mais également entre les MTI. Ceci semble dès lors problématique. En effet, pour les MTI, des ambiguïtés peuvent se présenter car deux produits préparés de manière identique peuvent être qualifiés de deux façons différentes en fonction de leur mode d'utilisation ou de leur finalité[625]. De plus, ce domaine est innovant et les frontières entre les différentes qualifications juridiques semblent être en perpétuel mouvement. Ainsi, les thérapies cellulaires constituent une catégorie juridique complexe à appréhender.

---

[624] Directive 2004/23/CE du Parlement et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, Op. Cit. complétée par la directive 2006/17/CE de la Commission du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine, JOUE L 38 du 9 février 2006 ; et la directive 2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine, JOUE L 294 du 25 octobre 2006

[625] F. TABOULET, Les médicaments de thérapie innovante : quelles spécificités en droit pharmaceutique, QUADERNI, L'humain médicament, 2013, p.27

## CONCLUSION DE LA PARTIE 1

De l'ensemble de cette analyse effectuée, il peut être fait deux constats.

D'une part, l'utilisation thérapeutique des cellules ne semble pas remettre en cause l'ensemble du régime de protection accordé à la personne et aux cellules. En effet, l'utilisation des cellules est encadrée et doit être justifiée, bien que des brèches apparaissent afin de pouvoir utiliser davantage le potentiel des composants du corps humain.

D'autre part, l'utilisation thérapeutique des cellules est récente et doit faire encore l'objet d'études scientifiques. C'est ainsi que la réglementation visant à encadrer l'utilisation thérapeutique des cellules est multi-niveaux, apparait complète et garantit l'ensemble de la chaîne de la thérapie cellulaire. A ce titre, l'établissement de règles de sécurité pour les MTI vise à garantir un niveau élevé de la santé publique. Toutefois, cet objectif n'est rempli que si les patients accèdent véritablement aux produits. Le droit européen vise également à favoriser l'accès aux MTI et ainsi l'accès aux MTC. De plus, de nombreuses initiatives réglementaires permettent un accès précoce à l'innovation comme les procédures d'évaluation accélérée, l'AMM sous circonstances exceptionnelles ou encore la mise en place de programmes comme le programme PRIME. Il s'agit de garantir une arrivée effective des thérapies cellulaires sur le marché. Cette réglementation permettra-t-elle de garantir un développement effectif des thérapies cellulaires ?

# PARTIE 2 : LA VALORISATION DE L'UTILISATION DES CELLULES

Les médicaments de thérapies cellulaires sont considérés comme des médicaments de thérapie innovante au regard de leur qualification juridique. L'utilisation du qualitatif « *innovant* » est un révélateur des enjeux que ce type de traitement représente. Autrement dit, il est nouveau. D'une part, cette nouveauté se caractérise par l'utilisation d'éléments du corps humain en tant qu'agent thérapeutique. Leur utilisation est encore à l'étude et n'est pas totalement maitrisée. D'autre part, le développement de ces produits est également concerné par cette caractéristique puisqu'un médicament de thérapie cellulaire n'engendrera pas exactement les mêmes enjeux de développement qu'un médicament composé d'une molécule chimique. De ce fait, il apparaît nécessaire de comprendre ce que recouvre le développement de la thérapie cellulaire. Un développement efficace consiste tout d'abord à garantir la bonne progression de la recherche. La recherche est composée de plusieurs étapes. Ainsi, premièrement des recherches sont effectuées *in vitro* afin d'identifier les cellules prometteuses. Deuxièmement, des tests visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du produit chez l'animal sont ensuite réalisés à travers des études dites précliniques. Troisièmement, des tests de tolérance chez l'Homme sont faits sur un petit groupe de volontaires (ou de malades). Durant cette phase, la preuve de concept doit être apportée. C'est une étape cruciale dans le développement de tout médicament puisqu'elle témoigne du passage au développement clinique. Elle témoigne de la faisabilité du développement du médicament et de sa production. Autrement dit, à cette étape, le produit peut être considéré comme pouvant être efficace pour traiter l'affection concernée tout en étant suffisamment sécuritaire pour le patient et pouvant être produit industriellement. Enfin, quatrièmement, le produit est testé sur un grand nombre de patients. L'ensemble de ces tests ont un coût d'autant plus que les thérapies sont relativement récentes et représentent un risque financier important. Si le produit passe l'ensemble de ces étapes et si elles sont couronnées de succès le produit pourra finalement faire l'objet d'un examen réglementaire rigoureux. Il s'agit de la soumission d'un dossier à la Commission européenne en vue d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Le produit par la suite fait l'objet d'une évaluation nationale également rigoureuse et assez longue afin d'évaluer son potentiel thérapeutique pour la population, de déterminer son prix et son niveau de prise en charge par l'assurance maladie.

Afin de réaliser l'ensemble de ces étapes comportant des moyens financiers importants et une certaine lourdeur administrative, il apparait important d'inciter et d'accompagner les acteurs de la thérapie cellulaire dans les différentes étapes du développement de la thérapie cellulaire visant à l'accès de la thérapie au patient. Cette partie sera consacrée d'une part à l'incitation menée afin que des thérapies cellulaires soient développées (TITRE 1). D'autre part, il s'agira de s'intéresser à la

période post-AMM de la thérapie cellulaire et ainsi au processus visant le véritable accès de la thérapie cellulaire aux patients en France (TITRE 2).

# TITRE 1 : Le soutien au développement des thérapies cellulaires

L'environnement réglementaire étudié jusqu'à présent doit s'articuler avec un environnement favorable au développement des thérapies cellulaires. Cette articulation présente un double enjeu. Elle représente un espoir de vivre mieux et plus longtemps, de prévenir et de guérir des maladies jusqu'alors incurables et d'être accompagné si la thérapie cellulaire parvient à être accessible au patient. De plus, elle est le signe d'une opportunité pour les industries des produits de santé, pour la compétitivité et le rayonnement de la France[626].

L'objectif actuel du développement des thérapies cellulaires vise à assurer leur fabrication industrielle prônée par la réglementation européenne. En effet, la thérapie cellulaire peut être accessible à plusieurs échelles de fabrication. Elle peut être fabriquée à l'échelle artisanale ou à l'échelle industrielle. La fabrication à l'échelle artisanale est actuellement la plus développée. La fabrication industrielle de ces thérapies fait face à des problématiques. Premièrement, le développement clinique des thérapies cellulaires et même plus généralement des MTI est assez complexe car l'encadrement visant à utiliser les cellules humaines a pour principal objectif la sécurité[627]. Le législateur s'est voulu précautionneux quant à l'utilisation d'éléments humains pour la thérapie et même pour la recherche. Cette caractéristique réglementaire entraine alors un délai plus long entre le passage de la recherche fondamentale à la recherche clinique[628] visant au développement des thérapies cellulaires. En parallèle de cet encadrement, ce domaine fait intervenir des groupes d'acteurs très hétérogènes, du grand laboratoire pharmaceutique à la start-up en passant par des chercheurs académiques. Toutefois, le passage de la recherche à la véritable production industrielle nécessite l'action des '*big pharmas*' car ces géants pharmaceutiques disposent des moyens financiers et matériels requis pour le développement des thérapies cellulaires. En effet, la production d'une thérapie cellulaire possède un coût très élevé suite à la nature du développement nécessaire. Néanmoins les '*bigs pharmas'* n'ont démontré à ce jour que peu d'intérêt et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le domaine de la « recherche et développement » (R&D) de ce type de médicaments constitue l'un des secteurs les plus risqués. Il s'écoule 12,5 ans entre la découverte

---

626 Site du Ministère des Solidarités et de la Santé, Système de santé et médico-social, Recherche et innovation, Innovation en santé
https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/innovation-en-sante/ article/ innovation-en-sante-le-ministere-s-engage

627 Partie 1, Titre 2, Chapitre 2

628 A. MAHALATCHIMY, L'impact du droit de l'Union européenne sur la réglementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit.

d'une molécule et sa commercialisation suite aux essais cliniques nécessaires et aux évaluations[629]. De plus, l'innovation va de pair avec le risque d'échec. Une analyse économique menée dans le cadre des médicaments innovants a démontré que sur 10 000 molécules criblées, une seule sera commercialisée[630] impliquant alors que les coûts d'une recherche n'ayant pas abouti seront perdus. De plus, les thérapies cellulaires sont une réponse à des maladies complexes touchant une petite partie de la population[631] ce qui rend les essais plus difficiles à mettre en oeuvre. C'est pourquoi d'ailleurs, la Commission européenne considère que ce secteur est moins attractif[632]. Egalement, en conséquence, la recherche et l'essai du développement à l'échelle industrielle est souvent l'oeuvre de la recherche publique[633]. Les grosses entreprises interviennent plutôt via des partenariats comme Sanofi qui a conclu un partenariat avec Regeneron, une société de biotechnologie américaine pour le développement du médicament Libtayo® qui est actuellement en phase d'essai clinique[634]. Néanmoins, en parallèle, les petites et moyennes entreprises (PME) sont très présentes dans le secteur. Elles sont généralement l'œuvre de chercheurs souhaitant développer leur résultat de recherche. D'ailleurs, il faut souligner que la loi du 12 juillet 1999[635] a été très favorable dans ce cadre puisque, cette loi dite « *loi Allègre* », a facilité le passage des chercheurs à une activité privée. La taille de ces entreprises induit néanmoins un accompagnement financier, matériel et humain essentiel pour pouvoir les développer.

Dans ce titre, il s'agit alors de comprendre comment la France a pris acte de l'ensemble de ces enjeux.

Il faut souligner que les pouvoirs publics français ont souhaité agir en faveur du développement de la filière des MTI. La première étape consiste en l'établissement d'une feuille de route par les pouvoirs publics au service de la filière de la thérapie cellulaire définissant les orientations globales

---

[629] B. LEMOINE, La genèse d'un médicament : complexité et coûts croissants pour une innovation sans prix, Presses de Sciences Po : Les tribunes de la santé, 2004

[630] A DEGRASSAT-THEAS, Prix, concurrence et régulation : soutien à l'innovation et prix des médicaments à l'hôpital, Thèse de l'Université Paris Dauphine, 2013

[631] Introduction

[632] European Commission, Study on the competitiveness of the European biotechnology industry- The financing of the biopharmaceutical product development in Europe

[633] OPECST, Rapport sur les recherches sur le fonctionnement des cellules humaines, 6 décembre 2006

[634] Essai clinique de phase III. Au mois d'avril 2020, l'essai clinique est arrêté après que les résultats ont démontré une amélioration significative de la survie des personnes atteintes du cancer du poumon non à petites cellules et au stade avancé

[635] Loi n°99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche, JORF n°160 du 13 juillet 1999

La loi sur la recherche et l'innovation en 1999 a été un premier pas pour valoriser davantage les résultats de la recherche publique en autorisant les chercheurs et universitaires à déposer des brevets et à créer des startups. La loi est à l'origine de l'émergence de plusieurs incubateurs destinés à la création d'entreprises innovantes à partir de résultats de la recherche publique.

de la contribution des thérapies cellulaires à l'innovation en santé (CHAPITRE 1). La seconde étape vise à traduire et mettre en œuvre cette orientation au sein de la chaine de la thérapie cellulaire pour en favoriser son développement. Ainsi, des mesures ont pu être prises en faveur de l'industrialisation de la filière et de la production (CHAPITRE 2).

# CHAPITRE 1 : Les stratégies publiques en faveur du développement des thérapies cellulaires en France

La recherche sur les cellules a rapidement intéressé le gouvernement français qui a développé une stratégie en faveur de la recherche sur les biotechnologies. Ainsi, initialement l'appui aux thérapies cellulaires a été envisagé comme entrant sous le chapeau plus global du soutien à l'innovation dans le domaine de la santé et plus précisément du soutien aux biotechnologies. Des rapports ont été demandés dès les années 1970 à la suite des premières expériences scientifiques qui se sont conclues par des espoirs thérapeutiques sur l'ADN recombinant. L'objectif était de mettre en place des programmes consacrés au développement des biotechnologies. A ce titre, dès 1980, en France le rapport Pelissolo recommandait une mission pour le développement des biotechnologies[636] et préconisait la mise en place d'une stratégie leur étant dédiée. Ce rapport s'est traduit par la mise en place successive de plusieurs programmes. Par exemple, le programme mobilisateur pour les biotechnologies mis en place en 1982, avait pour objectif d'apporter un soutien à la recherche publique et privée. Il faut souligner que cet intérêt pour les biotechnologies est partagé au niveau européen. Les Pays-Bas et le Royaume Uni ont poursuivi la même logique que la France. Au Royaume-Uni par exemple un groupe de travail *ad hoc* a été mis en place au même moment par le gouvernement et préconisait un fort soutien au secteur des biotechnologies[637]. Ainsi, des politiques publiques en faveur des biotechnologies axées sur la recherche se sont progressivement mises en place et ont été largement influencées par l'Union européenne. En effet, déjà en Europe, des programmes axés sur les biotechnologies voyaient le jour à cette époque. La Commission européenne a pu être qualifiée d' « *éveilleur des consciences* »[638] suite à l'impulsion qu'elle a pu donner aux recherches en sciences du vivant. Le premier programme européen de recherche en biotechnologies est le « *Programme de génie biomoléculaire* » lancé en 1982 jusqu'en 1986.

De plus, créé en 1984, le programme-cadre de recherche et de développement technologique (PCRDT) est le principal instrument de la politique européenne quant à la recherche, le développement et l'innovation. Il a pris une importance considérable depuis les années 2000 en

---

636 JC PELISSOLO, La biotechnologie, demain ? Rapport au Premier ministre, Secrétariat d'Etat à la recherche, Paris : La Documentation Francaise, 1980

637 ADVISORY COUNCIL FOR APPLIED RESEARCH AND DEVELOPMENT, ADVISORY BOARD FOR THE RESEARCH COUNCIL AND THE ROYAL SOCIETY, *Biotechnology : Report from a Joint Working Party*, London : HMSO, mars 1980

638 CESE, La France face au défi des biotechnologies : quels enjeux pour l'avenir ? Avis, 1998

application de la stratégie de Lisbonne[639] visant à doter l'Europe d'une économie forte et compétitive à l'horizon 2010. Ces programmes-cadres sont protéiformes et offrent de multiples opportunités de financements aux Etats membres de l'Union et à des pays tiers. Très rapidement, ces programmes-cadres ont accordé une place importante aux biotechnologies avant même d'adopter des normes encadrant l'utilisation des biotechnologies[640]. A ce titre, le quatrième PCRDT de 1994 à 1998, accordait 552 millions d'écus[641] pour les programmes biotechnologiques et 336 millions pour les programmes biomédicaux. Le sixième PCRDT de 2003 à 2006, allouait 16,9% du budget total de recherche à l'axe « *Science de la vie, génomique et biotechnologies pour la santé* »[642]. Les biotechnologies constituent la première priorité en matière de recherche pour l'Union européenne suite aux espoirs suscités. La France apparait véritablement influencée par la politique européenne en la matière. Par exemple, il a pu être remarqué une coordination entre l'adoption de la loi relative à la bioéthique en 2004 et les appels d'offre communautaires portant sur les recherches sur les cellules souches embryonnaires à la même période visant ainsi à faciliter les réponses des chercheurs à ces types d'appels d'offres. L'intérêt des chercheurs pour ces appels d'offres en biotechnologies ont influencé fortement la stratégie menée par la France dans ce domaine. Dans le quatrième PCRDT adopté en 1994, pour le programme « *Biomédecine et Santé »*, sur un total de 703 projets sélectionnés, 100 étaient portés par des équipes françaises. A la suite des avancées scientifiques de la décennie des années 1990 comme la découverte des cellules souches embryonnaires en 1998, on aurait pu s'attendre à une stratégie alliant recherche et commercialisation afin de développer les thérapies cellulaires et de les accompagner vers le marché. D'ailleurs en 1996, une loi a été votée[643] visant à créer le Haut Conseil des thérapies génique et cellulaire chargé de présenter « *les orientations susceptibles de favoriser leur développement et de coordonner l'action des organismes publics ou privées qui y concourent* ». Néanmoins, ce Haut Conseil n'a jamais vu le jour. De plus, des programmes ont été mis en place partant du constat que la France « *dispose d'un fort potentiel de recherches fondamentales mais d'une trop faible activité*

---

[639] Adoptée en 2000, par le conseil européen réuni à Lisbonne, elle a pour objectif de « faire de l'UE, l'économie de la connaissance, la plus compétitive et la plus dynamique du monde » à l'horizon 2010. Pour ce faire elle vise notamment à rendre l'environnement plus favorable au développement des entreprises et de l'innovation, à créer un espace européen de la recherche et de l'innovation.

[640] Principe de dignité consacré dans la Charte des droits fondamentaux adoptée en décembre 2000 dont l'article premier dispose que la dignité humaine est inviolable et doit être respectée et protégée. Elle s'inscrit dans les valeurs européennes communes qui ont été définies lors du Conseil européen de Maastricht. Il peut également être illustré par l'adoption de la directive 98/44/CE sur la protection juridique des inventions biotechnologies adopté en juillet 1998.

[641] European Currency Unit. Il s'agit de la référence monétaire précédent l'Euro permettant de ne pas recourir notamment au dollar et au Deutsche mark. Sa valeur était calculée chaque jour sur la base d'un panier de monnaies des Etats membres de la Communauté économique européenne

[642] CESE, La France face au défi des biotechnologies : quels enjeux pour l'avenir ? Op. cit.

[643] SENAT, Proposition de loi relative aux conditions de développement des thérapies génique et cellulaire, article 13, Rapport n°111 de C. HURIET fait au nom de la commission des affaires sociales, 6 décembre 1995

*de valorisation, qui se traduit par un sous développement de l'industrie des biotechnologies* »[644]. De ce fait le « *Programme fédérateur stratégique biotechnologies* » a été mis en place sous forme d'un appel d'offres. Il visait à développer les partenariats par le financement de projets associant des laboratoires publics et privés et à favoriser la création d'entreprises. Ainsi, la priorité donnée au développement des biotechnologies au sein des politiques publiques menées dans le cadre de la recherche semblait s'inscrire dans deux principaux objectifs : favoriser l'économie de la connaissance et favoriser le développement de nouveaux traitements thérapeutiques. Néanmoins, la stratégie française se limite à des actions assez parcellaires. Il apparait clairement que le gouvernement s'est surtout intéressé au développement des connaissances scientifiques sans se préoccuper réellement de la valorisation de ces connaissances visant à leur mise en pratique.

Ainsi, bien qu'encore au stade d'étude, les thérapies cellulaires constituent des recherches assez avancées notamment pour certaines pathologies comme la dégénérescence maculaire ou des maladies rares comme la dystrophie musculaire[645]. Cependant, actuellement leur développement pose des enjeux conséquents. Les études n'arrivent généralement pas à passer le cap de la recherche clinique. C'est pourquoi, de nombreux acteurs de la chaine de la thérapie cellulaire comme des associations et des scientifiques ont pu discuter de la pertinence de la promotion de la recherche translationnelle[646]. Ce concept a démontré tout son intérêt afin d'optimiser le développement des thérapies cellulaires dans ce cadre. Il s'agit « *d'une recherche tendant à assurer le transfert rapide des innovations scientifiques et techniques de la recherche fondamentale vers la recherche appliquée et le soin des malades* »[647]. D'une part, ce concept vise à coordonner l'action des acteurs dans l'objectif d'assurer « *un continuum entre les données de la recherche d'amont, la validation expérimentale de molécules cibles en apportant la preuve de concept, la mise en place d'essais, principalement de phase I et II et de suivi médico-épidémiologique* »[648]. D'autre part, il s'agit d'assurer l'adoption de bonnes pratiques à destination de la population en vue de l'administration

---

644 JO Sénat, Programme concernant les biotechnologies appliquées à la santé, aux agro-industries et à l'environnement, Réponse du ministère Education à la question écrite n° 02772 de M. HAMEL publiée au JO Sénat du 18 septembre 1997, p 2418, 13 novembre 1997, P 3153

645 Un essai de thérapie cellulaire de phase I/II est en cours pour la Dystrophie musculaire oculo-pharyngée Site Web : https://www.afm-telethon.fr/guerir/traitements-638

646 C. BRECHOT, La recherche translationnelle en santé, un nouveau paradigme, Médecine/Sciences, Vol.20, n°10, 2004 ; E. THERVET, Recherche translationnelle: une nouvelle approche de la médecine moderne ?, Le Courrier de la transplantation, Vol.9, n°1, 2009

647 Appel à communication de la journée d'étude « Frontières entre recherche et soin : Diagnostic et pronostics juridiques », 23 janvier 2014

648 C. BRECHOT, La recherche translationnelle en santé, un nouveau paradigme, Op. Cit.

réelle du produit aux patients[649]. La recherche translationnelle concerne alors « *l'ensemble du parcours allant du laboratoire au lit du malade (bench to bedside)* »[650].

Les pouvoirs publics français sont conscients de la réalité de ce concept de recherche translationnelle. Il s'agit alors de s'interroger sur la stratégie suivie par l'Etat français pour développer les thérapies cellulaires et promouvoir la recherche translationnelle et de savoir comment s'organise cette stratégie.

La France ne dispose pas de stratégie unique pour le développement des thérapies cellulaires. En effet, plusieurs politiques ministérielles et autres initiatives ont été et sont déployées en faveur de l'innovation en santé et ce de manière concomitante (mais pas toujours coordonnée) avec les politiques européennes. L'échelon régional a également un rôle à jouer dans la promotion du développement des thérapies cellulaires venant ajouter un niveau supérieur de complexité dans la lisibilité de la stratégie élaborée par les pouvoirs publics (SECTION 1). Ainsi, face à ce manque de lisibilité et par conséquent de visibilité de l'ensemble de ces stratégies, il apparait nécessaire d'envisager la mise en place d'une feuille de route visant à répondre plus spécifiquement aux enjeux de développement des thérapies cellulaires (SECTION 2).

## SECTION 1 : La volonté de mettre en place des actions coordonnées en faveur de l'innovation en santé

Dans le domaine des médicaments à usage humain, l'innovation est de plus en plus reconnue et valorisée. Selon la Commission européenne, l'innovation peut être « *incrémentale ou radicale, elle peut résulter d'un transfert de technologie ou d'un développement de nouveaux concepts commerciaux, elle peut être technologique, organisationnelle ou présentationnelle* »[651]. Les thérapies cellulaires constituent une innovation en santé et sont classées par le Ministère des Solidarités et de la Santé (MSS) comme une « *innovation thérapeutique* »[652]. Selon le MSS, l'innovation vise à vivre plus longtemps et à vivre mieux, à prévenir et à guérir, à être accompagné

---

649 Request for Application for the CTSA program, http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFARM-06-002.html in D. THOUVENIN, La recherche translationnelle. Présentation de la Journée d'étude « Les frontières entre recherche et soin : Diagnostic et pronostics juridiques », Op. Cit.

650 C. BRECHOT, La recherche translationnelle en santé, un nouveau paradigme, Medecine/Sciences, 2004, pages 939-940

651 Communication de la Commission, Politique de l'innovation : mise à jour de l'approche de l'Union dans le contexte de la stratégie de Lisbonne, 2003, COM(2003)112 final

652 Site du Ministère des Solidarités et de la Santé, Système de santé et médico-social, Recherche et innovation, Innovation en santé
https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/innovation-en-sante/ article/ les-3-champs-de-l-innovation-en-sante

et à vivre en meilleure santé. Afin de valoriser ces innovations, le MSS a pu mettre en place des Journées de l'innovation en santé. De plus, au côté de cet objectif de santé, l'innovation est source d'efficience et constitue une opportunité pour le rayonnement de la France et la compétitivité de ses centres de recherche et de ses entreprises. Ainsi, l'innovation en santé constitue également un intérêt économique. Ces intérêts de santé publique et économique se concrétisent par un ensemble de stratégies adoptées par les pouvoirs publics (PARAGRAPHE 1). Il apparait que ces stratégies semblent en adéquation avec les stratégies menées par l'UE dans ce domaine (PARAGRAPHE 2).

## PARAGRAPHE 1 : L'adoption multi-ministérielle de stratégies de promotion de l'innovation en santé

La promotion de l'innovation en santé s'est principalement développée lors de l'adoption du plan national pour l'innovation présenté par le Premier ministre en 2013[653]. Il comporte trois priorités. Il s'agit de stimuler la culture de l'innovation dans l'enseignement supérieur, d'encourager les échanges entre laboratoires publics et privés et de fixer des priorités cohérentes. Ces priorités se déclinent dans différentes stratégies adoptées par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI), le Ministère des Solidarités et de la Santé (MSS) et également le Ministère de l'Economie et des Finances. La stratégie se définit comme un « *art de coordonner des actions, de manœuvrer habilement pour atteindre un but* »[654]. Ces stratégies donnent un cap à suivre, une feuille de route et guident en ce sens la mise en place des politiques et des mesures concrètes d'action, comme des lois ou des décrets, dans des domaines décidés au sein de la stratégie. Une stratégie est différente d'une politique car la politique « *repose sur une ambition concertée assortie d'une déclaration d'intention explicite pour devenir la « ligne de conduite à tenir » convenue* »[655]. La stratégie explicite comment la politique se concrétisera. Au plan national, la stratégie constitue le fil conducteur de toutes les mesures prises. L'objectif est de donner de la visibilité et de la cohérence à l'action collective de tous les ministères dans le domaine défini par la stratégie. Ainsi, pour la stratégie nationale de santé, il s'agira de garantir la visibilité et la cohérence des actions des autres ministères dans le domaine de la santé. Cette stratégie se traduit également au sein des territoires notamment en région. En France, il est intéressant de remarquer que l'ensemble

---

653 Site du Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, Lancement du plan national pour l'innovation
Site Web: https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/pid29941-cid74820/www.enseignementsuprecherche.gouv.fr/cid74820/lancement-du-plan-national-pour-l-innovation.html

654 Dictionnaire Larousse

655 OMS, Guide d'élaboration d'une politique et d'une stratégie nationales relatives à la qualité, 2019

de la chaine de la thérapie cellulaire est concernée par l'ensemble des stratégies adoptées par les pouvoirs publics. En effet, l'ensemble des étapes de la chaine de la thérapie cellulaire, des phases de recherche et développement de l'innovation en santé jusqu'à leur développement concret, est réalisé au sein de ces stratégies françaises. Toutefois, il apparait que chaque ministère poursuit sa propre stratégie en la matière bien que présentant les mêmes objectifs. Ainsi, seront analysées les stratégies menées par le MESRI et le MSS (A) et les efforts d'harmonisation de la stratégie industrielle menée dans une logique interministérielle (B).

### A. L'interconnexion des Ministères chargés de la Recherche et de la Santé dans la définition de leurs stratégies en faveur de l'innovation.

Certaines des stratégies adoptées en faveur du soutien à l'innovation (et par conséquent des thérapies cellulaires) sont spécifiques à certains Ministères. En effet, la promotion de l'innovation en santé se retrouve dans la stratégie nationale de recherche (1) et la stratégie nationale de santé (2) qui seront étudiées dans ce paragraphe car il sera démontré qu'elles sont très dépendantes l'une de l'autre dans ce domaine.

#### *1. La stratégie nationale de recherche : le fondement d'une stratégie implicite en faveur des innovations en santé*

En 2009, dans un contexte encore marqué par le Conseil de Lisbonne de mars 2000, la stratégie nationale de recherche et d'innovation a été présentée[656] afin de « *faire émerger en France cette société de la connaissance* »[657]. Elle a l'originalité de présenter un double objectif ayant l'ambition de « *remettre la recherche et l'innovation au cœur de la société et de l'économie françaises* »[658]. Pour cela, elle fixe des priorités orientées vers la recherche pour ensuite fixer des objectifs afin de transformer la recherche en innovation[659]. Le premier axe prioritaire sur les trois présentés, concerne « *la santé, le bien-être, l'alimentation et les biotechnologies* », dont l'objectif est d'accroitre la capacité d'innovation des entreprises de biotechnologies, favoriser la recherche translationnelle à travers des infrastructures dédiées, favoriser la participation de la France au projet d'infrastructure européenne pour la recherche translationnelle (*European Advanced Translational*

656 Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Stratégie nationale de recherche et d'innovation, 2009

657 Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Stratégie nationale de recherche et d'innovation, Op. Cit. p. 4

658 Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Stratégie nationale de recherche et d'innovation, Op. Cit. p. 4

659 Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Stratégie nationale de recherche et d'innovation, 2009

*Research Infrastructure*) et accroitre les capacités de recherche. Cet objectif concernant l'augmentation des capacités de recherche visait la construction d'une *« passerelle puissante pour créer des applications médicales à partir des fruits de la recherche fondamentale »,* et affirmait que *« c'est le rôle de la recherche translationnelle, qu'il s'agit de renforcer pour établir un lien efficace et pérenne entre chercheurs académiques ou industriels et cliniciens-chercheurs »*[660].

Par la suite, la stratégie nationale de recherche (SNR) France-Europe 2020, issue de la loi du 22 juillet 2013[661], poursuit la logique de la stratégie nationale de recherche de 2009. En effet, il s'agit de parvenir à offrir le meilleur cadre pour développer les innovations tout en prenant garde aux retombées économiques et qu'elles bénéficient au plus grand nombre. Pour ce faire, cette stratégie a identifié d'une part, des « *défis* » auxquels la communauté scientifique doit répondre. D'autre part, cette stratégie se traduit en programmes d'actions. Parmi les défis, dix ont été identifiés. Notamment, est présenté le défi *« la santé, le bien-être, l'alimentation et les biotechnologies »* ce qui rejoint le premier axe prioritaire présenté par la stratégie de recherche et d'innovation de 2009 qui était « *la santé, le bien-être, l'alimentation et les biotechnologies* ». Parmi les autres défis de la stratégie nationale de recherche, deux défis *« stimuler le renouveau industriel »* et *« sociétés innovantes, intégratives et adaptives »* marquent la volonté des pouvoirs publics de soutenir l'innovation. Parmi les programmes d'actions, sont présentés le *« big data », la « biologie des systèmes et applications »* et le programme d'action *« du laboratoire au patient »* (très évocateur quant à la recherche translationnelle).

Pour répondre à ces objectifs, un agenda stratégique de la recherche fut mis en place et révisé périodiquement sous la coordination du Ministère chargé de la recherche. Il définit les priorités de la SNR à la lumière du programme européen Horizon 2020.

L'établissement de ces objectifs dans la stratégie nationale de recherche prépare ainsi un terrain favorable au développement des innovations en santé. Cette stratégie semble se déployer d'ailleurs dans le secteur de la santé.

*2. L'influence de la stratégie nationale de recherche sur la stratégie nationale de santé*

Il peut être noté que le développement de la politique de santé est influencé largement par la stratégie nationale de recherche. Il peut être remarqué que dans le cadre de la stratégie nationale de santé adoptée pour la première fois en septembre 2013, il y eut une volonté affirmée d'organiser un

---

660 Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Stratégie nationale de recherche et d'innovation, Op. Cit. p. 8

661 Loi n° 2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche, JORF n° 0169 du 23 juillet 2013

co-pilotage de la recherche en santé par les Ministères anciennement nommés, des Affaires sociales, de la santé et des Droits des femmes et celui de l'Education nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche afin de « *favoriser une meilleure organisation des structures de recherche en santé* » dont l'objectif est de promouvoir les « *complémentarités et synergies* » et d'assurer une logique cohérente et complémentaire des « *dispositifs et des financements de la recherche clinique et translationnelle* »[662] ; d'autant plus que le défi « *la santé, le bien-être, l'alimentation et les biotechnologies* » est consacré à la stratégie nationale de santé. De plus, le programme d'action prioritaire « *du laboratoire au patient* » est consacré à la recherche translationnelle en santé. Enfin, dans la seconde stratégie nationale de santé 2018-2022, un titre vise au soutien de la recherche et de l'innovation. Il s'agit de favoriser le passage de la recherche fondamentale cherchant à faire progresser les connaissances sans projet d'application, à la recherche translationnelle développant les applications et à la recherche interventionnelle étudiant ce qui se passe en situation réelle[663] poursuivant ainsi, l'objectif de la stratégie nationale de recherche.

L'objectif de cette coordination entre les deux ministères chargés de la santé et de la recherche était alors de réduire les segmentations excessives des dispositifs financiers existants et à couvrir l'ensemble des besoins de financement mais sans doublon[664]. Néanmoins, les financements de la recherche clinique relevant du budget de la santé sont dissociés des autres domaines de la recherche, financés principalement par les crédits de la Direction générale de la recherche et de l'innovation et dans le cadre des investissements d'avenir faisant intervenir plusieurs acteurs. Cette structuration limite alors les ponts entre la recherche fondamentale et les applications cliniques, alors que le *continuum* entre les différents types de recherche est indispensable afin de permettre le transfert des connaissances acquises. C'est pourquoi, un effort de coordination entre les deux ministères dans la traduction de leurs stratégies s'est avéré nécessaire.

**B. La définition d'une stratégie industrielle interministérielle**

Du côté de la stratégie industrielle, à l'occasion du Comité stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé en mars 2013, il a été démontré la volonté de *« donner un nouvel élan à la filière industrielle française, adaptée au monde médical « en mutation » »*, élan qui n'est « *possible que grâce à l'excellence de la recherche fondamentale, translationnelle et technologique française*

662 Stratégie nationale de santé 2013-2017

663 Stratégie nationale de santé 2018-2022

664 Stratégique nationale de santé 2013/2017

»[665]. De plus, ce comité a exprimé la volonté de « *faire de la recherche un levier de croissance et de compétitivité en irriguant la filière par l'innovation, notamment pour accroire la recherche translationnelle* »[666]. Ainsi, il est clairement affiché la volonté de donner un second souffle à la filière industrielle. La stratégie vise à davantage se concentrer sur le développement de l'innovation dans une démarche de compétitivité. Il peut être remarqué que les pouvoirs publics ont tout d'abord établi une stratégie générale visant à lever les barrières empêchant le développement de l'innovation (1) et ont ensuite agi en faveur de secteurs stratégiques (2).

*1. L'établissement d'une stratégie générale en faveur de l'innovation*

A la suite du rapport Gallois sur la compétitivité française remis au gouvernement en novembre 2012 rappelant que le niveau de recherche fait partie des atouts de la France, a été mis en place le pacte pour la croissance et la compétitivité présenté par le Premier ministre en novembre 2012. Il précise que *« le socle de toutes politiques en faveur de l'innovation passe par la recherche fondamentale, la recherche technologique, en partenariat avec les entreprises, et par le transfert de la recherche technologique ».* Ce pacte présente 35 mesures dont les objectifs consistent à stimuler l'innovation en renforçant la politique de soutien à l'innovation au sein des entreprises. Il est question de réformer le système de transfert de la recherche publique et de l'innovation et d'améliorer les dispositifs[667]. Les partenariats sont également mis en avant ainsi que la promotion de la compétitivité des entreprises françaises.

En parallèle, le plan national pour l'innovation de 2013, « *une nouvelle donne pour l'innovation* »[668], vient compléter ce pacte et poursuit la logique du Ministère chargé de la recherche également. Il préconise le décloisonnement de la recherche et de l'innovation pour une meilleure coordination entre les acteurs. C'est ainsi que des écosystèmes territoriaux de recherche et d'innovation ont été mis en place par la loi sur l'enseignement supérieur et la recherche du 22 juillet 2013. Il faut souligner que cette qualification de « *nouvelle donne* » démontre l'orientation choisie par les pouvoirs publics puisque ces actions qui mobilisent différents Ministères visent au-delà du principe

---

[665] Communiqué de presse, 25 mars 2013, Une stratégie industrielle au diapason de la politique de santé publique, Site web : http://proxy-pubminefi.diffusion.finances.gouv.fr/pub/document/18/14600.pdf

[666] Industries et technologies de santé, Projet de note de synthèse, 5 juillet 2013

[667] Pacte national pour la croissance, la compétitivité et l'emploi, 6 novembre 2012, présentés par la ministre déléguée auprès du ministre du redressement productif, chargée des petites et moyennes entreprises (PME), de l'innovation et de l'économie numérique et la ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche

[668] Site Web : https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid74828/un-plan-pour-l-innovation-qui-passe-par-laformation-et-la-recherche.html

de précaution, à construire *« une société de progrès, de confiance »*[669]. C'est la reconnaissance du principe d'innovation[670]. L'innovation est au cœur de la stratégie de l'économie. Ce plan est vraiment axé sur l'ouverture de l'innovation, de la recherche publique et de la sphère économique. Il veut contribuer à une véritable mobilisation pour aider les start-up, les PME et les ETI. Cette mobilisation se traduira par des actions dans des secteurs définis comme prioritaires.

*2. La détermination de secteurs stratégiques*

La stratégie intitulée *« Nouvelle France industrielle »*[671] a été présentée en 2013 par le Président de la République, F. Hollande, au terme d'un an de travail conduit au sein du Conseil national de l'industrie. L'élaboration de cette stratégie a été menée par la direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services en lien avec les pôles de compétitivité et les comités stratégiques de filière au sein desquels les chefs d'entreprises, des partenaires sociaux et les administrations ont un rôle actif. Cette stratégie présente 34 plans parmi lesquels le plan « *Biotechnologies médicales* ». Ce plan visait à structurer la filière autour des acteurs clés. Ainsi, il avait pour objectif d'assurer le financement des acteurs et d'assurer leur développement. Ce plan souhaitait faciliter le passage des étapes-clés du développement des thérapies cellulaires afin d'en accélérer le développement. Autrement dit, ce plan devait promouvoir la mise en place d'essais cliniques et assurer le transfert des résultats de la recherche vers le monde économique. Néanmoins, les actions sont très parcellaires et illisibles. La commission innovation 2030[672] instituée en 2013 s'inscrit en complémentarité de cette stratégie. Cette commission a eu pour objectif de sélectionner des « *ambitions* » afin de « *stimuler l'innovation au sein des entreprises* ». Elle a pour objectif de proposer des secteurs technologiques où la France serait susceptible d'exceller à l'horizon 2030 tout en répondant aux besoins de la société. Le rapport d'Anne Lauvergeon[673], présidente de cette Commission, présente sept ambitions pour l'innovation et rejoint également les stratégies de recherche française et européenne puisque parmi ces sept ambitions se trouve la médecine

669 Plan national pour l'innovation, 2013, https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid74820/lancementdu-plan-national-pour-l-innovation.html

670 Plan national pour l'innovation, Op. Cit. Voir Section 2, Paragraphe 1, A, 2.

671 Site Web : https://www.gouvernement.fr/action/la-nouvelle-france-industrielle

672 Mise en place par le Président de la République, Francois Hollande, en avril 2013. Le travail de cette commission a été réalisé sous l'égide du ministère du Redressement productif et du ministère chargé des petites et moyennes entreprises, de l'innovation et de l'économie numérique.
Il se compose d'une vingtaine de personnalités variées : industriels, scientifiques, économistes, représentants de la société civile.

673 Commission Innovation, présidé par A. LAUVERGEON, Un principe et sept ambitions pour l'innovation, Rapport, 2013
https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/134000682.pdf

individualisée. Cette étude insiste beaucoup sur le terme d'innovation et les notions l'entourant comme la nouveauté ou l'expérimentation. Par la suite, en 2015 est lancée la phase 2 de cette stratégie « *Nouvelle France Industrielle* »[674]. Le programme *« Nouvelle France industrielle »* simplifie l'ancien programme et a mis le concept d'industrie du futur au cœur de la stratégie du gouvernement. Dans ce cadre, neuf *« solutions industrielles »* sont mises en avant dont la médecine du futur. Quelques mois après cette présentation, la *« solution »* médecine du futur, présidée par André Syrota, fut lancée. Cette solution fusionne trois plans consacrés à la santé : la « *santé numérique* », les « *dispositifs médicaux et nouveaux équipements de santé* » et les « *biotechnologies médicales* » et présente les mêmes objectifs que la précédente stratégie à savoir, la concentration des investissements afin d'accélérer le développement des thérapies innovantes et faciliter la réglementation notamment.

Ainsi, ces différentes stratégies visent à promouvoir un cadre favorable au développement de l'innovation en santé[675] et à garantir le passage de la recherche translationnelle. En effet, la volonté d'optimiser et de valoriser les performances de la recherche vers le secteur économique est un objectif assumé. Cette orientation est partagée par d'autres acteurs institutionnels notamment l'OPECST. Dans un rapport rendu en 2012 sur l'innovation, l'OPECST témoigne de cette idée partagée. En effet, dans son rapport, l'OPECST insiste sur l'importance de la valorisation de la recherche qui « *doit devenir un chantier prioritaire* » et pose notamment « *la stabilisation de la situation juridique et fiscale de l'entrepreneur* »[676] afin de promouvoir l'innovation. Ceci semble confirmé par l'audition publique organisée en juin 2014 sur *« le principe d'innovation »*[677] par l'OPECST. Cette orientation est partagée par l'UE.

## PARAGRAPHE 2 : Des stratégies françaises coordonnées avec les stratégies européennes

Les stratégies européennes menées dans le cadre de l'innovation en santé et tout particulièrement dans le cadre des MTI, sont primordiales car le développement de ces MTI est destiné au marché tout du moins européen. C'est pourquoi l'Union européenne est particulièrement attentive aux

---

[674] https://www.gouvernement.fr/action/la-nouvelle-france-industrielle

[675] Partie 2, Titre 1, Chapitre 2

[676] Rapport au nom de l'OPECST, Rapport sur l'innovation à l'épreuve des peurs et des risques, par C. BIRRAUX, JY. LE DEAUT, Assemblée Nationale n°4214, Sénat n°286, 2012, p.244-245

[677] Rapport au nom de l'OPECST sur le principe d'innovation, par JY LE DEAUT, B. SIDO, Assemblée Nationale n°2409, Sénat n°133, 2014

enjeux posés par le développement de ces produits (A). C'est ainsi que les stratégies européennes menées rejoignent l'objectif poursuivi par les stratégies françaises visant à assurer la promotion de l'innovation en santé. Ceci s'illustre parfaitement dans le cadre de l'application de ces stratégies françaises et européennes à l'échelon régional (B).

## A. La mise en place de stratégies européennes transversales de promotion de l'innovation en santé

Dans l'UE, plusieurs stratégies sont mises en place et semblent favoriser le développement de l'innovation en santé (1). Ceci se confirme notamment avec l'action des institutions politiques souhaitant véritablement agir en ce sens (2).

### *1. La mise en place de stratégies européennes de promotion de l'innovation en santé*

La loi du 22 juillet 2013 dispose que *« Le ministre chargé de la recherche veille à la cohérence de la stratégie nationale avec celle élaborée dans le cadre de l'Union européenne »*[678]. C'est ainsi qu'il peut être établi une coordination entre la stratégie française et la stratégie européenne menée en la matière.

Premièrement, l'UE a défini en deux temps des stratégies économiques afin de dynamiser la recherche et stimuler la compétitivité européenne. Premièrement, la stratégie de Lisbonne fixait des objectifs clairement affichés dans le texte des conclusions de la présidence du Conseil européen de Lisbonne des 23 et 24 mars 2000. Ce texte stipule que le « *nouvel outil stratégique* » de l'UE pour la décennie à venir doit lui permettre de « *devenir l'économie de la connaissance la plus compétitive et la plus dynamique du monde, capable d'une croissance économique durable accompagnée d'une amélioration quantitative et qualitative de l'emploi et d'une plus grande cohésion sociale* »[679]. Il s'agit de mettre en place « *les infrastructures nécessaires à la diffusion des connaissances* », de réformer l'innovation, de créer un espace européen de la recherche et de l'innovation afin de mieux coordonner les activités de recherche au niveau national et au niveau de l'Union de manière efficace. Il apparait que cette stratégie s'est soldée par un échec[680] qui ne sera pas analysé dans ce cadre car il doit faire l'objet d'une étude particulière. Par la suite, l'UE a défini

---

[678] Loi n°2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche, JORF n°0169 du 23 juillet 2013

[679] Conseil Européen de Lisbonne, Conclusions de la Présidence, 2000

[680] OPECST, Rapport sur l'innovation à l'épreuve des peurs et des risques, Assemblée Nationale n°4214, Sénat n°286, 2012

une nouvelle stratégie, Europe 2020 (prolongeant la stratégie de Lisbonne de 2000) et met l'accent sur « *une croissance intelligente, durable et inclusive* » afin d'améliorer la compétitivité et la productivité européenne. Elle est centrée sur cinq objectifs dont la recherche et l'innovation. Dans ce contexte, une initiative a été mise en place. Il s'agit de l'initiative « *Une Union pour l'innovation* »[681]. Au travers de cette initiative, il est précisé que tous les maillons de la chaîne de l'innovation doivent être renforcés *« de la recherche fondamentale à la commercialisation* »[682]. Ceci rejoint alors les objectifs des stratégies françaises.

Deuxièmement, au sein de la stratégie « *Recherche et Innovation* » de l'UE*,* le programme-cadre Horizon 2020, poursuivant les objectifs de la stratégie de Lisbonne de 2000, soutient les projets de recherche tout au long de la chaine de l'innovation « *de la recherche fondamentale aux nouvelles thérapies* »[683] et propose d'encourager la recherche au travers des appels d'offre de l'European Research Council. L'existence du pilier « *primauté industrielle* » du programme européen préconise l'appui au développement des innovations industrielles et doit permettre de répondre aux défis sociétaux concernant toute la chaine de l'innovation jusqu'aux dernières étapes avant la mise sur le marché, depuis un soutien à la recherche la plus fondamentale et la moins finalisée jusqu'aux activités liées à l'innovation. Les grands défis sociétaux considérés comme prioritaires sont notamment *« la santé, l'évolution démographique et le bien-être », « l'Europe dans un monde en évolution : des sociétés ouvertes à tous, innovantes et réflexives ».* Ainsi, la stratégie fait preuve d'une fluidité dans les axes de recherche et permet d'assurer une continuité dans le développement de la recherche. De plus, l'existence du pilier « *Excellence Scientifique* » contribue à conforter la place des infrastructures de recherche. Ces infrastructures sont des installations, des services ou/et des ressources utilisés par les chercheurs afin de mener leurs travaux et favoriser l'innovation dans leurs domaines scientifiques[684]. L'UE promeut le développement de ces infrastructures depuis plusieurs années. En effet, l'UE a une véritable ambition de créer un Espace Européen de la Recherche visant à répondre aux défis actuels. De ce fait, elle a mis en place des infrastructures s'inscrivant dans cette logique par l'adoption du règlement (CE) n°723/2009[685]. Ainsi, par exemple, a été mise en place, l'infrastructure de recherche clinique '*European Clinical Research*

---

[681] COMMISSION EUROPEENNE, Initiative phare Europe 2020 Une Union de l'innovation, Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation, 2011

[682] *Ibid*, p.14

[683] Règlement (CE) n°1291/2013 portant établissement du programme-cadre pour la recherche et l'innovation « Horizon 2020 » (2014-2020), Annexe I, Section III, 1.2

[684] Horizon 2020 - Excellence scientifique - Infrastructures de recherche
Site Web: https://www.horizon2020.gouv.fr/cid72594/les-infrastructures-recherche.html

[685] Règlement (CE) n°723/2009 relatif à un cadre juridique communautaire applicable à un Consortium pour une infrastructure européenne de recherche

*Infrastructures Network'* visant à promouvoir et faciliter les études cliniques multinationales à l'échelle de l'UE. Elle visait à mettre en réseau les structures nationales de recherche clinique afin de donner des informations et des conseils. Afin de développer les thérapies cellulaires, cette infrastructure apparaissait intéressante car les essais cliniques sont de plus en plus mis en oeuvre dans plusieurs pays de l'UE. C'est pourquoi d'ailleurs l'UE a adopté un nouveau règlement sur les essais cliniques[686] et un de ses apports constitue la création du portail européen unique pour l'ensemble des parties concernées par les essais cliniques. De plus, les promoteurs d'essais cliniques des thérapies cellulaires sont très souvent des PME ou des universitaires[687]. Ces acteurs ne sont pas forcément très à l'aise avec l'ensemble des procédures réglementaires et l'ensemble des financements. C'est ainsi que cette infrastructure représente un réel avantage. De plus, il peut être évoqué l'infrastructure européenne de recherche translationnelle '*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*' (EATRIS). Elle développe un réel soutien aux chercheurs et aux entreprises afin de produire leurs innovations biomédicales. En ce sens, elle entend par innovations biomédicales les MTI.

Cette stratégie « *Recherche et Innovation* » se traduit par une politique contribuant à une ouverture de l'innovation, de la science et une ouverture au monde. Ces objectifs « *3 O* »[688] ont été définis par le commissaire C. MOEDAS en 2015[689]. Ceci se traduit notamment dans les appels d'offre actuels. Il peut être cité l'appel européen visant à mettre en place une initiative ouverte orientée vers un cadre de collaboration en matière de recherche et d'innovation associant les communautés de recherche en Europe, les infrastructures de recherche et l'industrie (y compris les PME)[690] rejoignant de ce fait les stratégies françaises décrites ci-dessus.

Enfin, troisièmement, l'UE a adopté un programme d'action dans le domaine de la santé de 2014 à 2020 mettant en avant l'importance de l'innovation en santé. En effet, dans ce programme il est précisé que *« L'innovation dans la santé devrait être perçue comme une stratégie de santé publique qui ne se limite pas aux progrès technologiques en termes de produits et de services. L'encouragement de l'innovation dans le domaine des interventions de santé publique, des stratégies de prévention, de la gestion du système de santé et dans l'organisation et la fourniture de services de santé et de soins médicaux, y compris les interventions ayant pour but la promotion de la santé et la prévention des maladies, peut permettre d'améliorer les résultats de la santé publique*

---

[686] Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement et du Conseil du 16 avril 2014 relatifs aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE JOUE L158 du 27 mai 2014

[687] Partie 2, Titre 1, Chapitre 2

[688] Pour Open Innovation, Open Science, Open to the World

[689] Site Europa : https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/strategy/goals-research-and-innovationpolicy_fr

[690] Appel INFRAINNOV

*et la qualité des soins dispensés aux patients, de répondre à des besoins qui n'ont pas encore été satisfaits, de favoriser la compétitivité des parties prenantes et d'améliorer l'efficacité économique et la viabilité des services de santé et des soins médicaux. Le programme devrait donc faciliter le recours, à titre volontaire, à l'innovation dans les soins de santé […] »* [691] .

C'est ainsi qu'au sein de l'ensemble de ces stratégies européennes, les objectifs poursuivis par les stratégies françaises sont retrouvés. De plus, il peut être souligné que l'UE souhaite véritablement agir en faveur des médicaments innovants.

*2. La volonté politique européenne d'action au profit des médicaments innovants*

Il convient de noter que les différentes institutions de l'Union européenne se mobilisent clairement pour le secteur des médicaments innovants et tout particulièrement leur accès. En ce sens, la Commission européenne publie assez régulièrement des rapports ou des communications visant à proposer des solutions afin de promouvoir l'accès aux médicaments innovants. Ainsi, par exemple en 1993, la Commission européenne a effectué une communication sur les orientations de la politique industrielle à appliquer au secteur pharmaceutique dans la Communauté européenne. Ceci visait à répondre à la stagnation de la compétitivité du secteur en 1993. En effet, en 1993, pour la première fois, le volume de l'emploi n'a pas progressé mais a régressé ; ceci dans un contexte de renchérissement du coût de R&D dans le secteur pharmaceutique et l'intensification de la concurrence internationale, rendant alors préoccupantes les données sur le volume de l'emploi.

De plus, la communication de la Commission du 10 décembre 2008 portant sur « *des médicament sûrs, innovants et accessibles : une vision nouvelle du secteur pharmaceutique* » visait à baser l'action de l'UE sur plusieurs objectifs : « *1) continuer de progresser vers un marché unique et durable des produits pharmaceutiques; 2) profiter des opportunités et des défis liés à la mondialisation; 3) faire profiter les patients européens du progrès scientifique et restaurer le rôle de l'Union européenne en tant que lieu idéal de l'innovation pharmaceutique* »[692]. Cette communication insistait alors sur le rôle du secteur pharmaceutique car il met à disposition des médicaments mais assure également la croissance économique[693].

Enfin, plus récemment, la Commission a publié un rapport démontrant qu'une application effective des règles de concurrence au niveau de l'UE et au niveau national dans le secteur pharmaceutique

---

[691] Règlement (UE) n°282/2014 portant établissement d'un troisième programme d'action de l'Union dans le domaine de la santé (2014/2020), JOUE L 86 du 21 mars 2014, Considérant 9

[692] Communication de la Commission, Des médicaments sûrs, innovants et accessibles : une vision nouvelle du secteur pharmaceutique, 2008, COM(2008), p.4

[693] *Ibid*, p.3

contribue à garantir l'accès à des médicaments et favorise l'innovation[694]. En ce sens, l'Union européenne s'avère consciente de l'enjeu de l'accès aux patients aux médicaments et souhaite agir sur le prix de ces derniers.

Ainsi, il apparaît, comme en France, que l'Europe ne dispose pas d'une politique unique à l'égard de l'innovation en santé mais « *d'une mosaïque de dispositions spécifiques, auxquelles se superposent un grand nombre de politiques sectorielles et horizontales aux niveaux international, communautaire, national et local* »[695]. Il convient dorénavant de s'intéresser à la coordination de ces politiques nationales et européennes avec l'échelon régional.

**B. La coordination entre l'Union européenne, l'échelon national et régional : l'exemple de la région Occitanie/Pyrénées-Méditerranée**

La coordination entre ces trois échelons dans le cadre des stratégies de promotion de l'innovation en santé semble se confirmer au travers notamment de l'application de la stratégie européenne Europe 2020 (1) et de son application au sein de la région Occitanie/ Pyrénées-Méditerranée (2).

*1. La mise en place de la stratégie Europe 2020 en France et au sein de ses régions*

Il faut constater un effort de coordination entre l'Union européenne, l'échelon national et l'échelon régional. La stratégie Europe 2020 en est un bel exemple. C'est une stratégie de coordination des politiques économiques au sein de l'Union européenne. Ses objectifs sont une croissance « *intelligente, durable et inclusive* »[696].

Cette politique est fortement liée à la politique de cohésion. Cette politique est la principale politique d'investissement de l'UE et vise à réduire les écarts de développement entre les régions. Dans ce cadre, la politique européenne de cohésion 2007-2013 a invité les régions françaises à élaborer des stratégies régionales d'innovation (SRI) en concertation avec l'Etat. Celle-ci se poursuit avec la politique européenne de cohésion 2014-2020 qui a été élaborée à la lumière de la stratégie Europe 2020. Les régions ont révisé en 2014 leur SRI car elles ont été appelées à intégrer

---

694 Rapport de la Commission au Conseil et au Parlement européen, Application du droit de la concurrence dans le secteur pharmaceutique (2009-2017) - Collaboration entre les autorités européennes de la concurrence en vue de favoriser l'accès à des médicaments abordables et innovants, 2019

695 Communication de la Commission, Sciences du vivant et biotechnologies - Une stratégie pour l'Europe, COM(2002), p.18

696 Commission européenne, Communication (COM (2010) 2020 Final), Europe 2020 : Une stratégie pour une croissante intelligente, durable et inclusive, 2010

le concept de « *spécialisation intelligente* » (SI). Les stratégies deviennent les SRI-SI. Par la '*spécialisation intelligente'* il est entendu l' « *identification des caractéristiques et avantages propres à chaque pays et région, la mise en valeur des avantages concurrentiels de chaque région, et le regroupement des parties prenantes et des ressources régionales autour d'une vision de leur avenir fondée sur l'excellence* »[697].

Une nouvelle politique de cohésion sera adoptée pour 2021-2027 et il est prévu que la recherche et l'innovation soit au coeur de la politique[698]. La politique aura principalement cinq objectifs. Premièrement, une Europe plus intelligente ; deuxièmement, une Europe plus verte ; troisièmement, une Europe plus connectée ; quatrièmement, une Europe plus sociale ; cinquièmement, une Europe plus proche des citoyens. Ces SRI-SI se poursuivront pour la période 2021-2027 selon la Commission européenne[699]. Elles sont mises en place afin que les Fonds européens structurels et d'investissement principalement, le Fonds Européen de développement régional (FEDER), le Fonds Social européen (FSE) et le Fonds de cohésion (FC), puissent être utilisés plus efficacement et afin de coordonner les politiques européennes, nationales et régionales et également les investissements publics et privés. En effet, la définition d'une SRI-SI est une condition à l'obtention de ces fonds**.** Ce processus possède alors un important caractère incitatif. Chaque région a de ce fait, identifié les « *domaines d'activités stratégiques* » considérés comme les plus profitables à son développement économique à long terme de manière à mobiliser et coordonner les acteurs régionaux concernés.

En ce qui concerne les fonds, le FEDER est tout particulièrement intéressant dans notre domaine puisqu'il vise à améliorer l'attractivité des territoires et à mieux harmoniser les régions en matière de développement. Il a fait l'objet d'un règlement européen adopté en 2013 et prévoit des priorités d'investissements, parmi lesquels « *renforcer la recherche, le développement technologique et l'innovation* », « *améliorer l'accès aux TIC, leur utilisation et leur qualité* », « *améliorer la compétitivité des PME* » et également l'économie sobre en carbone[700]. Il est prévu que la grande majorité des investissements du FEDER dans le cadre de la politique de cohésion 2021-2027 soit orientée vers un principal objectif de la future politique de cohésion à savoir le premier « *une Europe plus intelligente* » grâce à l'innovation et au soutien apporté aux PME notamment.

Le cadre européen est alors étroitement lié à la dimension régionale. Cette politique est au service d'une meilleure utilisation du potentiel des régions car les fonds sont utilisés pour les domaines où

---

[697] Commission européenne, Stratégies de recherche et d'innovation pour une spécialisation intelligente
Site Web : http://www.3s-en-lr.com/_objets/medias/autres/smart-specialisation-fr-1-3.pdf

[698] European Commission, Regional development and cohesion beyond 2020 : the new framework at a glance, 2018

[699] European Commission, Regional development and cohesion beyond 2020 : the new framework at a glance, 2018

[700] Règlement (UE) n°1301/2013 du Parlement Européen et du Conseil du 17 décembre 2013 relatif au Fonds européen de développement régional et aux dispositions particulières relatives à l'objectif « Investissement pour la croissance et l'emploi », et abrogeant le règlement (CE) n° 1080/2006, JOUE L 347 du 20 décembre 2013, article 5

les régions excellent. De plus, elle renforce les synergies entre les politiques de recherche et d'innovation du niveau européen, national et régional et concentre de ce fait les investissements et est d'autant plus bénéfique pour les sociétés de biotechnologies.

*2. L'application de la stratégie Europe 2020 au sein de la région Occitanie/Pyrénées-Méditerranée*

Dans le cadre de la SRI-SI, la région Occitanie/Pyrénées-Méditerranée a choisi plusieurs domaines prioritaires parmi lesquels le domaine « *Médecine et santé du futur* »[701]. Les priorités ont été définies et sont : le diagnostic, biomarqueurs et marqueurs numériques, les thérapies innovantes et ciblées, l'ingénierie cellulaire et la médecine régénérative, les interventions non médicamenteuses, la santé connectée et la silver economy. Dans ces domaines, plusieurs objectifs ont été fixés parmi lesquels il est visé d' « *amorçer une offre industrielle dans le domaine des thérapies innovantes et ciblées ; Inventer la médecine régénératrice en favorisant les outils d'ingénierie cellulaire* », « *Accélérer les cycles de développement des médicaments* », « *Favoriser le développement de la médecine personnalisée* »[702]. Pour remplir ces objectifs, la région dispose d'un pôle de compétitivité, Eurobiomed. De plus, la région dispose d'une plateforme de préparation des produits de thérapie cellulaire à Toulouse sous l'égide de l'EFS associée à EcellFrance. Elle est dédiée à la réalisation d'essais cliniques de phases I/II. L'autorisation d'ouverture a été délivrée par l'ANSM en octobre 2012 pour la fabrication de MTI. Enfin, elle dispose d'un tissu solide de PME prometteuses à l'image de la start-up Cell-Easy qui est devenue le premier établissement à produire des cellules souches en France à la suite de l'autorisation d'ouverture de son établissement pharmaceutique[703]. Elle est dédiée à la production de cellules souches à grande échelle et pourra approvisionner les essais cliniques en cellules humaines. Afin d'assurer la recherche dans ce cadre, la région présente un solide vivier dans le domaine de la « *Médecine et santé du futur* », au travers de labEX comme le labEX TOUCAN « *Toulouse Cancer* » ou le label MabImprove sur Montpellier qui est également à Tours fédérant vingt équipes de recherche autour de la recherche sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques.

---

[701] En Occitanie/Pyrénées-Méditerranée, il a été choisi sept domaines de spécialisation définis dans le cadre de la Stratégie Régionale de l'Innovation : la Transition énergétique : du développement des ENR aux mutations industrielles, Petit et Grand cycle de l'eau, Economie du littoral et de la mer, Médecine et santé du futur, Matériaux et procédés pour l'aéronautique et les industries de pointe, Productions agroalimentaires territorialisées et valorisation de la biomasse, Systèmes intelligents et chaine de la donnée numérique

[702] https://www.sri-occitanie.fr/la-specialisation-intelligente/medecine-et-sante-du-futur/

[703] ANSM, Autorisation F20/055, Avril 2020
Site EudraGMDP, http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/common/searchSites.do

Enfin, l'existence du Cancéropôle Grand Sud-Ouest[704] étant l'un des sept cancéropôles labellisés par l'INCa dans le cadre des plans cancers vient renforcer l'image de la région dans le domaine de la médecine du futur.

Ainsi, le développement de l'innovation et de l'innovation en santé semble être devenu une priorité des pouvoirs publics. Néanmoins, l'action des pouvoirs publics s'avère horizontale. En effet, chaque Ministère semble adopter sa propre stratégie, l'action apparait cloisonnée et le pilotage éclaté entre les différents Ministères. L'ensemble de ces stratégies témoigne de la volonté des ministères à coordonner leurs actions mais sans toutefois réellement y parvenir. En effet, beaucoup d'objectifs similaires sont présentés. Certes, l'ensemble de ces stratégies est l'oeuvre de différents Ministères et ainsi la logique visant à parvenir à leur objectif n'est pas la même. Néanmoins, une meilleure coordination permettrait d'éviter une déperdition des forces. C'est pourquoi la mise en œuvre d'un Pacte Innovation Santé a été vivement recommandée[705]. Toutefois, le domaine de l'innovation est large et ne peut concerner qu'un Ministère. D'ailleurs, la Commission européenne a pu préciser que « *Même si la recherche est une importante source d'inventions, l'innovation est bien davantage que l'application réussie de résultats de recherche* »[706]. Ainsi, bien que susceptible d'intéresser les thérapies cellulaires, ces stratégies ne sont pas forcément adaptées aux enjeux de développement que représentent ces MTI. De ce fait, il apparait qu'une feuille de route lisible est indispensable à mettre en place.

## SECTION 2 : L'établissement d'une feuille de route lisible répondant aux besoins

La mise en place d'actions plus lisibles s'avère primordiale afin de faciliter le développement des thérapies cellulaires. Des mesures provenant de plusieurs acteurs sont d'ailleurs proposées. Premièrement, les pouvoirs publics semblent prendre conscience de ce besoin de lisibilité et souhaitent ainsi dans une approche *top-down* (descendante) simplifier leurs actions (PARAGRAPHE 1). Deuxièmement, dans une approche *bottom-up* (ascendante), les secteurs industriel et associatif contribuent fortement à l'élaboration de stratégies visant au développement des innovations en santé (PARAGRAPHE 2).

---

[704] Partie 2, Titre 1, Chapitre 2

[705] Institut Montaigne, Innovation en santé : soignons nos talents, Rapport, 2018

[706] Communication de la Commission, Politique de l'innovation : mise à jour de l'approche de l'Union dans le contexte de la stratégie de Lisbonne

## PARAGRAPHE 1 : La prise de conscience des besoins par les autorités publiques

Les autorités publiques semblent désormais conscientes que le développement des thérapies cellulaires et plus largement des MTI s'avère compliqué suite au manque d'intérêt et de lisibilité des stratégies susceptibles d'intéresser cette filière. A cet égard, les pouvoirs publics ont adopté une politique d'innovation au sein de laquelle les MTI ont été établis en tant que priorité (A). De plus, les actions régionales et locales ont été favorisées et semblent d'ailleurs indispensables afin d'accompagner les sociétés de biotechnologie dans le développement des thérapies cellulaires (B).

### A. L'essai d'une simplification par l'adoption d'une politique d'innovation en faveur des MTI

Les pouvoirs publics ont pris acte de l'importance de l'adoption d'une politique d'innovation susceptible ainsi de mieux coordonner les actions ministérielles. En effet, en 2018, le Conseil de l'Innovation a été mis en place (dédié à l'innovation au sens large du terme). Il est co-présidé par le ministre de l'Economie et des Finances et le ministre de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Il est composé de 6 ministres, des administrations concernées comme la DGE, de deux opérateurs (ANR et BpiFrance) et de 6 personnalités reconnues pour leurs expériences et leur vision en matière d'innovation. Ce conseil fixe les priorités stratégiques de la politique d'innovation « *en assumant une prise de risque élevée avec pour corollaire une acceptation de l'échec* »[707].
L'adoption de la politique d'innovation est susceptible de simplifier les objectifs du gouvernement visant au développement des innovations en santé et plus particulièrement des MTI puisqu'au sein de celle-ci un intérêt spécifique pour ces produits innovants a été démontré (1). L'adoption d'une telle politique questionne l'adoption d'un éventuel principe d'innovation qui est largement proposé et discuté (2).

#### *1. La démonstration d'un intérêt spécifique pour le développement des MTI*

Lors de la réunion du Conseil Stratégique des Industries de Santé du 10 juillet 2018, le Premier ministre a annoncé, pour la première fois, la filière des MTI comme stratégique dans sa mesure phare n°10 promue dans le titre « *une industrie tournée vers l'innovation* »[708]. Dans un contexte marqué par un '*virage technologique*' d'une production chimique vers une production de médicaments biologiques, les pouvoirs publics soutiennent la recherche, l'innovation et le transfert technologique. Ceci a constitué un environnement favorable à la création de start-ups visant à

[707] Site du gouvernement, le Conseil de l'Innovation https://www.gouvernement.fr/le-conseil-de-l-innovation

[708] 8ème Conseil stratégique des industries de santé, 10 juillet 2018, Communiqué de Presse

développer ces médicaments innovants. Désormais, il s'agit de créer un environnement propice au développement de ces derniers et de mettre en place des mesures afin que la France devienne l'un des leaders mondiaux pour l'industrialisation et la production de ces MTI. Cette position est appuyée par le Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé qui a souligné en mai 2019 dans son contrat stratégique de filière, l'accélération des capacités de production des thérapies innovantes comme une occasion pour la production pharmaceutique française de retrouver sa position de leader européen. La priorité est ainsi donnée vers le développement concret des MTI[709].

A ce titre, le Conseil de l'Innovation choisit des Grands Défis qui sont financés par un Fonds spécial (le Fonds pour l'innovation et l'industrie). Ces Grands Défis doivent permettre de créer de nouveaux marchés où la France serait susceptible de prendre une position de leader et d'accompagner le développement des industriels (start-ups, PME, grands groupes) et des laboratoires. Parmi ces priorités, le Conseil de l'Innovation du 17 avril 2019 a retenu comme Grand Défi, la bio-production. Il s'agit d'améliorer les rendements et maîtriser les coûts de production. Pour ce faire, cette politique vise la production des biomédicaments à partir de nouvelles sources, l'évolution des standards de mode de production et l'amélioration des rendements des lignes industrielles de production de ces biomédicaments.

En parallèle, les ministres de l'Economie et de l'Enseignement supérieur ont mandaté un collège d'experts constitué de membres du Conseil de l'Innovation afin d'identifier les marchés émergents sur lesquels il faut positionner la France et concentrer les soutiens publics à l'innovation. Un rapport a été publié en 2020[710] et s'inscrit dans le cadre des travaux sur le Pacte productif pour le plein emploi et l'accélération de la transition environnementale de l'économie annoncé par le Président de la République le 25 avril 2019. L'auteur de ce rapport a identifié 10 marchés émergents prioritaires relativement peu soutenus par les pouvoirs publics. Ces marchés répondent à plusieurs critères : ils répondent aux grands défis sociétaux reconnus à savoir la transition écologie, l'alimentation, la santé et la souveraineté numérique ; ils font face à des barrières, comme des limites réglementaires ; ils représentent des domaines en croissance. Parmi ces 10 marchés, y figure « *les biothérapies et la bioproduction de thérapies innovantes* ». A partir de ce rapport, le gouvernement choisira les marchés prioritaires afin d'élaborer le Pacte productif et afin de définir avec les parties prenantes des plans d'action visant à accélérer le développement de ces marchés. Pour ce faire, il est prévu de replacer l'ensemble des stratégies inter-ministérielles au coeur du processus de la politique de soutien à l'innovation et l'industrie.

---

[709] Partie 2, Titre 1, Chapitre 2

[710] B. POTIER, Faire de la France une économie de rupture technologique, Rapport public, 7 février 2020

L'adoption d'une telle politique et compte tenu du périmètre d'action de cette dernière, amène à se questionner sur la reconnaissance possible d'un principe d'innovation.

*2. Vers la reconnaissance du principe d'innovation ?*

La reconnaissance du principe d'innovation entre clairement dans les esprits et il s'agit de se demander s'il faut créer un cadre juridique afin de favoriser l'innovation. En effet, la Commission 2030 « *propose de reconnaitre, au plus haut niveau, l' existence d'un principe d'innovation, équilibrant le principe de précaution, yin et yang du progrès des sociétés* »[711]. Elle propose de ce fait de valoriser l'expérimentation et la prise de risque, de simplifier les procédures et d'alléger les normes. Ce principe viserait à équilibrer le principe de précaution. Elle recommande d'ailleurs d'inscrire un principe d'innovation constituant « *un fil directeur commun à une politique d'avenir ambitieuse, résolument engagée dans l'avenir* »[712]. Le principe d'innovation se traduit par « *l'acceptation du risque dans les décisions pour aboutir à des choix pondérés mais aussi par une évaluation régulière permettant à la fois de limiter d'éventuelles conséquences négatives et d'amplifier la mise en oeuvre d'innovations au fur et à mesure que les risques initiaux s'estompent* »[713]. L'établissement de ce principe d'innovation viserait à répondre aux faiblesses constatées dans le développement de l'innovation. La reconnaissance de ce principe viserait l'ensemble du domaine de l'innovation en santé et ne porterait pas uniquement sur le développement du produit mais également sur son encadrement. L'adoption d'un nouveau cadre réglementaire favorable au développement des thérapies cellulaires par exemple, serait dans cet esprit. En effet, il faut souligner que l'innovation, au sens large, si elle n'est pas accompagnée est fragile. L'expression de la 'vallée de la mort' correspondant au moment où une entreprise a besoin de moyens financiers pour se développer mais n'en disposant pas, témoigne de cette fragilité. Il faut alors veiller à accompagner les entreprises. Cependant, ce principe doit-il être placé au même niveau que le principe de précaution ? Il a pu être noté qu' « *Il convient de définir par la loi un mode d'emploi qui permette de faire du principe de précaution un principe de dernier recours dans le cas d'un manque flagrant d'expertise tant à l'échelon national qu'international, et l'impossibilité d'obtenir une évaluation objective du niveau risque »*[714].

---

711 Commission Innovation, présidé par A. LAUVERGEON, Un principe et sept ambitions pour l'innovation, Rapport, Op. Cit.

712 *Ibid*

713 *Ibid*

714 Rapport au nom de l'OPECST sur le principe d'innovation, Op. Cit., p.21

Toutefois, il faut préciser qu' « *une proposition de loi constitutionnelle visant à modifier la Charte de l'environnement pour exprimer plus clairement que le principe de précaution est également un principe d'innovation* » a été déposée en 2013[715]. Ceci a été fait afin d'éviter d'une part, les réticences envers la science, la méfiance envers l'innovation et le progrès et d'autre part, que ce progrès soit interprété comme un frein aux activités de recherche et au développement économique. Les auteurs de cette proposition ont souhaité *« exprimer plus clairement que le principe de précaution est aussi un principe d'innovation, puisque sa bonne application repose, en fait, sur le développement des connaissances scientifiques et de l'innovation et, bien loin d'encourager l'obscurantisme, rend indispensables la diffusion des résultats de la recherche, la transparence et le débat. »*[716] Cette proposition de loi est toujours en phase d'examen. Ainsi, convient-il d'adopter un principe d'innovation ? La volonté de mettre en place un tel principe est assez timide. Il s'agit davantage d'un devoir d'innovation car l'ensemble des parties prenantes à l'innovation doit contribuer à son développement et son effectivité, comme il est appréhendé dans le cadre de la loi Macron, sous l'égide d'un amendement modifiant le Code de la Recherche[717]. En effet, rares sont les textes faisant référence à un principe d'innovation et d'ailleurs ce principe n'est pas clairement défini.

L'Union européenne a fait le choix, quant à elle, de mettre en place ce principe. En effet, établissant le prochain programme de recherche de l'Union Européenne « *Horizon Europe* », le principe fait son entrée dans le préambule de ce programme et vise à stimuler la compétitivité des entreprises européennes[718]. Le Conseil Européen de l'Innovation, dont le pilote a été lancé en 2018, sera créé par le programme Horizon Europe. Plusieurs piliers sont présentés dans le programme Horizon Europe visant le principe d'innovation, dont « *l'excellence scientifique* », « *les problématiques mondiales et la compétitivité européenne* » avec un pôle dédié à la santé, « *L'Europe innovante* », et un pilier transversal, « *Elargir la participation et renforcer l'espace européen de la recherche* ».

---

[715] Proposition de loi constitutionnelle visant à modifier la Charte de l'environnement pour exprimer plus clairement que le principe de précaution est également un principe d'innovation, n°183, Enregistré à la Présidence du Sénat le 3 décembre 2013

[716] *Ibid*

[717] L130-1 du Code de la recherche « Dans l'exercice de leurs attributions respectives et, en particulier, par la définition de leur politique d'achat, les personnes publiques et personnes privées chargées d'une mission de service *public promeuvent, mettent en œuvre pour l'exercice de leurs missions et appuient toute forme d'innovation (...)* »

[718] Règlement du Parlement et du Conseil portant établissement du programme-cadre pour la recherche et l'innovation «Horizon Europe» et définissant ses règles de participation et de diffusion, COM (2018), 7 juin 2018, p.12 ; voir également Parlement européen, Résolution législative du Parlement européen du 17 avril 2019 sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil portant établissement du programme-cadre pour la recherche et l'innovation « Horizon Europe » et définissant ses règles de participation et de diffusion COM(2018)0435-C8-0252/2018

Ainsi, il apparaît que la notion d'innovation prend de l'importance et contribue à une meilleure coordonnation les actions nationales visant à favoriser le développement de l'innovation. Les actions régionales et locales apparaissent toutefois primordiales dans la simplification de cette feuille de route car ces échelons représentent les premiers interlocuteurs des développeurs des thérapies cellulaires.

### B. L'indispensable accompagnement régional pour le développement des sociétés de biotechnologies

Le développement des thérapies cellulaires est assuré par de petites structures, au-delà de la recherche qui est manifestement largement assurée par la recherche publique, puisque 52% des entreprises ont été fondées à partir de recherches effectuées par le milieu académique par des instituts de recherche publique ou des fondations[719]. Le soutien de l'Etat se doit alors de répondre à cette caractéristique en assurant à ces acteurs un soutien à l'échelon adapté. Pour ce faire, la région représente un atout indéniable (1). Au côté de ces acteurs classiques comme l'Etat et ses opérateurs publics, les métropoles ont pris une place plus importante recourant plus régulièrement aux instruments mis à leur disposition à l'image de la métropole de Montpellier (2).

#### *1. La région, un échelon adapté à la traduction des stratégies en faveur des thérapies cellulaires*

Il a pu être remarqué que « *la déclinaison stratégique de l'innovation doit se faire au plus proche du terrain*. »[720] Dans ce cadre, l'échelon régional possède des atouts favorisant l'incitation au développement de la thérapie cellulaire. De plus, cet échelon permet une concentration certaine des moyens financiers. En effet, premièrement, la région dispose d'un atout essentiel dans l'accès aux thérapies cellulaires car à cet échelon, figure l'Agence Régionale de Santé (ARS) qui est une institution regroupant le pilotage de l'Etat et de l'Assurance maladie, étant deux acteurs majeurs intervenant dans la chaine de la thérapie cellulaire en amont et en aval**.** Deuxièmement, concernant les dispositifs de financement, au niveau régional, on retrouve trois familles de dispositifs. Sont mis en place les dispositifs européens comme le FEDER, le Fonds européen d'investissement, les fonds JEREMIE apportant des ressources conjointes aux micro entreprises et aux PME au travers de prises de participation, de prêts ou de garanties. Ensuite, nous retrouvons les dispositifs nationaux appliqués de manière déconcentrée. La politique déterminée à l'échelle nationale est alors appliquée

[719] France Biotech, Panorama 2019, Enquête réalisée sur 401 sociétés interrogées, octobre 2019, p.16

[720] Rapport au nom de l'OPECST, Rapport sur l'innovation à l'épreuve des peurs et des risques, Op. Cit., p.236

à l'échelon régional au travers d'organes déconcentrés comme les Directions Régionales des Entreprises de la concurrence, de la consommation du travail et de l'emploi (Direccte). Enfin, une troisième famille correspond aux dispositifs spécifiquement régionaux. A ce titre, il s'avère intéressant d'étudier le cas des pôles de compétitivité[721]. La création de ces pôles est nationale et interministérielle. Cette dimension se traduit par le financement de projets de R&D collaboratifs financés par le Fonds unique interministériel (FUI) dont la gestion est opérée par Bpifrance. Cette politique est menée en étroite collaboration avec la région. Dès son lancement, cette politique a impliqué les régions pour le financement des pôles et des projets qu'elles portent. Rénovée en 2013, la gouvernance de cette politique a renforcé le rôle des régions. Son pilotage opérationnel est assuré par les administrations centrales dont la DGE du Ministère de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique. Quant au suivi de l'ensemble des dispositifs et des pôles, ces derniers sont gérés par les services déconcentrés et les collectivités territoriales. L'importance des régions s'est de plus en plus déployée par le processus de décentralisation qui a conduit à transférer davantage de compétences aux régions. A titre d'illustration, la loi MAPTAM[722] a fait des régions les chefs de file du développement économique, du soutien à l'innovation, de l'enseignement supérieur et de la recherche et de la transition écologique. Le rôle des régions a été davantage confirmé avec le troisième volet de la réforme des territoires : la loi NOTRe[723] intervenant après la loi MAPTAM et la loi relative à la délimitation des régions[724]. Il a ainsi été donné une réelle impulsion aux régions dans le cadre du développement des innovations. En ce sens, il apparaitrait pertinent dans le contexte de l'établissement d'un plan en faveur des thérapies cellulaires de pérenniser les synergies adaptées à cet échelon à l'instar des instituts hospitalo-universitaires ou des pôles de compétitivité[725].

Au-delà de ces actions régionales favorisées, il apparait que les métropoles contribuent également au développement de l'innovation.

---

[721] La politique des pôles de compétitivité est approfondie dans la partie 2, titre 1, chapitre 2, section 1, paragraphe 1

[722] Loi n°2014-58 du 27 janvier 2014 de modernisation de l'action publique territoriale et d'affirmation des métropoles, JORF n° 0023 du 28 janvier 2014, p. 1562

[723] Loi n° 2015-991 portant nouvelle organisation territoriale de la République, JORF 8 août 2015, p. 13705

[724] Loi n°2015-29 du 16 janvier 2015 relative à la délimitation des régions, aux élections régionales et départementales et modifiant le calendrier électoral, JORF n° 0014 du 17 janvier 2015, p. 777

[725] Partie 2, Titre 1, Chapitre 2

*2. Les métropoles*

Les métropoles dites de « *droit commun* » dont celle de Toulouse et de Montpellier, ont été créées par l'adoption de la loi MAPTAM[726]. La métropole possède des moyens non négligeables concernant le soutien aux incubateurs et sa lisibilité s'est accrue avec l'initiative *French Tech*. Cette initiative née en 2013, est un label attribué aux zones disposant d'un environnement favorable à la création et au développement des start-ups françaises et étant attrayantes pour les investisseurs et talents étrangers. Ce label permet alors une reconnaissance nationale de la métropole et impulse une véritable stratégie solide en faveur des start-ups leur permettant d'accéder plus facilement aux offres de financement. De plus, ce label permet aux start-ups d'être davantage reconnues en favorisant les contacts internationaux. De plus, ont été mis en place les pactes Etat-Métropoles en 2016[727] visant à faire de chacune des quinze métropoles[728] une pionnière dans une thématique particulière. En effet, ce pacte définit une stratégie nationale de développement des métropoles fondée sur l'innovation. En ce sens, la 'Montpellier Méditerranée Métropole' a positionné son Pacte Métropolitain d'Innovation avec l'Etat sur la santé en 2017[729]. Elle est la seule métropole en France à avoir choisi ce thème. Avec la signature de ce pacte, l'Etat a engagé une dotation de 8.3 millions d'euros et la métropole y attribue 3.59 millions d'euros. Ces crédits ont principalement été fléchés vers six projets parmi lesquels le Bio incubateur Cyborg. C'est un incubateur de start-ups spécialisé dans les biotechnologies en lien avec l'Institut de Médecine Régénératrice et de Biothérapies du CHU de Montpellier. Ces start-ups pourront alors utiliser une plateforme commune de transposition et de production de biothérapies, de médicaments pour la médecine régénératrice et les thérapies innovantes. L'objectif est de favoriser l'émergence de projets de thérapies innovantes et leur validation clinique. Ce projet contribue à stimuler l'innovation thérapeutique en concentrant l'ensemble des ressources publiques et privées. Ce Cyborg a été inauguré en 2018.

---

[726] Loi n°2014-58 du 27 janvier 2014 de modernisation de l'action publique territoriale et d'affirmation des métropoles, Op. Cit.

[727] Site du gouvernement
Site Web : https://www.gouvernement.fr/pacteetatmetropoles-l-innovation-au-service-des-territoires

[728] Les métropoles de « droit commun » (Bordeaux Métropole, Brest Métropole, Grenoble-Alpes Métropole, l'Eurométropole de Lille, Montpellier Méditerranée Métropole, la métropole du Grand Nancy, Nantes Métropole, Nice-Côte d'Azur Métropole, Rennes Métropole, Rouen Normandie Métropole, la métropole européenne de Strasbourg, Toulouse Métropole), 2 métropoles à statut particulier (métropole du Grand Paris et d'Aix-Marseille-Provence), 1 collectivité territoriale à statut particulier dotée des compétences d'une métropole et d'un département (métropole de Lyon)

[729] Site Web : https://www.montpellier-capital-sante.com/fr/le-pacte-etat-metropole

L'établissement de cette politique d'innovation s'avérera certainement plus lisible que les actions entreprises jusqu'à présent. Toutefois, elle est récente et nécessite un certain recul que nous n'avons pas aujourd'hui afin d'en évaluer les effets. Au côté des pouvoirs publics, des acteurs de « *terrain* » de la thérapie cellulaire pourraient contribuer à élaborer une feuille de route lisible en ce qu'ils sont des partenaires privilégiés du gouvernement.

## PARAGRAPHE 2 : L'implication des acteurs de la thérapie cellulaire dans l'élaboration des stratégies en faveur de l'innovation en santé

L'établissement d'une feuille de route spécifique visant le développement des thérapies cellulaires pourrait être l'oeuvre premièrement des industriels (A) et deuxièmement du secteur associatif (B).

### A. L'intervention des industriels dans le développement des thérapies cellulaires

Suite à l'impact des industriels de la santé sur le développement en général des produits de santé (1), les pouvoirs publics ont noué une relation singulière avec ce secteur afin de favoriser leurs actions (2).

#### *1. L'impact des industries de la santé sur le développement des produits de santé*

L'industrie est un partenaire essentiel des pouvoirs publics. Dans les années 1990, les pouvoirs publics ont soutenu les actions de R&D des industriels visant à valoriser la recherche. D'ailleurs, les programmes gouvernementaux dans le domaine des biotechnologies ont bénéficié d'un financement mixte. Par exemple, est lancé en novembre 1991 le programme de recherche « bio avenir » liant le CNRS, l'Inserm, le CEA, l'INRA, l'Institut Pasteur et les Ministères de l'industrie et de la recherche et Rhône-Poulenc[730]. Ce programme de recherche a été financé par le groupe pharmaceutique, Rhône-Poulenc, les Ministères de l'industrie et de la recherche. Ce programme visait à effectuer des recherches en santé humaine, en agriculture, en biochimie et méthodologie. De plus, lors du sommet européen de Lisbonne en mars 2000, l'industrie a été appelée à participer aux efforts d'augmentation des dépenses de R&D. Les industriels des filières du médicament et des dispositifs médicaux contribuent de manière importante à la R&D. Près de 7 Milliards d'Euros sont

[730] Auteur inconnu, Bioavenir, un programme à la française, La Recherche, mensuel 308, 1998
Site Web : https://www.larecherche.fr/bioavenir-un-programme-à-la-française

investis chaque année. Ceci représente 20% des dépenses de R&D en France effectuées par les entreprises industrielles[731]. Le secteur industriel est alors doté d'un fort potentiel en santé.

De plus, l'industrie pharmaceutique peut former des groupes visant à donner plus de lisibilité au secteur. C'est ainsi que, premièrement, les Entreprises du médicament (Leem) est l'organisation professionnelle des entreprises du médicament en France. Elle compte plus de 260 entreprises adhérentes réalisant près de 98% du chiffre d'affaires total du médicament sur le territoire. Le Leem représente plusieurs entreprises du secteur pharmaceutique. En effet, il peut s'agir d'entreprises exerçant *« une activité de recherche et développement, de fabrication, d' exploitation, de distribution, d'information et de protection ou d'importation de spécialités pharmaceutiques de médicaments à usage humain* »[732]. Cette organisation est l'interlocuteur des décideurs politiques. Elle est force de proposition afin de promouvoir l'attractivité industrielle de la France et afin de conduire une politique de santé axée sur les besoins des patients, tout en tenant compte du retour sur investissement des innovations thérapeutiques et de l'objectif de maitrise de dépenses de santé. A ce titre, le Leem publie des études et des analyses décryptant l'environnement industriel dans le secteur de la santé. C'est ainsi qu'il a publié une étude sur les MTI en 2019 visant à établir un panorama du développement de l'ensemble des MTI sur le territoire français et insiste sur les avantages et les inconvénients de la structuration de la filière MTI en France[733]. Ce secteur est porté par des entreprises de taille importante et également des PME, des sociétés de biotechnologies spécialisées et des start-ups.

Deuxièmement, France Biotech est l'association des entrepreneurs français en sciences de la vie. Elle a pour mission de soutenir le développement de l'innovation en santé depuis 1997. Elle établit généralement tous les ans un panorama du secteur industriel de la santé en France[734].

Cette implication des industriels en santé se traduit par une position privilégiée auprès des pouvoirs publics dans l'élaboration des stratégies visant le développement des innovations en santé. Il a été considéré que les industries de santé peuvent apporter une réponse aux besoins en soins des patients ; c'est ainsi, qu'il convient de répondre au mieux aux besoins des industries de santé.

---

[731] 8ème CSIS, juillet 2018

[732] Site du Leem - Les entreprises du Médicament - Qui sommes-nous ?, actualisé le 6 avril 2020, Site web : https://www.leem.org/les-entreprises-du-medicament-qui-sommes-nous

[733] MABDESIGN, Etude réalisée pour le compte du LEEM, La France et les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI), 2019

[734] Le rapport le plus récent est paru en 2019 : France Biotech, Panorama France HealthTech, 17ème édition, 2019

*2. L'établissement d'une relation singulière entre l'industrie et l'Etat*

Les pouvoirs publics ont créé le Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) en 2004 et le comité stratégique de filière pour les industries et technologie de santé (CSF-ITS) en 2013 afin de répondre aux attentes du secteur industriel. Notamment, ces structures devaient répondre au besoin d'échange et de dialogue entre les pouvoirs publics et le secteur industriel. D'une part, le CSIS permettrait aux pouvoirs publics de mieux appréhender et comprendre les contraintes, les enjeux et les ambitions de l'industrie. D'autre part, il s'agit d'améliorer la perception des industriels quant aux exigences des différentes politiques publiques les concernant. Le CSIS semble davantage ciblé sur la gouvernance et la régulation du secteur industriel. A ce titre, le dernier CSIS s'étant tenu en juillet 2018 a marqué les esprits par la force de ses mesures entreprises. En effet, ce CSIS semble avoir abordé l'ensemble des problématiques du secteur industriel qui seront évoquées tout au long de ce titre, à savoir la régulation, l'évaluation des produits ou encore l'attractivité industrielle par exemple. Ce CSIS semble remplir son objectif de dialogue entre l'administration et l'industrie.

Le Comité stratégique de filière des industries et technologie de santé a été mis en place dans le cadre de la Conférence nationale de l'industrie suite à l'entrée de la médecine dans une nouvelle ère. En effet, la perspective d'une prise en charge thérapeutique de plus en plus personnalisée des patients engendre un changement de paradigme dans l'élaboration des politiques de santé et des stratégies pour les industries de ce secteur. Dans ce cadre, un contrat stratégique de filière industries et technologies de santé est élaboré. Le contrat actuellement en vigueur a été signé en 2019 puisque le CSF-ITS a été de nouveau labellisé en février 2019. L'objectif est de porter des projets industriels structurants visant à renforcer la compétitivité des filières tout en s'inscrivant dans les réformes engagées par le Ministère des Solidarités et de la Santé.

Enfin, il faut noter qu'une relation conventionnelle s'est également établie entre l'industrie et l'Etat depuis les années 1990. Suite au manque du contrôle des prix des médicaments afin de contribuer à la régulation des dépenses de l'assurance maladie et afin de promouvoir les médicaments nouveaux, l'Etat et l'industrie établissent régulièrement (tous les quatre ans) un accord-cadre, depuis 1994 visant à trouver un équilibre entre leurs différents intérêts. Ce texte constitue le cadre de référence de la régulation conventionnelle du prix du médicament[735]. Autrement dit, ce texte vise à établir la juste reconnaissance du progrès thérapeutique du produit par le prix. Le Leem considère que ce processus conventionnel offre un cadre de dialogue et de négociation entre les industriels et les pouvoirs publics[736].

---

[735] Le CEPS fixe les prix par conventions avec les entreprises, ces conventions s'inscrivent dans la convention plus générale dite « accord-cadre » conclue entre le CEPS et le syndicat de l'industrie pharmaceutique (le Leem)

[736] Leem, La politique conventionnelle Etat/Entreprises du médicament

Au côté des industriels, il apparait que les associations ont également un rôle à jouer dans l'établissement de cette feuille de route. D'ailleurs, les associations sont davantage incluses dans le processus politique.

**B. La place croissante des associations dans le développement des innovations en santé**

Les associations (en tant que représentantes des patients) ont pris une place considérable dans l'adoption des stratégies visant au développement des innovations en santé (1). En ce sens, elles sont souvent à l'origine des plans thématiques mis en place par les pouvoirs publics (2).

*1. La volonté d'intégrer les associations de patients dans le processus politique*

L'adoption de plusieurs lois a fait évoluer la place des associations de patients dans l'adoption des politiques publiques et des stratégies en santé. En effet, depuis l'adoption de la loi du 4 mars 2002[737], la place des associations de patients a évolué dans le processus politique. Un titre de cette loi est consacré à la démocratie sanitaire. De plus, la loi du 9 août 2004[738] fait de la démocratie sanitaire une composante de la politique de santé publique. Egalement, la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) du 21 juillet 2009[739] a renforcé le dispositif législatif de la démocratie sanitaire. En effet, ont été créées les Agences Régionales de Santé (ARS) où les représentants des usagers peuvent émettre un avis sur les plans régionaux de santé. Enfin la loi du 26 janvier 2016 a introduit des mesures favorables au développement de la démocratie sanitaire. D'ailleurs, elle prévoit dans l'article premier du titre liminaire que « *la nation définit sa politique de santé publique* »[740]. De plus, elle vise à légitimer la parole des usagers en rendant obligatoire la participation des représentants des usagers à des formations. En effet, la participation des associations, des représentants des usagers s'est renforcée par l'obligation de participation à différentes instances. Néanmoins, ces acteurs n'avaient pas forcément le niveau d'expertise et de connaissance requis.
La représentation des usagers du système de santé dans la mise en oeuvre des politiques publiques de santé est aujourd'hui admise par tous. Celle-ci s'exerce à l'échelon national au travers de la Conférence Nationale de Santé qui est un lieu de concertation. C'est un organe consultatif visant à

[737] Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, JORF du 5 mars 2002

[738] Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JORF n°185 du 11 août 2004

[739] Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, JORF n°0167 du 22 juillet 2009

[740] Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, JORF n°0022 du 27 janvier 2016

émettre des avis sur les projets de loi de santé et les programmes de santé notamment. En parallèle, des consultations publiques sont mises en place comme pour l'adoption de la stratégie nationale de santé en 2017. Ces associations sont alors de plus en plus sollicitées afin de participer aux travaux d'institutions telles que le Ministère des Solidarités et de la Santé ou d'Autorités Administratives Indépendantes (AAI) comme la Haute Autorité de Santé (HAS) au côté notamment des scientifiques. De plus, elles sont également parties prenantes aux activités de l'Agence Nationale de Recherche. De ce fait, elles ont accès aux essais menés et peuvent avoir une vision des recherches effectuées. Egalement, il a pu être noté que l'EMA, concernant l'évaluation des médicaments, tend à faire intervenir les patients. L'ANSM[741] poursuit également cette logique.

De ce fait, elles sont susceptibles d'influer sur les politiques adoptées concernant le développement des thérapies innovantes et plus particulièrement des thérapies cellulaires.

Il s'agit dorénavant de comprendre dans quelle mesure sont impliquées ces associations dans le processus politique.

Premièrement, les associations sont intégrées dans le processus politique suite à leur propre stratégie menée dans leur secteur de prédilection. A ce titre, la stratégie menée par l'AFM créée en 1958, constitue un exemple de réussite. C'est une association de parents et de malades qui luttent contre les maladies génétiques rares et très handicapantes ayant pour mission de soutenir la recherche et la découverte de traitements innovants. Cette association s'est battue pour la reconnaissance des maladies rares ayant conduit également à l'élaboration de trois plans nationaux par les pouvoirs publics. Elle est surtout connue par la mobilisation unique solidaire qu'elle a pu développer au titre du Téléthon[742]. D'ailleurs, il est assez paradoxal de remarquer que le Téléthon est davantage connu que les actions du gouvernement menées dans le cadre des plans thématiques. Le Téléthon a permis à l'association de recueillir de nombreux fonds et de faire connaitre les maladies rares et ces nouveaux traitements qui utilisent les gènes ou les cellules. Elle a développé deux stratégies principales autour de deux objectifs : « *guérir* » et « *aider* ». A ce titre, elle développe les thérapies afin de guérir les maladies rares et afin de faire progresser la médecine. Elle apporte son soutien a plus de 200 programmes de recherche et jeunes chercheurs à travers ses propres appels d'offres ou ceux d'autres associations. Seule ou en partenariat, elle a créé ses propres laboratoires, Généthon, Institut de MYOLOGIE, I-Stem, étant rassemblés au sein de l'Institut des

[741] Partie 1, Titre 2, Chapitre 2, Section 2, Paragraphe 2, B

[742] Créé en 1987, il donne à l'association les moyens de répondre à ces objectifs, chaque premier week-end de décembre.

biothérapies pour les Maladies Rares. Les principaux atouts de cette organisation sont les moyens et structures déployés et fixés autour d'un même objectif. En conséquence, leur stratégie est claire, lisible et forte. La Plateforme Maladies Rares a été créée en juillet 2001 sous l'impulsion de l'AFM en regroupant les acteurs de combat contre la maladie en France et en Europe comme l'Alliance Maladies Rares, la fédération européenne Eurordis, le portail Orphanet, la fondation Maladies Rares et le service d'informations Maladies Rares Info Services[743]. Cette plateforme permet une concentration des compétences. Elle a créé un pôle de recherche, l'Institut Imagine visant à trouver et à appliquer des traitements pour les maladies génétiques. Ce pôle participe également au développement des start-ups via le fonds d'amorçage « *biothérapies innovantes et maladies rares* » créé avec Bpifrance. Enfin, elle est sur le front industriel puisqu'en 2016 elle a créé avec Bpifrance, Yposkesi, une plateforme industrielle de développement et de production de thérapies innovantes. Afin d'« aider », elle développe l'accompagnement au travers de réseaux de proximité afin de soutenir les malades et les familles notamment.

Cette stratégie menée dans le cadre de l'AFM apporte beaucoup de lisibilité étant plus susceptible d'inciter à la confiance afin d'investir dans la thérapie cellulaire dans le cadre des maladies rares et lui confère une certaine légitimité auprès des pouvoirs publics afin de proposer des actions.

Néanmoins, la thérapie cellulaire ne concerne pas que les maladies rares. Ainsi, une véritable action du gouvernement apparait nécessaire.

Deuxièmement, leurs connaissances de terrain contribuent également à leur intégration dans le processus politique.

En France, des associations peuvent être parties prenantes dans le processus politique en ce qu'elles sont impliquées dans le développement de traitements innovants. Néanmoins, elles sont davantage présentes dans la phase de recherche fondamentale et clinique. Il s'agit très souvent d'associations combattant des maladies assez rare comme l'AFM Téléthon[744]. Les traitements soignant les pathologies concernées sont rares voire inexistants et concernent peu de patients. Ces caractéristiques entrainent de nombreux enjeux pour les laboratoires pharmaceutiques car il est difficile d'avoir un retour sur investissement et la mise en place d'essai clinique randomisé à double aveugle est compliquée dans ce cadre. C'est pourquoi, des voies parallèles ont été mises en place afin de faciliter l'accès des patients à ces thérapies. Et ceci explique également pourquoi les associations se concentrent sur cette phase de recherche afin de trouver de nouvelles voies de développement, de nouvelles sources de financement et afin de mettre en place des programmes de

[743] Site internet de la plateforme
https://www.plateforme-maladiesrares.org/presentation/la-plateforme-maladies-rares.html

[744] Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 2, Paragraphe 2

recherche. D'ailleurs, les associations de patients atteints du Sida ont joué un rôle majeur dans ce cadre puisque leur action a conduit à la mise en place de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation[745]. De plus, des associations de maladies rares proposent des méthodes d'évaluation des traitements soignant des pathologies pour lesquelles la méthode classique d'essai clinique n'est pas possible suite au faible nombre de personnes concernées ne présentant pas les mêmes symptômes et n'étant pas toutes dans un même lieu géographique. Ainsi, des essais ont pu être mis en place sans recourir à des placebos. Les résultats de ces essais sont alors comparés aux évolutions cliniques observées en l'absence de traitement dans les périodes passées ; ou sinon, il est proposé de recourir à des phases combinées (I/II et II/III)[746]. Dans cette optique, l'AFM sensibilise les autorités aux complexités du développement clinique afin que soit mis en place des mécanismes destinés à favoriser le développement de traitement pour les maladies rares ; c'est pourquoi sont développées notamment les AMM exceptionnelles. La mise en place de plans thématiques comme les plans cancer en est un exemple.

*2. La mise en place de plans thématiques*

Ces plans assurent un continuum entre la recherche fondamentale, la recherche clinique et la recherche translationnelle. De ce fait, la stratégie est forte, lisible et favorise la concentration des moyens. Ce type d'instrument serait judicieux dans le cadre des maladies pouvant bénéficier d'un traitement par thérapie cellulaire. Deux exemples sont très illustratifs des bénéfices de cet instrument.

Premièrement, il s'agit du plan pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) 2017-2021. Ce plan a été mis en place suite aux enjeux de santé publique que la greffe de CSH posait dans les années 2000. De ce fait, il a été décidé dès 2000 d'établir un plan pour la greffe de CSH. Ce plan a permis d'améliorer le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques. En effet, il avait pour objectif de favoriser l'accès à la greffe de CSH en développant les banques de sang placentaire en remboursant les typages HLA par exemple ; de réduire les inégalités d'accès à la greffe et au greffon ; d'accompagner la recherche en donnant une priorité à la recherche en thérapie cellulaire dans le programme hospitalier de recherche clinique ; de développer la solidarité. En conséquence, le nombre d'allogreffes de CSH apparentées et non apparentées a doublé entre 2000 et 2010. Le nombre d'allogreffes non apparentées s'est vu multiplié par quatre. Par la suite, le deuxième plan mené de 2012 à 2016 visait à augmenter la

[745] Partie 2, Titre 2, Chapitre 2, Section 1, Paragraphe 1

[746] Partie 2, Titre 2, Chapitre 2, Section 1, Paragraphe 2, B

qualité et le nombre de donneurs volontaires de moelle osseuse inscrits sur le registre français de greffe de moelle et à construire un stock d'unités de sang placentaire. Enfin, le plan actuel couvrant la période 2017-2021 suit principalement deux lignes directrices à la suite de l'évaluation du plan mené de 2012 à 2016 et après avoir recueilli l'avis de sociétés savantes comme la SFGM-TC. Il s'agit de proposer l'ensemble des sources de CSH et d'axer le recrutement des donneurs et le recueil de sang placentaire sur la quantité et la qualité des greffons[747].

En parallèle, le premier Plan Cancer a été lancé en 2003 par le président de la République, Jacques Chirac. En 2009, Nicolas Sarkozy a lancé le deuxième plan en prenant en compte la nécessité de la recherche collaborative et du transfert de l'innovation. Ce plan a été marqué par la création de sept cancéropôles labellisés en 2011. Ils contribuent à structurer la recherche aux échelons régionaux et inter-régionaux. Ainsi, par exemple, les Groupements inter-régionaux de recherche clinique et d'innovation (Girci), financés par le ministère chargé de la Santé, participent à la mutualisation des moyens de recherche en recherche clinique. Ce plan a permis de mettre en place des structures efficaces et réellement utiles. Enfin le troisième Plan Cancer a été annoncé en 2014 et a couru jusqu'en 2019 et avait comme lignes directrices, guérir, préserver la qualité de vie, investir dans la prévention et la recherche et optimiser le pilotage et les organisations. Ce plan a également agi dans le cadre de la réalisation des allogreffes de CSH et d'évaluation du dispositif suite aux besoins. Le plan cancer 2014-2019 prévoit un recentrage des cancéropôles visant à les faire intervenir sur des champs non couverts par d'autres institutions, comme l'émergence de projets dans des thérapeutiques et technologies innovantes et de jeunes équipes, ou dans le cadre de l'investissement dans des priorités régionales ou inter-régionales de recherche incluant sa valorisation.

Avec ce plan, les principaux pilotes de la recherche sur les cancers sont le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et le ministère des Solidarités et de la Santé. Placé sous leur tutelle, l'Institut national du cancer a été créé par la loi de santé publique du 9 août 2004 et est chargé de coordonner les actions de lutte contre le cancer et également le suivi du Plan Cancer.

L'INCa a été responsable de la mise en œuvre des trois plans cancers et il a permis « *une structuration efficace du paysage de la recherche en cancérologie* ». En effet, il est à l'origine de la création des cancéropôles ayant pour objectif de réunir des moyens humains, matériels visant à la recherche en cancérologie, des sites de recherche intégrée en cancérologie ou encore des Centres labellisés de phase précoce renforçant la recherche pluridisciplinaire. De plus, dans les principales avancées obtenues durant la mise en œuvre du plan Cancer 2014/2019, il est fait référence aux

[747] Plan Greffe de CSH 2017-2021

thérapies ciblées comme voie de traitement du cancer. Il évoque les cellules CAR-T. A ce titre, l'INCa finance plusieurs projets de recherche sur ces cellules et accompagne la mise en place d'essais cliniques[748].

Cet Institut définit la programmation de la recherche en concertation avec l'Alliance Aviesan/ ITMO Cancer. Cette alliance a été créée dans le cadre de la réorganisation nationale des structures de recherche engagée en 2007. Cette réorganisation a conduit à la création de plusieurs alliances entre ces organismes dont l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN) regroupant les grands organismes et fédérations d'établissements de recherche dans ces domaines. L'objectif de cette Alliance est de renforcer la visibilité et l'attractivité de la recherche française en sciences de la vie et de la santé, de coordonner les politiques de site et de renforcer les synergies et de coordonner les communautés scientifiques. Dans cette même logique, AVIESAN contribue à la stratégie de recherche et affirme la nécessité de mettre en oeuvre « *un continuum d'approches depuis des approches très fondamentales jusqu'à une recherche translationnelle et à visée thérapeutique* »[749].

Ainsi, il apparaît important de définir des programmes plus lisibles et solides permettant de concentrer davantage les moyens sur des priorités définies et également un accompagnement durable. A ce titre, l'INCa s'est vu confier une mission de par la loi du 8 mars 2019[750]. L'INCa a été chargée de l'élaboration d'une proposition d'une Stratégie décennale de lutte contre les cancers en coordination avec l'ensemble des parties prenantes. En 2020, l'INCa a proposé une stratégie en ce sens présentée sous trois axes stratégiques : « *améliorer la prévention* » ; « *limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie des patients* » ; « *lutter contre les cancers de mauvais pronostic* ». Sont également présentées des mesures transversales se déclinant en 220 actions[751]. Le 22 septembre 2020, l'INCa a lancé une consultation citoyenne durant trois semaines, visant à recueillir l'avis de tous sur sa proposition de stratégie sur la plateforme consultation-cancer.fr.

---

[748] Plan cancer 2014/2019 – 6 années d'actions au service des Français

[749] Contribution d'AVIESAN à la Stratégie de recherche, mai 2013

[750] Loi n°2019-180 du 8 mars 2019 visant à renforcer la prise en charge des cancers pédiatriques par la recherche, le soutien aux aidants familiaux, la formation des professionnels et le droit à l'oubli, JORF n°0059 du 10 mars 2019

[751] Site internet de l'Institut national du cancer
Site Web: https://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiques-de-presse/C-est-maintenant-que-se-decidela-strategie-de-lutte-contre-les-cancers-des-10-prochaines-annees-l-Institut-national-du-cancer-vous-invite-aprendre-la-parole

**CONCLUSION :**

L'Etat s'est engagé dans un concept indispensable au développement des thérapies cellulaires qui est la recherche translationnelle. La volonté de mise en oeuvre de ce concept a été démontré tout au long de ce chapitre. Il a été constaté que les efforts afin de promouvoir la recherche translationnelle sont fragmentés autant dans la coordination des acteurs que des stratégies. Cette complexité multi-niveaux et multi-institutionnel risque de se traduire également dans les instruments mettant en oeuvre ces stratégies et risque, de ce fait, de représenter un frein pour les développeurs de thérapie cellulaire ayant du mal à identifier les opportunités de développer leurs produits et à connaitre le chemin procédural à emprunter.

# CHAPITRE 2 : L'organisation de la chaine de la thérapie cellulaire

En 2017, quatre médicaments nouveaux sur dix sont des médicaments biologiques dont font partie les thérapies cellulaires[752]. Les innovations thérapeutiques reposent de moins en moins sur les molécules issues de la synthèse chimique, elles sont majoritairement biologiques. Le marché des médicaments évolue vers une place de plus en plus importante pour les thérapies biologiques. Il représente déjà une part importante de 200 milliards sur 1000 milliards pour l'ensemble de l'industrie pharmaceutique et sa valeur est croissante. EvaluatePharma estime qu'entre 2008 et 2022 la part des médicaments biologiques dans l'ensemble des médicaments passera de 17% à 30%[753]. Cette production de médicaments biologiques augmentera de plus en plus et constitue de ce fait un enjeu majeur. « *Sur ces médicaments à haute technicité, la France a une carte à jouer car elle dispose d'un vivier de compétences, d'expertises et d'infrastructures reconnues en matière de thérapie innovante. Il convient de renforcer cet écosystème pour faire de la France un leader européen des MTI* »[754].

Le renforcement de cet écosystème passe par la valorisation des résultats de la recherche sur les cellules. La valorisation est la conséquence *sine qua none* d'un objectif de santé publique et d'innovation qui est au cœur de la stratégie de la France[755]. La valorisation est définie comme « *l'ensemble des relations entre les organismes de recherche, les établissements d'enseignement supérieur et le monde économique* »[756]. Son objectif est de favoriser le transfert de la recherche publique vers le monde économique. Néanmoins, le développement des thérapies cellulaires nécessite une organisation particulière faisant interagir de nombreux acteurs issus de mondes différents.

Il s'agit alors de se demander comment s'organise cet écosystème.

---

752 LEEM, 100 questions, Le médicament et sa mise au point, La France est-elle dans la course de la bioproduction ?, 2020

753 Ministère de l'économie et des finances, Rapport au Ministre de l'économie et au Président du Conseil

National de l'Industrie, établi par C.SIBEN, M.SPORTICHE, C.RUPP-DALHEM, C.LEQUIME, D. LE VELY, F.MONNET, D. SCHNEIDER, A.SAINSOT, Stratégie nationale bio-production en France, Comment développer la bio-production en France ?, Annexe 6 – Développer une filière innovante de bio-production Santé par l'émergence de technologies de rupture (produits biologiques et thérapies innovantes), 2018

754 F. COLLET, Président du Leem, in H. DELMOTTE, Médicaments de thérapie innovante, une place de leader européen à prendre pour la France, réseau hôpital & GHT, 2020

755 Partie 2, Titre 1, Chapitre 1

756 H. GUILLAUME, Rapport de mission, La technologie et l'innovation, Paris : La Documentation française, mars 1998, p. 22

La France est longtemps restée concentrée sur la recherche fondamentale sans se soucier des retombées commerciales des résultats des recherches entreprises. Alors que, par exemple, le modèle anglo-saxon accorde une place importante à la recherche appliquée[757]. Ainsi, la valorisation n'a connu un vif intérêt qu'à partir de la tenue d'assises nationales de l'innovation[758] et l'adoption de la loi Allègre[759]. Ceci s'est traduit par une véritable incitation aux partenariats (SECTION 1). Néanmoins, les acteurs de la filière de la thérapie cellulaire font face à de nombreuses limites les empêchant de se développer convenablement et peu arrivent au stade de la commercialisation de la thérapie cellulaire (SECTION 2).

## SECTION 1 : L'incitation aux synergies entre les acteurs de la thérapie cellulaire

Les synergies entre les différents acteurs de la thérapie cellulaire sont favorisées par deux facteurs essentiellement. Premièrement, cette incitation passe par la création d'un écosystème à une échelle adaptée à ces derniers (PARAGRAPHE 1). Deuxièmement, cette logique est renforcée par la mise en place de structures d'accompagnement des acteurs de la thérapie cellulaire permettant de favoriser le recours aux partenariats. De plus, les multiples objets de ces partenariats semblent assez larges pour s'adapter aux besoins des partenaires (PARAGRAPHE 2).

### PARAGRAPHE 1 : La création d'un écosystème partenarial

Les pouvoirs publics ont souhaité créer un véritable espace partenarial. Dans la région Occitanie/ Pyrénées-Méditerranée, le principal atout de cet espace s'est traduit par la mise en place du pôle de compétitivité (A) qui constitue un environnement favorable aux acteurs de la thérapie cellulaire (B). D'ailleurs, lors de son évaluation en 2016 le pôle de compétitivité Eurobiomed « *est identifié comme un acteur important de son territoire, le seul interlocuteur référent dans le domaine de la santé sur son périmètre territorial* »[760].

---

[757] OPECST, Rapport sur la place des biotechnologies en France et en Europe, par JY LE DEAUT, n°2046, Assemblée Nationale, n°158 Sénat, 2005

[758] Ces assises nationales de l'innovation ont eu lieu en mars 1998

[759] Loi n°99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche, JORF n°160 du 13 juillet 1999

[760] Evaluation du pôle Eurobiomed, 2016, p.19

**A. La politique française des pôles de compétitivité**

La création des pôles de compétitivité renforce la volonté des pouvoirs publics de promouvoir la valorisation des résultats de la recherche fondamentale déjà établie depuis plusieurs années. A ce titre, il peut être évoqué les Centres hospitalo-universitaires (CHU) participant à la transversalité entre les hôpitaux et les universités. Ils ont été créés par les ordonnances Debré en 1958 et sont des établissements publics de santé. Ils sont liés à une unité de formation et de recherche d'une université par une convention leur permettant d'assurer des missions de soins, d'enseignement et de recherche. Cette logique a été renforcée avec la création des Instituts hospitalo-universitaires (IHU). Ils ont été mis en place dans le cadre des PIA lancés par N. Sarkozy en 2009 et apparaissent clairement au service de l'innovation. En effet, ils sont définis comme « *des lieux d'excellence scientifique et médicale, basés sur la Recherche et le Développement* »[761]. A ce titre, ils regroupent des chercheurs, des professionnels du soin et des entreprises. Ils visent à améliorer la recherche, ils promeuvent la qualité du soin, ils visent une formation de pointe et favorisent la valorisation industrielle. Cette mission de valorisation accentue alors les missions des CHU. Ces IHU sont labellisés à la suite d'une évaluation visant à déterminer de façon non exhaustive le niveau de l'institut en matière de soins, de recherche et d'enseignements, la localisation au sein de CHU, l'intégration d'un objectif de transfert de technologie, la présence d'un partenariat avec le secteur privé. Les IHU ont pu être décrits comme « *des CHU spécialisés sur une thématique spécifique et unique* »[762] ; ce qui permet alors une concentration des moyens sur un objectif visé. Egalement, ont été mis en place des instituts de recherche thématiques (IRT) associant les établissements d'enseignement supérieur, de recherche et des entreprises autour d'une même thématique. Ils consistent à renforcer la compétitivité de l'industrie et intégrer la logique Industrie Recherche-Formation. Ils sont également concentrés territorialement et vise une recherche d'excellence et une visibilité internationale. Ces caractéristiques semblent se rapprocher de celles des pôles de compétitivité. Alors que les pôles de compétitivité ont pour objectif de faire émerger des coopérations et d'animer un réseau d'acteur, les IRT semblent plus pratiques et sont dans une logique de mutualisation des investissements. Enfin, des régions ont pu choisir de développer des pôles régionaux d'innovation et de développement économique et solidaires. C'est le cas notamment dans la région Provence-Alpes-Côte-d'azur (PACA). Il faut remarquer que la création de ces pôles (1) représente de nombreux avantages afin de favoriser le développement de la thérapie cellulaire et que ces pôles se sont développés en plusieurs phases successives (2).

---

761 Site web du gouvernement https://www.gouvernement.fr/c-est-quoi-un-ihu-3428

762 BIOMEDAlliance, un « CHU nouvelle génération » attendu à Toulouse, Interview du Dc VELLAS, 2017

*1. La création des pôles de compétitivité*

Dans le cadre des thérapies cellulaires, la mise en place des dispositifs inspirés des clusters américains est un véritable atout. La création, premièrement, des génopôles a été très marquante. C'est en effet le premier '*biocluster*' en France dédié aux biothérapies, à la recherche en génétique et génomique. L'objectif était de réunir sur un même site les entreprises innovantes, la recherche publique et privée et les formations universitaires. C'est ainsi que le Genopôle Toulouse Midi-Pyrénées avait été labellisé en 1999 parmi un réseau de génopôles clairement influencé par l'action de l'AFM[763]. Deuxièmement, dans la même logique ont été créés les cancéropôles chargés de mettre en œuvre la politique de la recherche sur le cancer dans un cadre interrégional. La coopération interrégionale s'est vue clairement renforcée. Enfin, une politique d'envergure a été menée afin de développer les pôles de compétitivité.

Les pôles de compétitivité ont été développés dans une logique '*top-down*', c'est-à-dire qu'ils ont été initiés par les pouvoirs publics afin de renforcer la compétitivité et dans le domaine qui nous concerne, il s'agissait de favoriser la recherche et l'innovation. Cette stratégie est toujours largement inspirée de la stratégie de Lisbonne élaborée par la Commission européenne en 2000 ayant pour objectif de « *faire de l'Europe la zone la plus compétitive et la plus dynamique du monde* »[764]. Observant la réussite des clusters américains, trois rapports significatifs ont été diffusés en France. Le premier visait à favoriser la compétitivité sur le territoire en créant les pôles de compétitivité à l'échelle de la région et à confier aux conseils régionaux cette mission afin de favoriser les connexions entre universitaires, entrepreneurs et chercheurs[765]. Le second est plus proche de la politique actuelle suivie. Il vise à mettre en synergie les acteurs en aménageant stratégiquement le territoire. Il s'agit de labelliser un certain nombre de pôles et la mise en réseau des activités avec les pôles[766]. Enfin le troisième rapport a été réalisé par un industriel. Il favorise quant à lui, la mise en place de grands programmes technologiques et industriels coordonnant l'action des acteurs publics et privés[767]. Ce rapport influencera également la politique actuelle des pôles de compétitivité avec la mise en place du programme d'investissement d'avenir et les plans

---

[763] AS PAQUEZ, Les politiques publiques des biotechnologies médicales en Allemagne, en France et au Royaume-Uni, Thèse IEP PARIS, 2007 ; L'AFM a un poids important dans l'orientation des politiques publiques des recherches au travers des partenariats avec les instituts de recherche publique, puis la création du Téléthon. D'ailleurs, Jean-Marie Le Méné, président de la Fondation Jérôme Lejeune regrettait que l'AFM et la recherche publique évoluent main dans la main. En 1998, à partir d'une proposition de l'AFM, le ministère de l'éducation nationale, de la recherche et de la technologie lançait la mission Génopole

[764] Conseil européen, Conclusions de la Présidence, 23 et 24 mars 2000

[765] C. BLANC, Pour un écosystème de la croissance, Rapport, Assemblée Nationale, 2004

[766] DATAR, la France, puissance industrielle, 2004

[767] JL. BEFFA, Pour une nouvelle politique industrielle, 2005

de la Nouvelle France industrielle. Par la suite, la Délégation à l'Aménagement du Territoire et à l'action régionale (DATAR) a proposé au gouvernement de lancer des appels à projets sur les pôles de compétitivité. En 2005, la première étape de la politique des pôles de compétitivité est lancée[768]. Ils ont été créés par l'Etat pour dynamiser l'innovation et renforcer l'industrie. De ce fait, c'est l'Etat qui décide par un système de label qui peut devenir un pôle de compétitivité, à la différence des clusters américains (Silicon Valley) qui se sont créés de façon spontanée. Selon la Cour des comptes, ils ont vocation à « *soutenir l'innovation en rassemblant, sur un territoire identifié et une thématique ciblée, des entreprises, petites et grandes, des laboratoires de recherche et des établissements de formation, avec le soutien des pouvoirs publics nationaux et locaux*. »[769] Autrement dit, ces pôles ont pour objectif de réunir l'ensemble des acteurs sur un thème industriel sur une dynamique régionale.

L'objectif principal est de développer la recherche partenariale entre entreprises et laboratoires publics en facilitant l'accès des PME à ce type d'activité. Le 12 juillet 2005, le comité interministériel d'aménagement et de développement du territoire (CIADT) labellisait 67 pôles de compétitivité, clusters « *à la française* », leurs missions sont présentées par une circulaire[770]. Après la fusion de certains d'entre eux et la création d'autres, ils sont aujourd'hui 55[771]. Les projets menés dans le cadre du pôle de compétitivité doivent réunir au moins deux entreprises, un laboratoire public ou privé, un établissement d'enseignement supérieur ou un organisme de transfert de technologies, tous devant être labellisés par le pôle de compétitivité. Ce label garantit que le projet est viable et garantit l'allocation de financements.

*2. Le développement des pôles de compétitivité*

Plusieurs phases se sont succédées dans le développement de ces pôles de compétitivité. La première, de 2005 à 2008, visait à structurer l'écosystème et à favoriser la recherche collaborative. Lors de la première évaluation de cette phase réalisée en 2009, le rapport souligne la pertinence de la politique mais recommande davantage de pilotage et un meilleur encadrement[772]. Néanmoins, à la lumière de la stratégie parcellaire, il a pu être souligné que la politique menée dans le cadre des

---

[768] Communiqué des services du Premier ministre, en date du 14 septembre 2004, sur les mesures arrêtées lors du comité interministériel d'aménagement et de développement du territoire (CIADT), Prononcé par JF. RAFFARIN

[769] Cour des comptes, La politique des pôles de compétitivité, 2016
Site Web: https://www.ccomptes.fr/fr/publications/la-politique-des-poles-de-competitivite

[770] Circulaire du 2 août 2005 relative à la mise en oeuvre des pôles de compétitivité, JORF n°182 du 6 août 2005

[771] Communiqué de presse, le Premier ministre labelles 56 pôles de compétitivité pour la phase 4 des pôles de compétitivité (2019-2022). Un pôle a perdu sa labellisation en 2020.

[772] Le rapport d'évaluation des pôles de compétitivité, 2009

pôles de compétitivité n'était pas tranchée et se situait entre un objectif de compétitivité et une logique d'aménagement du territoire ce qui a eu pour conséquence un grand nombre de pôles labellisés alors que ceux étant réellement efficaces étaient peu nombreux[773]. En effet, lors du lancement de la politique des pôles de compétitivité le Gouvernement souhaitait labelliser une quinzaine de pôles. Le Conseil économique et social a souligné que « *la politique devait être ciblée sur les secteurs de pointe (...) seuls quelques pôles devaient être mis en place, leurs caractéristiques - à savoir une masse critique élevée pour franchir des seuils technologiques et une visibilité internationale pour attirer des investissements lourds - obligeant à une forte sélectivité* »[774]. A la suite, de la labellisation d'un grand nombre de pôles (71 lors de la première étape), le Conseil économique et social a justifié cette décision en remarquant que « *le souci d'irriguer le territoire plutôt que de privilégier quelques gros pôles a incité le Gouvernement à en augmenter le nombre en les classant en trois catégories* »[775]. Pour répondre à cette critique, en vue de la deuxième étape de la politique des pôles de compétitivité, des rapprochements et des mises en réseau entre pôles dans des domaines similaires ou proches, des rapprochements entre acteurs et la participation plus forte du domaine privé ont été prévus. A ce titre, la création du pôle Eurobiomed en 2009 rassemble le pôle de compétitivité Orpheme et deux clusters Bioméditerranée et Holobiosud et réunit l'ensemble des acteurs de la recherche, de l'enseignement supérieur et les entreprises des sciences de la vie de la région Languedoc-Roussillon et PACA dans le domaine des sciences du vivant. Cette logique s'est poursuivie en fusionnant en 2019 avec le pôle Cancer Bio Santé labellisé en 2005. Ainsi, l'objectif dans la mise en place de ces pôles étaient tout d'abord de cloisonner, de constituer un noyau d'acteurs et de compétences pour ensuite s'ouvrir aux autres filières.

La deuxième phase de 2009 à 2012 visait à consolider cet écosystème en mettant en œuvre un contrat de performance d'une durée de 3 à 5 ans à l'image des SRI-SI. En effet, chaque pôle s'engageait à mener des actions nécessaires à son développement sur la base d'objectifs stratégiques. Il s'agissait pour les pôles de se positionner dans leur environnement en tenant compte de toutes ses caractéristiques et ainsi déterminer des domaines et thématiques prioritaires (le FUI ne financera que les projets où le pôle est chef de file), des objectifs technologiques, des marchés et des objectifs propres au développement du pôle. Pour ce faire, les pôles développaient des projets structurants comme les plateformes d'innovation ; ils soutenaient le développement des entreprises

---

[773] Assemblée Nationale, Rapport d'information par la Commission des finances, de l'économie générale et du contrôle budgétaire en conclusion des travaux de la Mission d'évaluation et de contrôle sur les perspectives de pôles de compétitivité, présenté par MM. A. CLAEYS, JP. GORGES, P. LASBORDES, n°1930, 2009

[774] Conseil économique et social, Les pôles de compétitivité : faire converger performance et dynamique territorial, Avis sur le rapport présenté par A. Marcon, rapporteur au nom de la section des économies régionales et de l'aménagement du territoire, 16 juillet 2008

[775] *Ibid*

en incitant aux financements privés et favorisaient les synergies. Néanmoins, des structures complémentaires aux pôles ont été mises en place comme les grappes d'entreprises. Cette politique de grappe mise en place en 2009, succéda aux systèmes productifs locaux mis en place par la DATAR en 1999. Ce sont des regroupements d'entreprises généralement d'une même filière. Elles sont constituées en grande majorité de PME et de TPE et sont surtout centrées sur une offre de services proches du marché alors que les pôles visent l'amont du marché et à favoriser la R&D collaborative. La troisième période de 2013 à 2018 avait pour objectif de développer le rôle des pôles de compétitivité dans l'industrialisation des produits et ainsi transformer les projets de R&D en véritable produit conformément à la décision n°10 du Pacte national pour la croissance, la compétitivité et l'emploi qui a pour ambition pour les pôles d'être tournés davantage vers les débouchés économiques et l'emploi[776]. Cette phase a contribué au renforcement des relations entre les PME et les grands groupes et insista beaucoup sur l'accompagnement des PME[777]. Néanmoins, ces objectifs définis entrainent un manque de lisibilité avec les actions de grappes d'entreprises. En effet, ces grappes ont des missions se situant principalement sur l'ère économique. Ceci rejoint la nouvelle politique des pôles. Il y a alors un doublon des missions entre les pôles et les grappes.

Selon la Cour des comptes qui a procédé à une enquête en 2016 lors de la troisième phase de développement, les pôles de compétitivité présentent un bilan mitigé, notamment quant à la labellisation des projets de recherche. En parallèle, l'accompagnement des PME est assez saupoudré. Les dispositifs de soutien à l'innovation de par la recherche partenariale et sa valorisation se sont multipliés. Les pôles ont vu leur champ d'intervention s'élargir ce qui induit une déperdition des moyens. Il faudrait simplifier les soutiens à cette recherche et favoriser le rôle du pôle de compétitivité en passant « *d'usine à projets* » à celui « *d'usine à produits* »[778]. La problématique est surtout issue de la stratégie menée par le gouvernement qui n'est pas claire, ainsi l'organisation s'en ressent et l'ensemble des rapports effectuant des évaluations sur l'organisation de la valorisation de la recherche arrive au même constat. Il s'agit d'avoir une action plus claire en la matière et concentrer les moyens en fonction des objectifs recherchés et des organismes créés. Ainsi, pour les pôles de compétitivité, il faudrait concentrer « *les moyens de la politique industrielle sur les pôles qui y jouent un rôle stratégique* »[779]. Autrement dit, il s'agit d'une part, de mener une véritable action visant à favoriser les pôles dont l'action est essentielle en enlevant la labellisation aux pôles qui ne répondent pas aux exigences et dont les résultats sont considérés comme

---

[776] Pacte national pour la croissance, la compétitivité et l'emploi, Premier ministre, 2012

[777] Communication du 9 janvier 2013, sur les orientations de la 3ème phase des pôles de compétitivité

[778] *Ibid*

[779] Cour des comptes, enquête sur la politique des pôles de compétitivité, Référé S2016-2126 Recommandation n°2, 2016

insuffisants[780] afin d'éviter une déperdition des moyens dans un pôle ; il faut être vigilant quant à la viabilité du projet sur le marché. D'autre part, il faudrait simplifier les soutiens à la recherche partenariale. Quant au pôle Eurobiomed, son évaluation a toujours été positive puisqu'en 2012 il constituait l'un des pôles les plus performants et en 2018, il avait atteint 96% de ses objectifs de cette troisième phase[781].

Afin de répondre à ces critiques une phase 4 s'étalant de 2019 à 2022 a été mise en place afin de donner « *une nouvelle dynamique pour les pôles de compétitivité* »[782]. Cette phase a pour objectif d'améliorer la lisibilité du label « *pôle de compétitivité* » par la sélection des pôles sur la base d'objectifs clairement définis et des critères plus exigeants et de donner une dimension européenne aux pôles en leur confiant l'objectif de faire émerger davantage de projets collaboratifs européens dans le cadre des appels à projets d'Horizon 2020 puis d'Horizon Europe. Ce label permet plus de visibilité. Il s'agit de passer de « *l'usine à produits* » à « *l'usine à croissance* ». En ce sens, le pôle Eurobiomed vise à devenir le premier cluster européen dédié à l'accompagnement des PME de la HealthTech d'ici 2022.

Ainsi, l'évaluation des pôles de compétitivité est quelque peu partagée mais reste positive notamment pour la région Occitanie/Midi-Pyrénées. En effet, cet écosystème apporte de nombreux avantages pour les PME.

**B. Un écosystème favorable au développement industriel**

En région Occitanie/Pyrénées-Méditerranée, l'appartenance au pôle de compétitivité est clairement favorable au développement des PME (1) et participe avec la contribution également de l'échelon national, au rayonnement international de la PME et à plus large échelle, de la France (2).

*1. Les apports de l'appartenance au pôle de compétitivité*

Les pôles de compétitivité jouent un rôle fondamental dans la vie des PME. Il a pu être démontré que les PME ont plus de facilités à nouer des partenariats internationaux lorsqu'elles font partie d'un pôle de compétitivité[783]. De plus le pôle ayant pour principal objectif d'accompagner les PME

---

[780] Cour des comptes, Enquête Op. Cit. Recommandation n°5

[781] Site Web : Eurobiomed.org

[782] Site gouvernemental sur les pôles de compétitivité
Site Web : https://competitivite.gouv.fr/la-politique-des-poles/phases/2019-2022-879.html

[783] F. HOVAGUIMIAN, Les PME membres des pôles de compétitivité nouent plus de partenariats internationaux pour innover que les autres PME, Le 4 pages de la DGCIS, n°29, Septembre 2013

détient en principe, à l'image du Pôle Eurobiomed, un service d'accompagnement personnalisé à toutes les étapes du développement de l'entreprise innovante (CellComp). Les pôles de compétitivité constituent un atout majeur dans le développement des thérapies cellulaires car ils favorisent l'action des PME, le principal acteur de la chaine de la thérapie cellulaire. D'ailleurs, le nombre de PME est conséquent dans ces pôles[784]. En effet, ces pôles sont le gage de la proximité géographique. La taille des pôles de compétitivité est adaptée à l'échelle des affaires des PME. Les pôles constituent une facilité dans les déplacements, l'usage de la même langue et est le gage d'un cadre juridique et réglementaire commun.

De plus, dans le déploiement de leur feuille de route 3.0[785], les pôles de compétitivité doivent proposer une offre de services appuyant les entreprises dans la mise en œuvre de leur projet de R&D allant de l'amont jusqu'au prototype industriel en passant par l'accès à des plateformes technologiques et les étapes de sécurisation de leurs projets pour aller jusqu'à la commercialisation des innovations.

C'est ainsi que les plates-formes d'innovation sont mises en place afin de proposer aux acteurs des pôles et notamment les entreprises, des infrastructures et des équipements mutualisés de R&D et d'innovation destinés à offrir des services et des ressources[786]. Il s'agit de faciliter l'industrialisation des résultats de la R&D et de favoriser l'accès des PME à des infrastructures. Il a pu être constaté que l'appartenance à un pôle, en plus de créer des liens entre les mondes de la recherche et de l'économie, aurait une influence quant à la distribution des aides publiques (les programmes d'investissements d'avenir, les financements de BpiFrance, le Crédit Impôt Recherche)[787]. Les projets collaboratifs mis en place pour obtenir des financements produisent un effet d'expérience pour bénéficier d'autres aides directes[788] et seraient alors bénéfiques afin de déployer son activité. D'ailleurs, il a pu être étudié que la région Occitanie/Pyrénées-Méditerranée se focalisait sur les structures « *labellisées* » par l'Etat afin de consacrer des aides au fonctionnement. C'est devenu clairement un critère de sélection. Ce choix a évidemment des conséquences sur l'existence de clusters. Par exemple, en région Occitanie/Pyrénées-Méditerranée, l'association Bio Médical Alliance créée en 2009, regroupe 77 membres dans le secteur de la santé parmi lesquels des

---

[784] Les pôles de compétitivité, qui rassemblent les acteurs de l'innovation dans les territoires, comportent une proportion importante de jeunes entreprises, Le 4 pages de la DGE, n°67, Mars 2017

[785] Issue de la période de développement des pôles de compétitivité lancée par le Gouvernement le 9 janvier 2013 pour la période 2013-2018

[786] Les pôles de compétitivité, les plate-formes d'innovation FUI
Site Web : https://competitivite.gouv.fr/le-financement-des-projets/les-appels-a-projets-clotures/les-platesformes-d-innovation-fui-691.html

[787] Infra Section 2, Paragraphe 1, B

[788] H. BEN HASSINE, C. MATHIEU, Evaluation de la politique des pôles de compétitivité : la fin d'une malédiction ? France Stratégie, Février 2017

consultants, des entreprises et des laboratoires. Elle n'a pas souhaité répondre à l'appel à projet national concernant les grappes d'entreprises mais se retrouve depuis concurrencée par le pôle de compétitivité et les grappes d'entreprises notamment. Ce choix a des avantages et des inconvénients car si la structure n'est pas labellisée, elle risque de ne pas être viable. Néanmoins, ceci répond à la stratégie nationale visant à sélectionner les projets les plus pertinents, à focaliser les financements et à rendre plus lisible la filière. Ce choix contribue également à favoriser le rayonnement international de l'entreprise.

*2. Le rayonnement international des PME favorisé*

Afin de remplir cet objectif de rayonnement, il convient de faciliter les rencontres entre les acteurs. A ce titre, le pôle Eurobiomed propose des événements organisant des rencontres thématiques permettant de prendre connaissance des projets en cours et de développer son réseau. A cet égard, le pôle organise une rencontre sur les médicaments de thérapie innovante et plus particulièrement sur la thérapie génique et la thérapie cellulaire en 2021[789]. La création de moments d'interfaces et de lieux d'échange sont dans l'optique de créer, de transférer et de valoriser l'innovation. Si la logique est davantage approfondie, il peut être évoqué, à ce titre, le modèle du '*Stanford Byers Center for Biodesign*' aux Etats-Unis. Créé en 2001, cet établissement a mis en place des '*lifesciences Houses'* qui sont des communautés de découverte, de valorisation et de transfert de l'innovation regroupant incubateurs, financeurs, chercheurs, entrepreneurs et sociétés de transfert de l'innovation. Il a pour objectif d'offrir des formations et des subventions pour des projets de recherche translationnelle. Il renseigne les acteurs afin de concevoir des produits et d'assurer leur développement.

A l'échelle nationale, plusieurs initiatives ont été mises en place afin de participer au rayonnement international de la France. Par exemple, l'association French Healthcare a été lancée en 2017 dans le contexte d'une conférence « *la santé française, une excellence qui s'exporte* ». Il s'agit d'assurer plus de visibilité à la filière de la santé. En faisant partie de cette association, tous membres bénéficient du label French Healthcare. L'ensemble des entreprises réunies sous ce label bénéficient d'actions de communication afin d'assurer leur promotion. En parallèle, le CSF-ITS poursuivant les mêmes objectifs que le CSIS a contribué à la création des Clubs Santé ayant pour but de réunir les PME et les grandes entreprises dans une seule structure à l'étranger pour renforcer leur visibilité et pour développer des synergies entre les filières. Néanmoins, il n'existe encore aucune évaluation qui permettrait d' apprécier leur impact.

---

[789] Advanced therapy médicinal products, the latest about gene & cell therapies, 12 janvier 2021, Marseille https:// www.eurobiomed.org/evenements/evenement/advanced-therapy-medicinal-products-the-latest-aboutgene-cell-therapies/

Enfin, si les entreprises appartiennent à un pôle de compétitivité et si le pôle de compétitivité bénéficie d'une reconnaissance internationale, ses entreprises en bénéficient également. Dans ce cadre, s'il est un exemple à citer concernant le rayonnement international d'un cluster, ce serait sans hésitation le cluster américain Biocom implanté à Boston, à San Diego et à San Francisco. Dans ce cadre, à Boston, en 2008, le Gouverneur du Massachusetts a lancé la « *Massachusetts Lifesciences initiative* »[790]. Ce fut un investissement public d'un milliard de dollars sur dix ans ayant pour objectif de financer les infrastructures du domaine, mettre en place des initiatives spécifiques destinées à développer les start-ups par exemple, ou des actions pour les entreprises prenant la forme d'allègements fiscaux. Cette logique s'est poursuivie en 2017[791]. En parallèle, cet investissement est soutenu par la présence d'acteurs académiques, des acteurs hospitaliers, des financeurs, des entreprises, des accélérateurs et des incubateurs. Concernant les incubateurs, le MassChallenge a été créé en 2010 à Boston avec la volonté de faire de la santé un axe majeur de son activité. Il s'agit du plus grand incubateur de start-ups. Conscient de la force de ce cluster américain, Eurobiomed a conclu un partenariat avec ce cluster depuis 2014[792]. L'objectif était de jumeler les deux clusters ayant des caractéristiques similaires. En 2017, le pôle de compétitivité a poursuivi cette logique de rayonnement international avec un deuxième accord signé en 2017 avec le réseau des sciences de la vie japonais LINK-J[793].

De l'ensemble de ce paragraphe, il est démontré qu'un environnement performant en la matière, se traduit par un réseau d'acteurs exceptionnel et à une échelle pertinente dans l'objectif de créer un effet visible sur l'ensemble de la filière, au côté des politiques publiques puissantes établies sur le long terme. Avec cette organisation, la France a compris qu'il valait mieux avoir une vision globale de l'organisation de la chaine de la thérapie cellulaire plutôt qu'envisager des actions éparses susceptibles d'impacter une partie de la chaine de la thérapie cellulaire. En effet, un des objectifs du pôle de compétitivité est notamment de promouvoir un environnement global favorable à l'innovation et aux acteurs du pôle. Ceci passe notamment par l'incitation aux partenariats.

---

790 « FY10 House 1 Budget Recommendations: Policy Brief - Lifescience initiative », site Internet de l'État du Massachussetts

791 « Baker-Polito Administration Proposes Life Sciences Initiative - Invests up to $500 million over five years to bolster state's leadership in education, research and develop- ment, workforce training », Press release, site Internet de l'État du Massachussetts, consulté le 5 juillet 2020

792 Site Eurobiomed - Eurobiomed mène de nombreuses actions à destination de ses membres vers le Marché Nord-Américain
Site Web : https://www.eurobiomed.org/reseau/international/etats-unis/

793 *Ibid*

## PARAGRAPHE 2 : La mise en place de partenariats stratégiques

A la suite de la création d'un environnement favorisant les partenariats, la logique de connexion entre les acteurs de la chaine de la thérapie cellulaire a davantage été approfondie afin que les acteurs contractualisent leurs relations. Pour ce faire, des interfaces entre ces acteurs ont été mises en place (A) ayant pour finalité d'accompagner les acteurs dans leur développement en assurant la maturation de leurs projets et de conclure des partenariats stratégiques (B).

### A. La mise en place d'un accompagnement personnalisé des acteurs de la thérapie cellulaire

Les acteurs de la thérapie cellulaire peuvent bénéficier d'un accompagnement personnalisé dans le développement de leur produit. Cet accompagnement s'est tout d'abord traduit par la mise en place de structures éparses (1). Toutefois, ces structures ont connu une profonde transformation afin d'apporter plus de lisibilité (2).

#### *1. La création éparse de structures de valorisation des résultats de la recherche*

Conscient du besoin de synergie, le gouvernement a poussé la logique de connexion entre les acteurs intervenant dans le domaine de l'innovation.
Des dispositifs étaient en place dès 1980 mais de manière complètement éclatée et ils se sont avérés insuffisants, comme les Centres Régionaux de l'Innovation et du Transfert Technologique (CRITT) promus par le ministère chargé de la recherche en partenariat avec les collectivités territoriales. Leur action était très localisée et orientée vers le conseil aux entreprises plutôt que d'assurer la valorisation de leurs travaux de recherche. Les Services d'Activités Industrielles et Commerciales (SAIC) créés à la suite de la loi du 12 juillet 1999, visaient à organiser le processus de valorisation de la recherche dans les universités et leur organisation dépendait de chaque université. En 2005, la création des dispositifs mutualistes de transfert de technologies (DMTT) à partir d'un appel à projets du ministère chargé de l'enseignement supérieur et de la recherche et de l'ANR, constituait un essai pour remédier à la '*vallée de la mort'* en finançant la maturation de projets ayant vocation à être transférés au monde économique. La maturation désigne « *la phase de progression du niveau d'exploitabilité d'une technologie développée afin d'en permettre le transfert* »[794]. En effet, les projets de recherche doivent arriver à un certain niveau de maturité pour être valorisants pour les entreprises, sinon ces projets tombaient dans la '*vallée de la mort'*. En région Occitanie/Pyrénées-

[794] SENAT, Rapport d'information fait au nom de la commission des finances sur les sociétés d'accélération du transfert de technologie, par P. ADNOT, n°683, 2017

Méditerranée, (anciennement la région Midi-Pyrénées) il s'agissait de l'AVAMIP. Leur bilan fut très contrasté: 55% de la recherche universitaire n'était pas couverte par une DMTT[795]. Par la suite, des dispositifs spécifiques aux organismes de recherche ont été mis en place comme Inserm-Transfert en 2000. La création de la start-up a été clairement favorisée par le gouvernement français. En effet, dès la loi de 1999, l'Etat s'est assuré de la possibilité pour les chercheurs de développer des start-ups. L'Etat s'est assuré d'apporter un soutien face aux risques que ce développement comporte. Il s'agissait de promouvoir efficacement la maturation des projets des entreprises et leur transfert au monde économique. Afin de répondre à ces objectifs, les Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies (SATT) ont été mises en place à la suite du rapport d'Alain Juppé et Michel Rocard, Investir pour l'avenir, qui préconisait dans son Axe 1 de soutenir la recherche. Cet objectif devrait être accompli en « *professionnalisant la protection et la valorisation des résultats de la recherche publique par la constitution d'équipes de haut niveau, ainsi que le financement de la preuve de concept et de l'accélération du transfert de technologie dans les sociétés de valorisation des PRES, des fondations de coopération scientifique et des organismes de recherche nationaux.* » Lors du lancement du PIA par la loi n°2010-237 du 9 mars 2010 de finances rectificatives pour 2010, le gouvernement a suivi cette recommandation avec l'action « *Valorisation-Fonds national de valorisation* » du programme « *Pôles d'excellence* » de la mission « *Recherche et enseignement supérieur* », dotée d'un milliard d'euros et faisant l'objet de la convention du 29 juillet 2010 entre l'Etat et l'ANR. La région Occitanie/ Pyrénées-Méditerranée a bénéficié d'une SATT, Toulouse Tech Transfert, lors de la première vague sur 3. La convention avec l'ANR a été établie le 1er décembre 2011 et a comme principaux actionnaires l'université de Toulouse et le CNRS. La santé fait partie des thématiques prioritaires et couvre 110 laboratoires sur le territoire. En France, 14 SATT sont opérationnelles à l'heure actuelle. Selon la convention du 29 juillet 2010, les SATT ont « *vocation à regrouper l'ensemble des équipes de valorisation de sites universitaires et à mettre fin au morcellement des structures pour améliorer significativement l'efficacité du transfert de technologies et la valeur économique créée. Elles devront conduire à une plus forte professionnalisation de la valorisation de la recherche et renforcer les compétences. Elles auront une double mission : -une activité principale consacrée au financement des phases de maturation des inventions et de preuve de concept ; -une deuxième activité consacrée à la prestation de services de valorisation auprès des acteurs locaux de la recherche et développement (R&D) qui créent la valeur ajoutée scientifique et technologique.* » Ainsi, elles doivent promouvoir la valorisation des résultats des recherches insuffisamment développée.

[795] P.GORRY, Séminaire « Ressources technologies et innovation : dispositifs mutualités de transfert de technologies et de valorisation de la recherche, exemple et bilan, Ecole de Paris du management, 27 avril 2011

L'appel à projets de l'ANR précisait que « *la création de la SATT s'accompagne de la suppression des structures dont les missions lui ont été transférées (SAIC, incubateur, filiale de valorisation, association, ADER)* »[796]. Il s'agissait alors de favoriser la mise en place d'un guichet unique dans le domaine de la valorisation. D'après un rapport[797] cela constituerait un des principaux atouts des SATT.

*2. Un apport de lisibilité manqué*

L'objectif du guichet unique n'est pas réellement rempli car cette volonté n'a pas permis un regroupement des équipes de valorisation, d'autant plus qu'un maintien des dispositifs existants pouvait s'avérer indispensable, notamment le maintien de personnels dans le service de valorisation des établissements de recherche lorsqu'ils ont vocation à compléter l'action des SATT et à assurer une présence effective d'acteurs de la valorisation au plus près des laboratoires et des chercheurs.
Il faudrait améliorer la détection et la sélection des projets susceptibles d'être développés en étant plus proche des unités de recherche en assurant par exemple au moins un relai dans les unités de recherche. Cette personne ou ce groupe de personnes (par exemple une équipe) pourrait constituer un contact privilégié entre chaque structure de recherche et la SATT. Il s'agit de « *garantir une plus grande proximité avec les chercheurs* »[798] afin que ces structures soient plus efficaces. De plus, cette détection permettrait d'améliorer l'attractivité des projets académiques. En effet, dans le cas des projets académiques intégrant une phase clinique précoce, le coût de production de lots cliniques respectant les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) est souvent hors de portée car le règlement (CE) n° 1394/2007[799] sur les MTI pose de nombreuses exigences engendrant des coûts importants. De ce fait, une évaluation de la pertinence des projets et une concentration des financements ayant la plus forte valeur ajoutée ne peut que rendre plus intéressants ces projets sélectionnés[800].

---

[796] Appel à projets de l'ANR, édition de 2010 dans le cadre des investissements d'avenir - Fonds national de valorisation - SATT

[797] S.BERGER, les réformes dans l'écosystème industriel français, Rapport à Monsieur le Secrétaire d'Etat à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche, Monsieur le Ministre de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique, remis en 2016

[798] SENAT, Rapport d'information fait au nom de la commission des finances sur les sociétés d'accélération du transfert de technologie Op. Cit.

[799] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, Op. Cit

[800] Le G5 Santé, 20 propositions pour 2017, Faire de la France un grand pays des industries de santé, Rapport, 2017

Néanmoins, les SATT possèdent des modes d'organisation et de fonctionnement variés et surtout des compétences diverses limitant la réalisation de leurs principaux objectifs. Les SATT ont pour principale mission d'assurer la maturation de projets de recherche et la valorisation des résultats mais elles ont également la charge de gérer les contrats de recherche. En effet, durant leurs premières années d'existence, les SATT proposaient plusieurs prestations financées par leurs actionnaires ou d'autres entités afin d'inciter le recours aux SATT. Néanmoins, ces missions pourraient entrainer un saupoudrage de compétences. Il a d'ailleurs été reconnu comme « *préférable qu'elles développent prioritairement leur savoir faire et leur expertise dans leur coeur de métier* »[801] à savoir, être une société trait-d'union entre la recherche académique et le monde économique puisqu'elles ont pour mission de maximiser l'impact des résultats de la recherche académique et d'accélérer et de faciliter le transfert de technologies et de connaissances de la recherche publique vers les entreprises. Les SATT ont alors comme objectif de porter le risque financier[802] et technologique inhérent aux projets.

Egalement, d'autres structures ont été mises en place s'avérant plus spécialisées afin de favoriser la gestion des partenariats comme le Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé (CeNGEPS). Il a été créé en 2007 afin de renforcer l'attractivité de la France pour la recherche clinique industrielle et a été constitué en partenariat public-privé. Il représente une interface entre les établissements de santé, les investigateurs et les promoteurs d'essais cliniques industriels, les patients et les volontaires sains.

De plus, le réseau C.U.R.I.E fédère les professionnels de la valorisation, du transfert de technologie et de l'innovation issue de la recherche publique. Il assure une mission de promotion, de développement de la valorisation de la recherche publique, de savoir-faire et de compétences issues du secteur public vers le monde socio-économique.

Enfin, des sociétés d'investissement peuvent avoir les mêmes objectifs que les SATT. Par exemple, Erganeo est une société d'investissement française spécialisée dans les innovations de rupture à fort impact sociétal. Son objectif est d'accélérer et de simplifier les associations entre la Recherche et l'Industrie en finançant et en accompagnant les chercheurs entrepreneurs[803]. En 2020, Erganeo soutient la start-up Evora Biosciences en signant une licence exclusive pour le traitement de fistules digestives par thérapie cellulaire de nouvelle génération.

---

[801] SENAT, Rapport d'information fait au nom de la commission des finances sur les sociétés d'accélération du transfert de technologie, Op. Cit., page 85

[802] Des rapports ont souligné le besoin de financement de la maturation et de la preuve de concept à l'instar de l'OPECST en janvier 2012 sur l'innovation, l'IGF et à l'IGAENR sur la valorisation de la recherche en 2007

[803] ERGANEO, Erganeo signe une licence avec Evra Biosciences, pionnier des thérapies cellulaires de prochaine génération, 8 avril 2020

L'ensemble de ces structures permettent alors d'aider les sociétés de biotechnologie (qui ont leur propre vision du développement de la thérapie) à tenir compte de la vision des académiques afin de faciliter les liens entre les deux secteurs. Cette création de multiples interfaces constitue une véritable incitation à la création de partenariats entre le secteur public et le secteur privé mais également à l'intérieur du secteur privé.

**B. Le développement mutualisé des thérapies cellulaires**

Les sociétés de biotechnologies ne peuvent se fonder uniquement sur leur processus de recherches afin de pouvoir développer des thérapies. Ainsi, les grosses entreprises, le secteur académique et la petite industrie doivent s'allier et profiter des atouts des uns et des autres afin de pallier leurs faiblesses. Les partenariats exploitent les atouts des secteurs respectifs public et privé.
Ainsi, le secteur public contribue majoritairement à la recherche fondamentale et apporte quelques financements. Le secteur privé, quant à lui, est davantage présent dans la découverte de nouveaux médicaments, notamment la petite industrie au travers des PME. Le développement de nouveaux produits et l'apport de moyens financiers sont assurés par les grosses entreprises[804]. Les PME se retrouvent alors au centre du développement des thérapies. Ainsi, il s'agit de favoriser le développement de la société de biotechnologie grâce à la mutualisation des moyens ou l'obtention de financement. Ces contrats de partenariat peuvent être conclus soit très en amont des recherches (notamment lorsque la société est à l'origine de la solution thérapeutique), comme à un stade avancé afin de favoriser la mise sur le marché du produit. Il faut remarquer que lors du développement en amont de la thérapie, les partenariats entre le secteur académique et le secteur économique sont clairement favorisés (1). De plus, le partenariat entre les PME et les grosses entreprises présente une large palette d'objets permettant de répondre au mieux aux besoins des entreprises (2).

*1. La promotion du partenariat de la recherche vers le monde économique*

Les partenariats entre acteurs publics et acteurs privés semblent clairement valorisés par les pouvoirs publics car ils présentent des avantages pratiques surtout entre les chercheurs et le monde économique. En effet, ils permettent d'avoir accès à une expertise des chercheurs sur les problèmes rencontrés par les entreprises et d'avoir accès notamment aux plateformes technologiques des

[804] Voir Introduction générale, Section 2, Paragraphe 1, B

structures de recherche publique permettant d'effectuer des tests sur les produits. Ils apparaissent plus ciblés sur la recherche.

Ce contexte partenarial s'est institutionnalisé tout d'abord avec la création en 2006 du label Carnot ayant pour objet de développer la recherche partenariale entre les laboratoires publics et les PME ou les grands groupes. Les structures recevant ce label pour cinq ans, disposent d'un soutien financier de l'Agence nationale de la recherche (ANR) calculé en fonction du montant des contrats de recherche qui les unissent à leurs partenaires privés.

Plus récemment, les partenariats ont été promus et font actuellement l'objet d'une véritable priorité. Lors de la tenue du 7ème Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) de 2012, la priorité était donnée aux partenariats au travers du renforcement de la recherche partenariale, objet de la première mesure prise découlant de ce CSIS[805]. Lors de la tenue du 8ème CSIS en 2018, une union entre le public et le privé est au cœur des propositions faites, de la recherche jusqu'au développement des produits. Enfin, cette priorité donnée à la recherche partenariale vient compléter un ensemble de financement mis en place comme le CIR et également les PIA contribuant à la création de ces partenariats.

De plus, afin de rassurer les partenaires, certains Etats ont pu faciliter la gestion des partenariats. Dans ce cadre, il apparait que la confiance est une condition fondamentale pour l'accomplissement de toute coopération dans le temps. En effet, les contrats de partenariats ont la spécificité d'être un engagement de moyens et non de résultats car la recherche ne débouche pas nécessairement sur une solution utilisable. Ce contrat repose sur des risques et chaque contractant doit y trouver son compte. Puisque la confiance se gagne, il apparait fondamental dans un premier temps de promouvoir la réalisation de ces partenariats.

Au Royaume-Uni, les '*Lambert Toolkit*' sont un modèle d'échange de bonnes pratiques afin de faciliter les synergies. Par exemple, il est mis à disposition des modèles d'accord de collaboration de recherche ou des guides. L'objectif est d'aider les acteurs à mettre en place des projets de recherche collaboratifs. Il est dédié à faciliter la négociation entre les partenaires. A ce titre, l'Institut national de la propriété industrielle et l'Association des instituts Carnot ont réalisé le guide « *la recherche entre les PME-ETI et les laboratoires publics- Mode d'emploi* »[806]. Il y est décrit les différents aspects d'un contrat de R&D entre entreprises et laboratoire de recherche. Il évoque un ensemble de recommandations pour une contractualisation équilibrée. Il s'agit de faciliter l'environnement entourant le partenariat en levant les aspects pouvant nuire à la contractualisation.

---

[805] 7ème CSIS, 25 janvier 2012

[806] Site de l'INPI
https://www.inpi.fr/fr/guide-pratique-les-partenariats-de-recherche-entre-les-pme-eti-et-les-laboratoires-publicsmode-d

Enfin, il apparaît important de souligner l'action de certaines structures quant à la promotion du PPP.

A ce titre, l'institut Curie s'impose comme un acteur de référence. Comme quelques structures de recherche et/ou de soins, il s'est doté d'une Direction de la Valorisation et des Partenariats Industriels. L'objectif de cette Direction est de contribuer directement au rayonnement mais aussi au financement de l'Institut en mettant en place une stratégie de valorisation de ses structures de recherche et/ou de soins et de son savoir-faire en oncologie. En 2016, l'Institut Curie a souhaité donner une nouvelle impulsion à sa stratégie de valorisation de la recherche et du développement des partenariats avec les entreprises innovantes en oncologie. A ce titre, en 2017, un pôle start-up a été créé au sein de la direction de la valorisation et des partenariats industriels de l'Institut. Par exemple, ces partenariats peuvent prendre la forme de contractualisations avec des groupes industriels sur des essais cliniques très pointus, innovants et à forte valeur ajoutée (comme Shiva avec le laboratoire MSD, en immuno-oncologie) mais aussi de transferts de technologie liés à des innovations nées au sein de ses laboratoires.

A l'échelle nationale, le Leem, organisation professionnelle des entreprises du médicament basée en France, a créé l'Alliance pour la recherche des industries de santé (Ariis) ayant pour mission essentielle de favoriser les passerelles entre public et privé et d'encourager la synergie entre ces deux secteurs. En parallèle, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN) a vu le jour en 2009 et a été créée par des acteurs clés de la recherche française (Le CNRS, l'Inserm, l'Inria, l'Inra, le CEA, l'Institut Pasteur et la Conférence des Présidents d'Université). Cette Alliance marque la volonté du Gouvernement d'impulser une nouvelle organisation de la recherche française afin qu'elle soit davantage coordonnée et de favoriser le partenariat. Un des objectifs d'AVIESAN est de faciliter les contacts et la mise en œuvre de projets associant la recherche académique et le monde de l'entreprise[807]. Depuis sa création, plusieurs actions ont été mises en place afin de valoriser la recherche et la mise en œuvre de PPP. Par exemple, en 2009, AVIESAN s'est dotée d'un comité permanent de coordination de la valorisation (Covalliance) dont l'objectif est de favoriser et de faciliter les PPP.

A l'échelle européenne, « *la Fédération européenne des associations de l'industrie pharmaceutique (EFPIA) a agi comme chef de file en créant la plate-forme technologique européenne en matière de médicaments innovants au titre du sixième programme-cadre* »[808]. L'EFPIA recommandait « *l'orientation scientifique pour une initiative technologique conjointe en matière de médicament*s

[807] AVIESAN, Partenariats industriels : https://aviesan.fr/aviesan/accueil/menu-header/partenariats-industriels

[808] Règlement (CE) n°73/2008 du Conseil du 20 décembre 2007 portant création de l'entreprise commune pour la mise en œuvre de l'initiative technologique conjointe en matière de médicaments innovants, JOUE L 30 du 4 février 2008, Considérant 6

*innovants* »[809] suite à la présence de limites empêchant le bon déroulement du processus de mise au point des médicaments et visait à favoriser la coopération entre le secteur de la recherche et le monde industriel. Cette Initiative en matière de Médicaments Innovants (IMI) repose sur des partenariats public-privé. Elle a été mise en place pour un certain nombre de plateformes technologiques européennes et associe un investissement du secteur privé et un financement public national et/ou européen. L'entreprise commune pour l'IMI est un partenariat public-privé entre la Commission européenne et l'industrie européenne représentée par l'EFPIA et a été officiellement mise en place en 2008[810]. L'objectif de l'IMI est d'améliorer le processus de développement des médicaments en soutenant la coopération en R&D en améliorant la productivité entre les PME, l'industrie et les milieux universitaires. Les évaluations de l'IMI ont été plutôt positives et ont permis de remarquer que les coopérations entre les acteurs de la R&D en santé se sont renforcées. Par la suite, l'IMI 2 a été mise en place et devait couvrir la commercialisation des médicaments innovants[811]. Elle est alimentée d'un budget de 3,276 milliards d'euros pour 2014-2020.

Ainsi, le PPP est clairement valorisé et promu que ce soit à l'échelle locale, nationale ou européenne. Il apparait être davantage ciblé sur la recherche puisqu'il se contractualisera entre le secteur académique ou le secteur de la recherche et un, ou des, acteur(s) privé(s) industriel(s). Bien que la recherche sur les thérapies cellulaires ne soit pas l'œuvre uniquement du secteur public, il y contribue en majorité ; alors que les partenariats privés semblent davantage se concentrer sur le développement « pratique » de la thérapie cellulaire. Quant à ces partenariats privés, divers accords sont susceptibles de répondre aux besoins des PME.

*2. L'existence d'accords répondant aux besoins des sociétés de biotechnologies*

Concernant le type de partenariat, il peut être envisagé plusieurs accords en fonction des besoins et des moyens recherchés une fois que la société de biotechnologie est créée ou a bénéficié d'un transfert de l'innovation de la part du secteur académique.
Il peut s'agir d'un accord de recherche et développement assorti d'une option de licence notamment. Dans ce cadre, l'industriel finance les recherches effectuées par la société de biotechnologie (Biotechs) afin d'obtenir les droits sur les résultats obtenus. Ces accords s'avèrent

---

[809] *Ibid*

[810] Règlement (CE) n°73/2008 du Conseil du 20 décembre 2007 portant création de l'entreprise commune pour la mise en oeuvre de l'initiative technologique conjointe en matière de médicaments innovants, Op. Cit.

[811] European Commission, Innovative Medicines Initiative 2 : Europe's fast track to better medicines, Factsheet, 2014 Site Web : http://www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/Horizon2020/EC_factsheet_imi2.pdf

être bénéfiques pour les biotechs car ils constituent un moyen de financement de l'ensemble de la recherche. A ce titre, les étapes essentielles de la contractualisation se baseront sur les différentes étapes de développement conditionnant le versement du financement de l'industriel, l'encadrement de l'option de licence par l'industriel et les conditions de sortie du projet de l'industriel.

Ensuite, il peut s'agir de contrat plus ciblé sur la mutualisation des moyens. Il peut s'agir de contrats de co-développement dans lesquels les acteurs qui ont des moyens matériels mutualisent leurs ressources dans un objectif précis. Par exemple, ce sera un partenariat de recherche ou la création d'une entreprise commune afin de développer le produit à l'image des '*joint-venture*'[812]. Dans ce cadre, les éléments fondamentaux à cibler se situeront sur la répartition des droits sur les résultats.

De plus, il peut s'agir de partenariats davantage financiers. Ces contrats sont conclus avec des acteurs non industriels comme les associations dont l'objectif est de financer un projet de recherche d'une société de biotechnologie. En contrepartie, l'association finance le projet. A la suite du développement, l'association percevra des '*royalties*'[813] sur les ventes réalisées si le projet abouti.

Enfin, afin d'assurer la mise sur le marché du produit, le contrat de '*licence out*' est envisageable. La société de biotechnologie donne son produit en licence à un industriel et perçoit des redevances en contrepartie. Ce contrat peut être conclu afin de répondre au manque de ressources pour un stade avancé du développement du produit. Il s'agira alors d'une sous-licence en complément de la licence complémentaire entre la société de biotechnologie et le laboratoire de recherche.

Il apparait clairement que les connexions sont largement favorisées dans le cadre général du développement des innovations. Néanmoins, il a pu être démontré que « *Si la recherche partenariale s'est bien développée en France, il n'en est pas allé de même pour le transfert de technologie* »[814]. En effet, les partenariats font face à de nombreux enjeux et des limites certaines susceptibles d'entraver le développement des thérapies cellulaires.

## SECTION 2 : Les défis des acteurs du développement dans la gestion du partenariat

Les acteurs[815] font face à une double série d'enjeux limitant leurs actions dans le développement des thérapies cellulaires. Premièrement, ils sont exposés à des limites propres à la gestion du

---

[812] Cette expression désigne une entreprise qui correspond à la coopération d'au moins deux entreprises étant indépendantes

[813] Ce sont des redevances d'exploitation

[814] SENAT, Rapport d'information fait au nom de la commission des finances sur les sociétés d'accélération du transfert de technologie, Op. Cit., page 16

[815] ANNEXE 2 : Les développeurs de la thérapie cellulaire

partenariat (PARAGRAPHE 1). Deuxièmement, ils devront faire face à des enjeux spécifiques au développement de la thérapie cellulaire (PARAGRAPHE 2). En effet, ces enjeux contribuent à rendre la France moins attractive dans le développement de la thérapie cellulaire. De ce fait, elle attire moins les développeurs potentiels de thérapies cellulaires et surtout les investisseurs potentiels susceptibles de conclure des partenariats.

## PARAGRAPHE 1 : Les enjeux de la réussite du partenariat

Une enquête réalisée le 6 décembre 2018 proposée par France Biotech sur le transfert de technologies de la santé en France témoigne des enjeux entourant la conclusion du partenariat. Cette enquête a été réalisée auprès des entreprises innovantes en santé. Le profil des répondants lors de la phase des conditions d'exécution était composé largement en majorité de sociétés de biotechnologie thérapeutique (63,6%), le deuxième groupe était composé des sociétés de biotechnologie spécialisées dans le domaine diagnostique (16.7%) puis la medtech thérapeutique (15.2%) ; comportant entre 6-20 salariés (47%) et 0-5 (33,3%). Ces sociétés étaient en majorité au stade préclinique à 34,8% et au stade clinique à 31,8%. Les 3 difficultés les plus rencontrées concernent les délais administratifs (afin d'obtenir par exemple une autorisation) à 72,7% ce qui est très significatif, la copropriété à 37,9% puis les conditions financières à 28,8%. En effet, pour aboutir à la signature de l'accord de partenariat en moyenne il faut 17,5 mois[816]. La limite concernant les délais est propre à la gestion du partenariat mais également aux conditions de développement de la thérapie cellulaire et sera évoquée tout au long de la section. Dans ce paragraphe, seront alors principalement évoquées les limites rencontrées dans le cadre de la propriété intellectuelle (A) et la problématique du financement des entreprises (B).

### A. La détermination des droits d'exploitation

Ces droits d'exploitation font l'objet de deux principaux enjeux. En effet, le coût des droits d'exploitation sont déterminants afin de parvenir à un accord (1) et également le nombre de personnes titulaires du brevet s'est avéré être source de complexité afin de pouvoir gérer ce brevet et pouvoir le transférer si telle est la volonté des propriétaires du brevet (2).

---

816 France Biotech, Enquête sur le Transfert de Technologies de la santé en France, 6 décembre 2018
Site Web : http://www.france-biotech.fr/wp-content/uploads/
2018/12Enquete_Transfert_Technologies_Sante_France-Biotech.pdf

*1. La gestion du coût des droits d'exploitation*

Lorsqu'une molécule est découverte, un brevet est déposé sous certaines conditions auprès de l'Institut National de la Propriété Intellectuelle (INPI) afin de protéger cette découverte issue de la R&D et afin d'assurer au titulaire du brevet un retour sur investissement. Une fois le brevet obtenu, la protection concerne la fabrication, la détention, la vente et est valable 20 ans à compter du dépôt du brevet moyennant le paiement d'annuités. Il apparaît essentiel de protéger ces découvertes au bon moment surtout dans le domaine de la thérapie cellulaire car beaucoup de chercheurs travaillent sur ce sujet. Il ne faut pas non plus que le dépôt du brevet arrive trop tôt car les temps de développement sont longs et l'AMM intervient après plusieurs années de R&D. De plus, il est nécessaire d'avoir une période d'exclusivité en concordance. Afin de pallier cet enjeu, un titre spécial a été créé. Il s'agit du Certificat complémentaire de protection visant à prolonger les droits du propriétaire d'un brevet portant sur un produit pharmaceutique.

Lorsqu'ils font l'objet d'un transfert, ces droits d'exploitation se contractualisent par un accord au travers duquel une société obtient les droits pour l'exploitation d'un titre de propriété industrielle détenu par un organisme de recherche généralement. Le contrat peut être conclu directement avec l'organisme de recherche mais cela passe en principe par l'organisme de valorisation (la SATT par exemple). C'est un contrat de '*licence in*'. Il est en général conclu à un stade en amont du développement de la société voire avant sa création par l'organisme de recherche ; ou sinon il peut s'agir d'un contrat de licence entre la société de biotechnologie et un industriel qui possédera une période de jouissance définie. Selon les clauses, le partenaire pourra développer, améliorer, fabriquer, commercialiser le produit. L'intérêt du chercheur est qu'il n'investit pas dans les infrastructures nécessaires. Cet accord peut également prendre la forme de cession de brevet, de valorisation de savoir-faire par des licences de savoir-faire ou de contrat de collaboration.

Dans tous les cas, cette licence a un coût. Afin de jouer sur ce coût, il faut agir sur l'environnement entourant ce domaine. Premièrement, il convient d'agir sur la durée d'évaluation des projets et le temps de négociation. En effet, il a été constaté que l'évaluation des projets par les industriels relève d'un processus lourd et coûteux pouvant durer de 6 à 12 mois[817]. Mais ce temps de négociation impacte négativement la valeur du projet car l'arrivée potentiel sur le marché de la thérapie est retardée. Un projet qui ne trouve pas d'acquéreur entraine des coûts pour l'équipe de recherche et pour l'industriel le temps de l'évaluation, alors qu'une évaluation plus rapide aboutit à un prix de transfert moins coûteux.

[817] Le G5 Santé, 20 propositions pour 2017, Faire de la France un grand pays des industries de santé, Op. Cit., p. 43

Deuxièmement, la définition du périmètre de la licence a également une incidence sur le coût des droits d'exploitation. En ce sens, le Centre de recherche et d'application des cellules souches à pluripotence induite (CiRA) dirigé par Shinya Yamanaka au Japon a mis en place une stratégie intéressante de propriété intellectuelle susceptible d'influer sur la manière dont les résultats des travaux de recherche seront utilisés. Il ne s'agit pas de garder le monopole de la découverte et de conférer en exclusivité les droits à une entreprise. Il s'agit de veiller à ce que la technologie des cellules iPS soit le plus accessible possible de sorte que d'autres « *chercheurs puissent l'améliorer dans le cadre de contrats de licences non exclusives d'exploitation de brevets* »[818]. Il s'agit d'en garder la maitrise afin d'éviter que d'autres s'emparent de la découverte. L'objectif en santé n'est pas de découvrir de véritables innovations prometteuses susceptibles d'améliorer la vie des patients, les mettre sous cloche et ne permettre leur exploitation qu'à la condition du règlement d'un droit de licence astronomique. Dans ce cas, seules quelques entreprises pourraient avoir accès à l'innovation. Néanmoins, c'est ce qu'il se passe actuellement et ceci a des conséquences. En effet, les droits de licence élevés entrainent une hausse des prix des nouveaux traitements[819] ce qui empêche un réel accès aux patients. Ces droits entravent alors nécessairement la recherche en plus de l'accès. Il faudrait des « *droits de licence d'un montant raisonnable et approprié* »[820].

En parallèle, la gestion des brevets est également compromise lorsqu'il existe plusieurs titulaires.

*2. La gestion des brevets présentant plusieurs titulaires*

De nombreux brevets en France sont l'objet de plusieurs titulaires dont au moins un établissement public. Afin d'améliorer le système de recherche, les ressources sont souvent mises en commun entre établissements. A ce titre, 90% des unités du CNRS sont dans ce cadre[821]. Alors, la gestion des droits de propriété intellectuelle est très complexe. Il fallait, à cet égard, faciliter l'exploitation économique des résultats de recherche et également les coopérations public-privé. Suite à l'adoption de l'ordonnance n° 2014-135 modifiant la partie législative du code de la recherche, « *Afin de simplifier et d'accélérer le transfert d'un titre de propriété intellectuelle (...), en cas de copropriété publique constatée au dépôt de l'invention, un mandataire unique chargé de la gestion, de l'exploitation et de la négociation du titre est désigné par les déposants avant sa publication*

[818] OMPI Magazine, Les brevets au service d'un meilleur accès à une technologie cellulaire de pointe, 2015

[819] Partie 2, Titre 2, Chapitre 1

[820] OMPI Magazine, Les brevets au service d'un meilleur accès à une technologie cellulaire de pointe, 2015

[821] R. MILCHIOR, Qui sera le mandataire unique ? Revue Propriété Industrielle, n°3, Lexis Nexis, Mars 2020

»[822]. Le recours à ce mandataire prévu était encadré par le décret n° 2014-1518[823] et était prévu par l'article L 533-1 du Code de la recherche qui a été modifié par la loi relative à la croissance et à la transformation des entreprises (PACTE) de 2019[824]. Auparavant, ce mandataire unique était désigné pour chaque dépôt de demande de brevet prioritaire[825].

Désormais il doit être désigné par unité de recherche. Lorsque plusieurs unités de recherche sont impliquées, le mandataire unique sera celui de l'unité « *dont les inventeurs ou auteurs ont la contribution la plus importante* »[826]. Lorsque les contributions sont égales, le mandataire unique sera celui ayant notifié en premier aux autres mandataires des autres unités sa volonté de protéger et valoriser le résultat des recherches. Les délais pour recourir à la désignation de ce mandataire sont réduits à un mois[827]. Les compétences du mandataire ne se concentrent plus uniquement sur les inventions mais également à toutes « *connaissances techniques, logiciels, bases de données protégeantes par le code de la propriété intellectuelle ou savoir-faire protégés* »[828]. Il est de plus chargé de prendre les décisions relatives à la vie du brevet. Il peut agir du dépôt de la demande jusqu'à l'exploitation, la négociation et la signature des licences, y compris les cessions[829] alors qu'auparavant les pouvoirs de cession notamment n'étaient pas de son ressort[830].

Ainsi, l'enjeu que représente la propriété intellectuelle issue de la thérapie peut réellement contribuer à rendre son développement lent ; les financements de l'entreprise devant développer la thérapie représentent également un enjeu à surmonter.

---

[822] Ordonnance n° 2014-135 du 17 février 2014 modifiant la partie législative du code de la recherche, JORF n° 0041 du 18 février 2014, article 2

[823] Décret n° 2014-1518 du 16 décembre 2014 relatif au mode de désignation et aux missions du mandataire prévu à l'article L. 533-1 du code de la recherche, JORF n° 0292 du 18 décembre 2014

[824] Décret n° 2020-24 du 13 janvier 2020 relatif à la gestion de la copropriété des résultats de recherche, au mode de désignation et aux missions du mandataire unique prévu à l'article L. 533-1 du code de la recherche, JORF n° 0012 du 15 janvier 2020

[825] Décret n° 2014-1518 Op. Cit., Article 1

[826] Décret n° 2020-24 du 13 janvier 2020, Op. Cit. Article 2

[827] Décret n° 2020-24 du 13 janvier 2020, Op. Cit. Article 2 et article 3

[828] Article L533-1-V du Code de la recherche

[829] Décret n°2020-24 du 13 janvier 2020, Op. Cit. Article 8

[830] Décret n° 2014-1518 Op. Cit., Article 2

**B. L'inadéquation des financements publics susceptibles d'intéresser la thérapie cellulaire**

Développer une thérapie cellulaire entraine des coûts conséquents et les start-ups ne bénéficient certainement pas des moyens pour pouvoir développer la thérapie cellulaire. C'est pourquoi, les transferts des droits d'exploitation ont été prévus dans ce cadre et sont très souvent mis en place bien qu'ils soient sources de longues négociations. Néanmoins, dans ce cadre les start-ups sont dans un cercle vicieux car pour pouvoir conclure des partenariats afin de développer les thérapies, l'entreprise doit être viable sinon les potentiels partenaires ne seront pas intéressés. De plus, les start-ups doivent se développer afin de contribuer au développement des thérapies. Toutefois, il faut souligner que le soutien financier des pouvoirs publics dans ce cadre est premièrement illisible (1) et deuxièmement il s'avère être éphémère (2). Les entreprises doivent alors trouver de nouvelles méthodes de financement.

*1. Les financements mis en place par les pouvoirs publics : une source de complexité pour les développeurs de thérapie cellulaire*

L'Etat a établi, en traduction des stratégies mentionnées dans le précédent chapitre, des politiques de soutien pouvant se décliner aux différentes étapes du processus de développement des innovations en santé. Ces financements peuvent résulter de stratégies multi-ministérielles, interministérielles ou être plus spécifiques à l'innovation. Ainsi, il est clairement proposé un '*millefeuille*' de financements.

Premièrement, des financements sont mis en place résultant des stratégies multiministérielles.
Bien que les thérapies cellulaires (et même la recherche biomédicale) ne figurent pas en tant qu'axe prioritaire de financement[831], les recherches sur les cellules bénéficient du financement de projets nationaux généraux établi par le MESRI et le MSS.
Ainsi, afin de répondre aux objectifs du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, l'Agence nationale de la recherche (ANR) a été créée en 2005 et placée sous sa tutelle. L'ANR est l'agence de financement de la recherche sur projets pour les opérateurs publics en coopération entre eux ou avec des entreprises. Elle suit une feuille de route pour remplir les objectifs du ministère. L'ANR est principalement concernée pour mettre en œuvre la stratégie nationale de recherche de par sa mission première consacrée au financement et à la promotion de la

[831] Institut Montaigne, Innovation en santé : soignons nos talents, Rapport, 2018

recherche publique[832]. Elle met en œuvre la programmation arrêtée par le ministère de la recherche en établissant son plan d'action chaque année, décrivant les actions et les appels à projets proposés afin de donner une visibilité générale de son offre de financement. Le plan d'action 2020 se décompose en quatre parties étant toutes susceptibles d'intéresser des projets de financement de recherche concernant la thérapie cellulaire.

La composante « *Recherche et innovation* » est portée par l'Appel à projets générique. Cet Appel à Projets générique doit « *permettre aux chercheurs des différents champs scientifiques d'accéder, en complément des financements récurrents qui leur sont alloués, à des cofinancements sur un grand nombre de thématiques de recherche, finalisées ou non, dans un cadre disciplinaire autant qu'interdisciplinaire* »[833]. Des priorités de recherche ont été identifiées dans ce cadre parmi lesquelles l'Intelligence artificielle, la Recherche translationnelle sur les maladies rares. L'innovation biomédicale[834] intégrant la thérapie cellulaire et la thérapie génique n'a pas été classée en tant que priorité. Dans ce cadre, à la suite d'une recherche sur le site de l'ANR, il faut souligner qu'entre 2016 et 2019, il y eut 64 projets financés portant sur les thérapies cellulaires[835].

---

[832] Article 2, Décret n°2006-963 du 1er aout 2006 portant organisation et fonctionnement de l'Agence nationale de la recherche, modifié par décret n°2014-365 du 24 mars 2014 : « Dans le cadre de la stratégie nationale de recherche définie par le Gouvernement, l'Agence nationale de la recherche a pour missions :

1° De financer et de promouvoir le développement des recherches fondamentales et finalisées, l'innovation technique et le transfert de technologie ainsi que le partenariat entre le secteur public et le secteur privé ;

2° De mettre en œuvre la programmation arrêtée par le ministre chargé de la recherche qui recueille l'avis des ministres exerçant la tutelle d'organismes de recherche ou d'établissements publics d'enseignement supérieur ;

3° De gérer de grands programmes d'investissement de l'Etat dans le champ de l'enseignement supérieur et de la recherche, et de suivre leur mise en œuvre ;

4° De renforcer les coopérations scientifiques aux plans européen et international, en articulant sa programmation avec les initiatives européennes et internationales ;

5° D'analyser l'évolution de l'offre de recherche et de mesurer l'impact des financements alloués par l'agence sur la production scientifique nationale. Dans le cadre des orientations stratégiques proposées conjointement par les organismes de recherche et les établissements publics d'enseignement supérieur, l'agence élabore son plan d'action annuel présenté à sa tutelle pour approbation. Elle rend compte de ses missions au ministre chargé de la recherche et aux ministres intéressés au travers d'un rapport annuel d'exécution de son plan d'action qui est présenté au Conseil stratégique de la recherche.

[833] ANR, Plan d'action 2020, 2019

[834] ANR, Plan d'action 2020 : Cet axe de recherche couvre l'étude et la validation de nouvelles cibles thérapeutiques, la conception et le développement de produits thérapeutiques chimiques ou biologiques (y compris vaccins, thérapie cellulaire et médecine régénérative, thérapie génique, nanomédecine), les nouveaux formats de biomédicaments optimisés pour les procédés de production, les modèles animaux et les organoïdes pertinents pour l'évaluation biologique et/ou préclinique de produits d'intérêt thérapeutique, les modalités de prévention vaccinale, les outils et produits de diagnostic et de prévention, les biomarqueurs. p. 26

[835] Site de l'ANR - Projets financés et impact - Rechercher un projet financé https://anr.fr/fr/projets-finances-et-impact/projets-finances/?q=Thérapie%20cellulaire&tx_solr%5Bfilter%5D%5B0%5D=type%253Atx_anrprojects_domain_model_fundedproject&tx_solr%5Bfilter%5D%5B1%5D=dateinterval%253A201701-201912&tx_solr%5Bfilter%5D%5B2%5D=year%253A2019

Les actions spécifiques hors AAPG visent à soutenir un besoin urgent de recherches et sont concentrées sur des objectifs précis de recherche comme stimuler le transfert des résultats de la recherche publique vers le monde économique à la lumière des objectifs poursuivis par le MESRI.

La composante « Construction de l'Espace européen de la recherche et attractivité internationale de la France » a pour objectif de favoriser le rayonnement et l'attractivité de la recherche nationale et de l'Espace européen de la recherche et complète a ce titre les actions menées dans le cadre du programme Horizon 2020.

La composante « Impact *économique de la recherche et compétitivité* » visent à stimuler les partenariats avec les entreprises et le transfert des résultats de la recherche vers le monde économique.

Ainsi, ce plan s'adresse à toutes les communautés scientifiques et à tous les acteurs publics ou privés impliqués dans la recherche y compris les petites et moyennes entreprises (PME) et les très petites entreprises. Tous les types de recherche (recherche fondamentale, recherche industrielle et développement expérimental) sont concernés. L'Agence vise à soutenir la recherche française sur l'ensemble des « *degrés de maturité technologique* »[836], à soutenir la recherche fondamentale, à encourager les partenariats entre scientifiques académiques et à favoriser les coopérations européennes et internationales.

Enfin, l'ANR présente d'autres possibilités de financements en établissant des partenariats avec d'autres financeurs comme la DGOS ou la Fondation Médéric Alzheimer.

Ainsi concernant le MESRI, la recherche sur les thérapies cellulaires peut concerner l'ensemble de la palette des programmes de recherche proposés.

En parallèle, le MSS développe également des programmes de recherche pouvant soutenir favorablement le développement des thérapies cellulaires. Plusieurs programmes pouvant concerner les thérapies cellulaires sont financés. Ils couvrent le champ de la recherche clinique, translationnelle, médico-économique, la performance du système de soins, infirmière et paramédicale. Deux programmes sont à visée directement thérapeutique et nous intéressent permettant l'accès à des innovations médicales. Il s'agit d'une part, du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) de la Direction Générale de l'Offre de soins (DGOS). Il comporte trois appels à projets visant le PHRC national, le PHRC national en cancérologie, et le PHRC interrégional. D'autre part, il s'agit du programme de recherche translationnelle. Il comprend deux appels à projets, le programme de recherche translationnelle en santé et le programme de recherche translationnelle en cancérologie. Un autre programme permet l'accès aux innovations organisationnelles, il s'agit du programme de recherche médico-économique chargé d'évaluer

[836] Site de l'ANR : https://anr.fr/fr/lanr-et-la-recherche/missions/

l'efficience des technologies de santé étant proposé par l'ANR et la DGOS. Les ministères essaient d'établir un lien entre les projets puisque le programme de recherche translationnelle en santé est lancé par la DGOS et l'ANR et propose de financer les « *études se situant en aval des projets exploratoires des laboratoires de recherche et en amont des projets cliniques soutenus par le Programme de recherche clinique (PHRC) de la DGOS.* »[837]

Enfin, il peut s'agir de programmes issus d'Institut rattaché à ce ministère organisant leurs propres appels, comme l'INCa qui est très actif dans le domaine des thérapies innovantes, ou encore l'ANSM. Les associations à l'image de l'AFM sont également très présentes et prennent davantage de place. Enfin, l'échelon européen agit également au travers du Fonds européen de développement régional ce qui complexifie davantage ce paysage de la recherche.

Ainsi, il n'y a pas réellement de vision d'ensemble pour financer les recherches concernant les thérapies cellulaires, d'autant plus que les biotechnologies ne figurent pas en tant que priorité de financement. De plus, ce domaine manque clairement de moyens alors qu'un effort budgétaire est indispensable et est d'ailleurs rappelé par l'OPECST dans son évaluation de la stratégie nationale de recherche en 2017[838].

Deuxièmement, traduisant une volonté de stratégies interministérielles et afin de donner plus d'envergure à l'action cloisonnée des ministères, en 2010, les Programmes d'Investissements d'Avenir (PIA) ont été mis en place avec un pilotage interministériel[839]. Les mesures issues du PIA soutiennent plusieurs filières. Cinq secteurs sont définis comme prioritaires dont « *enseignement et formation », la « Recherche », les « Filières industrielles et PME », le « Développement durable », le « Numérique »*[840]. Ces secteurs sont déclinés en axes. La santé et les biotechnologies font partie des axes stratégiques identifiés par l'Etat pour investir dans les Programmes d'Investissement d'Avenir depuis 2010 mais dispose de nettement moins de moyens financiers. En effet, le premier volet du PIA établi en 2010 a concentré majoritairement ses moyens sur les priorités « Industrie et PME » en allouant 6,7 milliards d'Euros, et « *Enseignement supérieur et recherche* » en allouant 6,2 milliards d'Euros, alors que le volet « *Santé et biotechnologies* » disposait d'un fonds de 1,1 milliards d'Euros[841]. Un constat commun aux trois PIA ayant été mis en oeuvre jusqu'à aujourd'hui,

---

[837] AARG 2020 v1.4, 9 septembre 2019, page 25

[838] OPECST, L'évaluation de la stratégie nationale de recherche « France Europe 2020 », 2017

[839] Trois PIA issus respectivement de la loi de finances rectificative de mars 2010 et de la loi de finances initiale pour 2014, et dans le cadre de la loi de finances pour 2017 ont été mis en place

[840] Site Web: https://www.gouvernement.fr/le-programme-d-investissements-d-avenir

[841] Comité de surveillance des investissements d'avenir, Evaluation du premier volet du programme d'investissements d'avenir (PIA, 2009-2019), Le programme d'investissements d'avenir, un outil à préserver, une ambition à refonder, Novembre 2019, p.10

ce sont les besoins pérennes de financement. En effet, le PIA a amélioré les capacités de recherche et a structuré cet écosystème en fondant les Labex et les Idex par exemple et renforce le potentiel de la valorisation au travers des SATT, des IRT, mais les projets financés soulèvent l'enjeu des modalités de leur prolongation. En effet, dans le cadre de la création des IHU qui ont permis d'assurer un continuum entre activité de recherche, la valorisation industrielle et le développement de traitements cliniques. Enfin, le soutien apporté dans le cadre de ces PIA a permis de développer une plateforme nationale pour la médecine régénératrice basée sur les cellules mésenchymateuses, ECELLFrance, ainsi qu'une infrastructure nationale d'ingénierie des cellules souches pluripotentes, INGESTEM. Toutefois, des besoins pérennes de financement ont manqué[842]. Les actions en « *Santé et biotechnologies* » ont pu présenter des limites et « *sont davantage caractérisées par la réunion d'un nombre plus important de sous actions dotées de cibles, d'objectifs, de procédures spécifiques, qui renvoie à la difficulté intrinsèque de fixer un cap clair à l'intervention publique* »[843].

L'Etat présente cette particularité de multiplier les dispositifs de financement sans véritablement les coordonner ensemble ou alors sans supprimer ceux apparaissant inefficaces.

Troisièmement, l'Etat a mis en place des dispositifs plus spécifiques de soutien à l'innovation pour les entreprises qui mériteraient de mieux être coordonnés avec les PIA. Ces dispositifs de soutien à l'innovation ont été multipliés par deux entre 2000 et 2014[844] et entrainent un effort moindre du PIA. En effet, le PIA représente « *moins de 15% de l'effort public de soutien à l'innovation de projets transformants et stratégiques* »[845]. Les moyens sont alors clairement saupoudrés. Cette augmentation a été constatée afin de soutenir plus précisément et spécifiquement le développement d'innovation. Elle est la conséquence de la persistance de la logique sectorielle qui a pu être constatée ci-dessus mais est également la conséquence de la création de nouveaux programmes et de nouveaux opérateurs.

Dans le cadre de ces dispositifs spécifiques, l'Etat participe au développement des entreprises en accordant des prêts, en intervenant sous forme de subventions ou en produisant des incitations fiscales[846]. Concrètement, premièrement, concernant les incitations fiscales, il en est une assez

---

[842] Comité de surveillance des investissements d'avenir, Evaluation du premier volet du programme d'investissements d'avenir (PIA, 2009-2019), Le programme d'investissements d'avenir, un outil à préserver, une ambition à refonder, Novembre 2019, page 14

[843] Comité de surveillance des investissements d'avenir, Le programme d'investissements d'avenir, un outil à préserver, une ambition à refonder, Synthèse et récapitulatif des recommandations, 2019, p 25

[844] CNEPI, Quinze ans de politiques d'innovation en France, janvier 2016

[845] Comité de surveillance des investissements d'avenir, Le programme d'investissements d'avenir, un outil à préserver, une ambition à refonder, Op. Cit. p.25

[846] CNEPI, Quinze ans de politiques d'innovation en France, Op. Cit.

importante. Il s'agit du Crédit Impôt Recherche (CIR) créé en 1983 à la suite de la faiblesse de la recherche privée en France. Réformé à plusieurs reprises depuis 2000, le CIR constitue le principal dispositif visant à soutenir l'effort de recherche et développement des entreprises. Régulièrement évalué, il a prouvé son efficacité. D'ailleurs d'autres Etats membres de l'Union européenne ont mis en place un dispositif de crédit d'impôt analogue néanmoins adapté aux règles fiscales propres à chacun. L'Allemagne est sur la voie d'une instauration d'un CIR. Néanmoins, le CIR présente des faiblesses administratives liées à la lenteur du remboursement des dépenses éligibles, l'absence de visibilité sur la date d'encaissement et le manque de clarté quant aux dépenses éligibles[847]. Il est notamment accompagné du Crédit Impôt Innovation (CII) créé en 2013. Deuxièmement, l'entreprise peut bénéficier de prêts avec le Préfinancement CIR établi en 2014. Troisièmement, l'entreprise peut obtenir des subventions via le Fonds Unique Interministériel (FUI), via des concours lancés comme le I-Lab, le CIFRE, les IRT, le Labcom. Une simplification de ce système apparait alors indispensable.

Une meilleure lisibilité de cet environnement incitatif financier en faveur des entreprises est en cours, puisqu'en 2012, la structure Bpifrance a été créée. Cet établissement est une banque publique d'investissement visant à financer et développer les entreprises. Il a permis de fusionner en une seule banque publique d'investissement d'anciennes structures parmi lesquelles Oséo, le fonds stratégique d'investissement et CDC Entreprise. Néanmoins, l'Etat continue de multiplier les sources de financement comme la création du Fonds pour l'innovation et l'industrie créé en janvier 2018 destiné à financer les innovations de rupture. Cette action complexifie davantage le paysage des financements et a d'ailleurs été critiquée par la Cour des comptes. Dans son rapport de 2018 sur le budget de l'Etat, ce fonds est décrit comme « *une mécanique budgétaire complexe et injustifiée* »[848]. Ce fonds conduit « *à une dispersion du soutien public à l'innovation* ».

De plus, un apport de clarté dans les dénominations des aides est à apporter. Les aides à l'innovation et à la recherche sont les plus nombreuses. Néanmoins, la dénomination de l'aide porte à confusion. A titre d'illustration, lancé en 2004, le Statut Jeune Entreprise Innovante (JEI) est une exonération de charges pour les entreprises de moins de 8 ans qui effectuent des activités de recherche et développement. L'aide s'adresse aux entreprises innovantes mais ce sont les dépenses de R&D qui sont prises en compte. Or les dépenses en innovation et en R&D ne représentent pas la même chose. Dans la démarche de R&D, le chemin est incertain, la solution envisagée ne s'appuie que sur des hypothèses et la démarche va permettre de valider ces hypothèses. En parallèle,

[847] France Biotech, panorama 2019

[848] Cour des comptes, Le budget de l'Etat en 2018 - Résultats et gestion, mai 2019

l'entreprise peut acquérir un savoir-faire via une entité publique. Dans ce cadre, il s'agira d'un transfert de technologie. L'innovation vient après les activités de recherche et développement. L'activité d'innovation entre dans le cadre d'une étude de marché. Le produit innovant a pour but d'être commercialisé. Le critère pris en compte sera les produits existants sur le marché.

Au côté de cette simplification, il y a un fort besoin de pérennité de ces financements. Il faudrait plus de long terme et miser de ce fait, sur des financements pluriannuels.

*2. Des soutiens financiers éphémères*

La France a créé en 2016 le même nombre de start-ups que la côte Est des Etats-Unis et le nombre de créations de jeunes pousses françaises a augmenté de 20% par an depuis 2006, tous secteurs confondus[849]. Ce soutien est alors efficace au début de la vie de l'entreprise. En effet, afin de se développer à un stade précoce, les sociétés ont la possibilité de recourir à un incubateur, un accélérateur ou une pépinière d'entreprises. Ces structures permettent aux jeunes entreprises de bénéficier de ressources matérielles et de structures mutualisées afin de mener à bien leurs projets. Néanmoins, 62% des entreprises interrogées sur un total de 168 entreprises ne sont actuellement pas hébergées par ce type d'établissement[850]. De plus, les start-ups disposent d'un large panel d'aides publiques comme le CIR, d'avantages fiscaux comme le CII, de subventions à l'image de la Bourse French Tech de la Banque publique d'investissement, de prêts comme le participatif de développement innovation de Bpifrance et également de crédits. Les aides sont nombreuses, bien qu'elles soient limitées à 200 000€ sur trois années fiscales, sauf pour le CIR, le CII, les exonérations du statut JEI et les aides à l'innovation de Bpifrance. Néanmoins, plus la start-up va se développer, plus la liste d'aides proposées se rétrécit.

De plus, peu de PME arrivent à se développer et à atteindre le stade d'ETI. En effet, dans le cadre d'une étude afin de déterminer l'âge des sociétés intervenant dans le secteur des biotechnologies, il s'est avéré que 44% des sociétés interrogées avaient entre 0 et 5 ans, 24% entre 6 et 9 ans, et 32% ont au moins 10 ans[851]. En effet, « *les soutiens financiers des pouvoirs publics ou les dispositifs incitatifs s'arrêtent en cours de route, sans aller jusqu'au stade où les entreprises, notamment les PME, peuvent faire appel à ces autres ressources* »[852]. Plusieurs rapports sont assez démonstratifs

[849] Etude PRAMEX International - Banque populaire, Les start-up françaises : championnes à l'international, juin 2017

[850] France Biotech, Panorama France Healthtech, 17ème édition, 2019, p16.

[851] France Biotech, Panorama Healthtech, 2019, Op. Cit. p.14

[852] C. BIRRAUX, JY LE DEAUT, L'innovation à l'épreuve des peurs et des risques, au nom de l'OPECST, n°286, déposé le 24 janvier 2012

sur l'accompagnement dont bénéficient les entreprises dans la durée afin de se développer. « *Il existe un problème structurel en ce qui concerne le capital-risque late stage et le capital-développement. Les investisseurs français sont incapables d'investir à hauteur de dizaines voire de centaines de millions d'euros comme le font par exemple les fonds américains. Cette situation entrave le développement des entreprises au-delà de la phase initiale d'innovation et donc la transformation des PME en ETI.* »[853] Dans un deuxième rapport, ce constat est rappelé et il est précisé que les « *startups françaises rencontrent des difficultés pour financer leur croissance* »[854] et en particulier le capital-risque '*late stage*'. Lors de la création de la start-up et jusqu'à l'amorçage correspondant au premier apport en capital de l'entreprise, l'entreprise est assez soutenue. Néanmoins, quand intervient l'étape du démarrage c'est-à-dire, lorsque la start-up se développe pour atteindre la phase de croissance, les aides s'amenuisent. Le capital-risque intervient lors de la phase de démarrage (early-stage) et la croissance (late-stage). C'est pourquoi, le principal enjeu à surmonter dans le développement des thérapies cellulaires est le passage de la recherche à la pratique clinique. D'ailleurs, cette étape est souvent nommée comme étant la '*vallée de la mort'* et correspond à la phase d'amorçage et aux phases de développement. Cette problématique du financement constitue une des raisons principales de cette appellation. De plus, les thérapies cellulaires figurent encore parmi les recherches dont les résultats demeurent incertains. De ce fait, les projets autour des thérapies cellulaires manquent d'attractivité aux yeux du secteur privé et notamment des industriels. Ce domaine est dans un cercle vicieux puisqu'il faudrait que les sociétés développant des produits de thérapie cellulaire soient arrivées à un stade assez avancé afin de gagner la confiance des industriels qui disposent de moyens suffisants pour développer industriellement les thérapies.

Mais pour ce faire, les sociétés ont également besoin de moyens.

L'Institut Montaigne propose des solutions à cette problématique et pose l'exemple de MedinCell[855]. Créée en 2012, cette entreprise a autofinancé sa recherche et développement sans recourir à des investisseurs institutionnels. Pour ce faire, elle s'est basée sur des partenariats avec des acteurs de l'industrie pharmaceutique et tous les salariés sont actionnaires de la société bien que le cadre réglementaire n'est pas incitatif quant à l'actionnariat salarié dans les PME et les ETI.

Egalement, actuellement, il peut être remarqué une autre forme de financement qui prend de plus en plus d'intérêt : le crowdfunding[856]. Ceci est valable tout au long du développement de la start-up.

---

[853] Institut Montaigne, Santé : faire le parti de l'innovation, Rapport, 2013

[854] Institut Montaigne, Innovation en santé : soignons nos talents, Rapport, 2018

[855] Institut Montaigne, Op. Cit, Entretien avec C. DOUAT, président du directoire

[856] Il s'agit d'une pratique financière. Des porteurs de projets (associations, entreprises ou particuliers) font appel à la participation du public afin de financer leurs programmes ou leurs idées.

C'est un financement participatif qui comporte plusieurs atouts. Premièrement, il apporte une multitude de possibilités de financement en pouvant faire participer des individus. Ensuite, en faisant participer divers acteurs dans ce financement, la société génère un intérêt pour ce qu'elle fait et améliore sa visibilité. C'est sur ce financement que Bilhi Genetics a misé. Les chercheurs étudient des solutions pour la santé dans les laboratoires publics financés par le gouvernement.

Depuis 2008, la plateforme d'investissement (Crowdinvesting) WiSEED[857] propose aux investisseurs particuliers et professionnels d'investir dans des entreprises développant des solutions pour la santé publique. A ce titre, cette plateforme permet à chacun d'investir directement dans des start-ups sélectionnées afin de les aider à croitre et également dans des PME, et des ETI, en échange de royalties ou de parts au capital. Ce concept est tout particulièrement intéressant afin d'assurer le développement des études précliniques, c'est-à-dire, lorsqu'il s'agit d'apporter la preuve de concept du produit, l'entreprise est en phase d'amorçage. Ce financement participatif apparait être favorisé dans le cadre du partenariat profitant de la notoriété du partenaire.

En parallèle, il existe une série d'investisseurs susceptibles d'aider la start-up à franchir ce cap de la preuve de concept. Il s'agit notamment des '*Business Angels*'. Ce sont des personnes physiques prenant part dans les start-ups. En échange de capital, ils ont un siège au conseil d'administration. Ces *Business Angels* sont très présents dans les sociétés de biotechnologies.

A la différence des investisseurs des '*crowdinvesting*', les *Business Angels* accompagnent véritablement les start-ups et les rencontrent. Les montants investis sont nettement plus importants.

Une autre solution envisageable est la cession de la société pouvant intervenir lorsque la société de biotechnologie est à un stade avancé mais pas encore au stade de développement. Néanmoins, cette possibilité constitue généralement une « fuite » des pépites françaises vers l'étranger.

Conscient de cette problématique, le gouvernement dans son dernier contrat stratégique de filière industries et technologies de santé (CSF-ITS), s'est concentré sur l'accompagnement des PME[858]. Il a prévu les modalités de mise en place d'un accélérateur dédié à l'accompagnement des PME du secteur des industries de santé participant à l'un des projets structurant thématique du contrat de filière. Pour ce faire, afin de mener à bien cette action, le 8ème CSIS tenu en juillet 2018, propose de développer des financements publics et privés spécifiques aux différents stades de maturité en fonction du projet de l'entreprise en santé. De plus, l'actuel CSF-ITS de 2019, prévoit de soutenir le programme « *Destination ETI Santé* » de l'association Pacte PME afin de favoriser le passage de PME à l'ETI[859]. Cette association en partenariat avec le Leem et Sanofi a mis en place ce

---

[857] https://www.wiseed.com/fr/investir/sante

[858] CSF Santé, Projet structurant n°6, Action 3, 2019

[859] https://www.conseil-national-industrie.gouv.fr/files_cni/files/csf/sante/contrat-de-la-filiere-sante-signefev-2019.pdf (page 46)

programme entre 2018 et 2019 afin de développer les compétences stratégiques et managériales des PME. Ce programme s'appuie sur la mobilisation de seize partenaires industriels, associatifs et financiers dont le pôle de compétitivité Eurobiomed, afin d'accompagner les entreprises dans leur croissance et leur donner les clés de la réussite[860]. De plus, l'association vise à faciliter le rapprochement entre les grands groupes et les PME.

Enfin, le gouvernement a considérablement investi ces dernières années dans les étapes problématiques du développement de ces sociétés. A ce titre, les acteurs privés et Bpifrance ont lancé le fond capital-risque Innobio II, dédié au financement des sociétés des sciences de la vie. Ce fonds vise à investir dans des sociétés proches ou en début de développement clinique fournissant des produits et services innovants comme des produits biopharmaceutiques, des plateformes de technologies, les approches technologiques innovantes valorisant le potentiel dans les thérapies innovantes, tant qu'elles ont une visée thérapeutique[861]. Le fonds FABS dans le cadre du PIA, sera complémentaire à ce fonds de capital-risque. Cette aide est très récente et ne permet pas d'avoir un recul suffisant afin d'évaluer son impact sur la problématique du financement des sociétés de biotechnologie. Enfin, cette problématique a donné lieu à l'édition d'un rapport demandé par le ministre de l'Economie et des Finances, B. Le Maire, afin de proposer des solutions visant à accélérer le financement des entreprises. L'auteur de ce rapport a estimé que le secteur manquait de nombreux fonds '*Late Stage*' et qu'il représentait un besoin de 20 milliards d'Euros[862].

De ce fait, les problématiques rencontrées par l'enquête mentionnée ci-dessus apparaissent actuellement justifiées. A celles-ci s'ajoutent des enjeux quant à la réalisation de l'objet du partenariat, à savoir assurer la progression de la recherche portant sur la thérapie cellulaire ou même produire la thérapie.

## PARAGRAPHE 2 : Favoriser la recherche et la production des thérapies cellulaires

Des initiatives ont pu être mises en place visant à susciter l'intérêt pour développer les thérapies cellulaires comme la création d'un environnement incitatif réglementaire, à l'échelle européenne, pour le développement des médicaments orphelins ou à usage pédiatrique, ou à l'échelle française,

---

860 CSF ITS, Projet structurant n°6, Action 2, 2019

861 8ème CSIS, 2018

Sont également visés les dispositifs médicaux, les produits de diagnostic et des outils e-santé ayant un lien avec les médicaments et leur prescription

862 P. TIBI (avec la collaboration de P. ENGLEBERT), Financer la quatrième révolution industrielle, Rapport au Ministre de l'Economie et des Finances, juillet 2019

il s'agit par exemple de la mise en place du CIR. Au-delà de cet aspect incitatif, il s'agit de véritablement favoriser le développement pratique des thérapies cellulaires. Dans le cadre du 8ème Conseil stratégique des industries de Santé (CSIS), le premier ministre a annoncé dans la mesure phare n° 10 « *Favoriser le développement d'une filière de médicaments de thérapie innovante* », et dans la mesure phase n°11, qu'il souhaite « *créer un pôle d'excellence mondial en France dans le domaine des biotechnologies* »[863]. Le développement de tout médicament se fait essentiellement en 4 phases visant la recherche, la production, l'autorisation de mise sur le marché et l'accès au patient. Dans ce paragraphe, il s'agira de se concentrer sur les possibilités d'amélioration de la gestion de la recherche et de la production des thérapies cellulaires car les autres étapes font l'objet d'autres chapitres[864]. Premièrement, après avoir découvert une molécule susceptible de répondre favorablement à une pathologie, les chercheurs devant réaliser des essais sur l'Homme, font face à de nombreux obstacles les empêchant de tenir des délais respectables (A). De plus, en France, la production de thérapies cellulaires à l'échelle industrielle se trouve limitée car beaucoup de sociétés de biotechnologies se font racheter par des entreprises étrangères, comme il a pu l'être démontré ci-dessus mais également suite aux limites des outils de production industriels actuels (B).

**A. Une gestion attractive de la recherche clinique**

Actuellement, les pouvoirs publics ont pu se concentrer sur l'amélioration de la chaine de la thérapie cellulaire car ils étaient conscients qu'un développement efficace des MTI en France permettrait d'accroitre leur attractivité, ce qui est essentiel afin de favoriser leur logique recherchée de compétitivité. Pour ce faire, il apparait primordial de favoriser la gestion de la recherche clinique en France car cette étape de recherche s'avère très fastidieuse en France et est un sérieux frein au manque d'attractivité de la France afin d'attirer les investisseurs. L'oncologie est un domaine important pour l'attractivité de la France. En effet, la France participe à 19% des essais initiés dans le monde en oncologie et 45% des essais industriels initiés sur le territoire pour cette pathologie[865]. Ce domaine est suivi par les maladies rares, où la France réalise 14% des essais[866]. Ceci s'explique par le soutien des pouvoirs publics qui ont mené une stratégie forte dans ces domaines[867]. La réalisation des essais cliniques fait l'objet de nombreux obstacles parmi lesquels les procédures

*863* 8ème CSIS, juillet 2018

864 L'autorisation de mise sur le marché est analysée dans Partie 1, Titre 2, Chapitre 2
L'accès des patients aux thérapies cellulaires est appréhendé dans Partie 2, Titre 2, Chapitre 2

865 Leem, 9ème enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique », 2018

866 *Ibid*

867 Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 2, Paragraphe 2, A

d'autorisation des essais cliniques[868]. Elles sont pointées du doigt et sont considérées comme la principale cause faisant perdre l'attractivité de la France pour la recherche clinique. En parallèle, les coûts financiers élevés, les difficultés de recrutement, la complexité administrative et réglementaire viennent complexifier leur réalisation. La survenue de scandales sanitaires, à l'image de l'essai clinique de Rennes n'a pas arrangé leur réalisation[869]. La charge administrative découlant de la gestion de l'essai est de plus en plus conséquente, les protocoles se sont complexifiés, 65% des essais ont été étendus atteignant une durée de 7,5 ans en moyenne entre le début de l'essai et la mise sur le marché du produit[870]. Dans cet environnement, il apparaît intéressant d'analyser deux enjeux reconnus par le Leem[871] afin d'améliorer l'attractivité de la France dans la recherche clinique. Il s'agit, premièrement, du recrutement des patients (1). En effet, cet enjeu est particulièrement intéressant car ce recrutement engendre des coûts importants et peut s'avérer très long. Deuxièmement, l'utilisation des données de santé en recherche est de plus en plus soutenue et s'avère être un atout afin de favoriser la gestion de l'essai clinique (2).

*1. Améliorer le recrutement des patients par l'utilisation de l'Intelligence Artificielle*

La réalisation des essais cliniques constitue une étape cruciale dans le développement des thérapies cellulaires car ils sont obligatoires afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Ils correspondent le plus souvent à la première administration du médicament chez l'Homme. La participation des patients est une condition indispensable pour que les essais cliniques soient réalisés. Leur réalisation doit être efficace. Néanmoins, le Leem a publié une étude réalisée par MabDesign[872] sur les MTI en France. Dans cette étude, il est remarqué que le nombre d'essais cliniques en France, en thérapies génique et cellulaire sont essentiellement en phase I/II pour 48% des essais cliniques et moitié moins en phase II pour 24%. Quant à la phase III ils ne représentent que 11% de la totalité des essais cliniques[873]. Ils font face à de nombreux enjeux et le recrutement

---

[868] Ces procédures font l'objet d'un autre chapitre dans lequel il apparaissait plus opportun de les développer, en ce qu'elles sont garantes de la sécurité du patient : Partie 2, Titre 2, Chapitre 2, Section 1, Paragraphe 1, A

[869] En janvier 2016, un essai Clinique mené à Rennes par le centre de recherche Biotrial pour le compte du laboration Bial a été interrompu suite au decès d'un participant volontaire. Ces essais cliniques visaient à effectuer une première expérimentation chez l'Homme d'une nouvelle molécule dont les indications potentielles n'étaient pas clairement définies.

[870] Biopharmaceutical Industry-Sponsored Clinical Trials: Impact on State Economies, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), 2015

[871] Leem, 9ème enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique », Op. Cit.

[872] Association regroupant les acteurs de la filière des immunothérapies

[873] MABDESIGN, La France et les Médicaments de Thérapie Innovante, Données issues de GlobalData, mai 2019, Etude,

devient de plus en plus complexe[874]. 80% des essais nécessitent un report d'au moins un mois et plus de 30% des patients recrutés abandonnent avant la fin de l'essai[875]. De plus, le recrutement devient difficile car peu de patients souhaitent y participer. Afin de faciliter les essais, il est important de réformer les processus de gestion des essais mais aussi d'adapter les protocoles. Pour ce faire, « *les industriels choisissent de s'outiller de solutions numériques souvent portées par des acteurs de petite ou moyenne taille* »[876]. Les technologies du numérique peuvent accélérer le recrutement des patients. En effet, l'Intelligence Artificielle (IA) peut identifier des candidats potentiels dans des bases de données. Afin d'accélérer le recrutement, les laboratoires misent sur les bases de données référençant les centres investigateurs ou les potentiels volontaires. Des start-ups se positionnent sur la constitution de ces bases de données. Par exemple, Inato qui collabore avec Ipsen. La Start-up BePatient développe des solutions pour l'accompagnement des patients lors d'hospitalisations dans le cadre d'essais cliniques, elle travaille également sur le sujet du recrutement. Une fois les patients identifiés, des algorithmes peuvent stimuler l'adhésion en analysant les raisons d'acceptation ou de refus. En effet, une adhésion faible et une mauvaise analyse compromettent la qualité des résultats et les industriels sont à la recherche de solutions d'engagement du patient[877]. Les objets connectés permettent de collecter de l'information médicale en continu et en temps réel réduisant les déclarations et la charge administrative. Les ressources nécessaires à l'analyse de la donnée sont recueillies de manière plus productive.

Dans ce cadre, il est également intéressant de souligner l'action de l'association Seintinelles[878]. Celle-ci construit une base de patients pour les études. Elle a été créée pour mettre en relation des chercheurs et des médecins avec des patients pour des projets de recherche en oncologie. L'association a construit une base d'environ 28000 personnes dont près de 8000 patients ou anciens patients. Après la validation par un comité scientifique, les projets soumis par les chercheurs sont communiqués à la base. Pour le moment il s'agit de projets de recherche en sciences humaines et sociales[879].

Il s'agit également d'adapter les essais cliniques aux besoins des patients notamment, ce qui permettrait d'éviter de nombreux échecs dans les essais cliniques et également les risques comme en a témoigné l'accident mortel de Rennes en janvier 2016.

---

[874] Site Web : http://www.pharmafile.com/news/511225/clinical-trials-and-their-patients-rising-costs-and-how-stem-loss

[875] PIPAME, Industrie du Futur : enjeux et perspectives pour la filière industries et technologies de santé, Rapport, 2019

[876] *Ibid*

[877] *Ibid*

[878] Site Web : https://www.seintinelles.com

[879] A. DUREUIL, Essais cliniques : améliorer le recrutement des patients avec les outils numériques, dossier finances et acteurs publics, mind health, n°52, 2019

De plus, afin d'accélérer la recherche, les dossiers médicaux de patients sont une source précieuse d'informations cliniques. Dans ce cadre, l'Institut Curie a signé un partenariat dans le traitement automatique des données médicales en cancérologie avec la start-up Owkin. C'est une start-up de logiciels et de services spécialisée dans l'intelligence artificielle, dans le but d'accélérer la recherche en cancérologie. Ce partenariat a permis à l'Institut Curie de valoriser le potentiel des données accumulé depuis plus de 15 ans. Il s'agit d' « *extraire de la connaissance, prédire l'évolution pour mieux soigner et faire avancer la recherche* »[880]. En 2018, l'institut Curie s'est impliqué dans le consortium Substra. Il vise à construire une infrastructure pour l'IA tout en respectant la confidentialité des données. A ce titre, le Leem a préconisé de réformer la recherche observationnelle, d'améliorer l'utilisation des données générées tout le long du parcours de soins afin d'améliorer le parcours de recherche[881].

L'utilisation des données de santé tend ainsi à se démocratiser en recherche.

*2. Les enjeux de l'utilisation des données de santé*

Dans ce contexte et à la suite du rapport Villani[882], le Président de la République a annoncé que la santé est un des secteurs prioritaires pour le développement de l'IA. La ministre des Solidarités et de la Santé, a lancé une mission ayant pour objectif la création d'un Health Data Hub en 2019 car actuellement l'utilisation des données de santé reste difficile en France. Ce Hub a pour mission « *d'élargir les bases de données actuelles et de permettre aux utilisateurs d'exploiter les données de manière plus efficace tout en préservant leur caractère anonyme et protégé* » Une des mesures du CSIS est de « *structurer l'écosystème des données de santé en France en créant le Health Data Hub* »[883]. Regroupées dans le Système National des Données de Santé (SNDS), la France possède de nombreuses données de santé détenues par les établissements, les cohortes et les registres. L'objectif est de « *démultiplier l'utilisation de ces données et les chainer* » à des fins de recherche et d'innovation. Cette structure, le '*Health Data Hub*' a été officiellement créée et les textes relatifs à sa création ont été publiés le 30 novembre 2019. Au début de l'année 2020, la plateforme technologique est ouverte aux projets et un premier catalogue de bases de données est mis à disposition des chercheurs, des associations de patients et citoyens, des institutions, des start-ups et

---

[880] Institut Curie, L'Institue Curie et OWKIN scellent un accord pour l'analyse de dossiers cliniques basée sur l'intelligence artificielle », Communiqué de presse, 2017

[881] LEEM, 9ème enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique », Op. Cit.

[882] C. VILLANI, Donner un sens à l'intelligence artificielle, pour une stratégie nationale et européenne, Mission confiée par le Premier Ministre E.PHILIPPE, Mission parlementaire du 8 septembre 2017 au 8 mars 2018, 2018

[883] 8ème CSIS, mesure phase n°9, 2018



Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

des différentes parties prenantes du secteur de la santé. Cette plateforme ne peut conserver que des données non nominatives. La mise en place d'une procédure légale, rapide et simple d'accès aux données de santé doit cependant être mise en place.

L'utilisation accrue des données de santé entraine de nouveaux enjeux en termes de confidentialité notamment à mettre en adéquation avec la réglementation actuelle afin de pouvoir utiliser et réutiliser ces données de santé. Le 27 avril 2016, l'Union européenne a adopté le règlement général sur la protection des données (RGPD) en vigueur depuis le 25 mai 2018 afin d'offrir un cadre juridique unique aux professionnels. Le RGPD s'applique si le responsable du traitement[884] ou le sous-traitant[885] est basé dans l'UE. Toutes les études réalisées par des instituts, entreprises européens et / ou sur des citoyens européens seront soumises au RGPD, à l'exception des données totalement anonymisées. Dans ce cadre, afin d'aider à la bonne compréhension et application de ce règlement, la Commission nationale de l'informatique et des libertés[886] (CNIL) a mis à disposition des entreprises plusieurs instruments et a rédigé en association avec Bpifrance un guide pratique afin d'accompagner les PME[887].

De plus, un enjeu est représenté par la nécessité de protéger le consentement. Aujourd'hui lorsqu'un établissement détient les données d'un patient avec son consentement, celles-ci sont utilisées dans un cadre précis. La législation impose de demander à nouveau au patient son consentement si le médecin souhaite les exploiter en vue d'un autre projet. Cette approche est une limite au big data qui nécessite une mise à disposition des données. Or cette mise à disposition hors du cadre prévu n'est pas permis sauf anonymisation. La *blockchain* représente tout son intérêt dans ce cadre. C'est une technologie qui « *en répartissant une information sur un très grand nombre de machines, permet de tracer des décisions ou des usages autour des données* »[888]. En d'autres termes, elle permet de suivre le consentement et de suivre les usages des données. La *blockchain* se matérialise par un logiciel libre qui enregistre l'ensemble des opérations effectuées sur un réseau. Les membres du réseau peuvent soit être de simples utilisateurs en réalisant des opérations ou sinon s'assurer de

---

[884] Le responsable du traitement collecte les données

[885] Le sous-traitant traite les données pour le responsable du traitement

[886] Commission instituée par la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, JORF du 7 janvier 1978 ; loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, JORF n° 182 du 7 août 2004
La CNIL assure une veille et contrôle les usages informatiques afin qu'ils demeurent en conformité avec la réglementation.

[887] Bpifrance, CNIL, Guide pratique de sensibilisation au RGPD pour les petites et moyennes entreprises, 2018

[888] Leem, Santé 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé, Partie 2 : les vecteurs d'innovation, L'intelligence artificielle, Rapport, 2019

la validité des informations transmises et veiller au bon fonctionnement du réseau. Cette technologie suscite de l'intérêt dans l'industrie de la santé pour sécuriser le partage d'informations sensibles comme c'est le cas dans ce cadre. Afin de garantir l'inviolabilité et la traçabilité des données, la *blockchain* permet de constituer une base solide. Elle garantit l'authenticité et la traçabilité du consentement en temps réel. La *blockchain* permet une véritable participation active du patient car le patient est informé à chaque changement de protocole.

L'évolution de l'essai peut prendre la forme dans ce cadre de '*smart contract*'. Si le consentement du patient est enregistré et vérifié par un type de signature numérique unique alors le patient peut être inclus dans l'essai[889]. De plus, la confidentialité des patients est préservée[890]. Chaque résultat peut être enregistré sur une *blockchain* privée gérée par des régulateurs ou des organismes de recherche. Si le promoteur souhaite que les données soient confidentielles, les informations peuvent être chiffrées. Il sera nécessaire de prendre en compte les enjeux que représente l'utilisation de l'IA comme les questions de responsabilité dans le cas où le robot dysfonctionne et même en terme d'accès. En effet, il est « *impératif que les progrès attendus des technologies d'intelligence économiques artificielle, big data et robotique profitent à tous et n'accentuent pas des fractures sociales ou socio-culturelles. Notre société, par son organisation démocratique et républicaine, doit particulièrement veiller à ce que les progrès qui pourraient être issus de ces technologies, dans le dépistage, la connaissance des maladies et des risques de leur survenue, n'altèrent pas notre modèle solidaire de protection sociale, mais contribuent à réduire les inégalités et les risques d'exclusion*. »[891]

Toutefois, afin de pouvoir réaliser les différentes phases de la recherche et notamment la phase III de la recherche clinique, il faut pouvoir produire des lots conséquents de thérapie.

Or, cette production fait également l'objet actuellement de limites.

### B. La production industrielle des thérapies cellulaires visant à l'indépendance de la France

Le développement des thérapies cellulaires fait face aussi à un enjeu concernant leur fabrication à l'échelle industrielle. Alors que la production des cellules souches visant à traiter des maladies fut

---

[889] M. BENCHOUFI, P. RAVAUD, Blockchain technology for improving clinical research quality, Trials, 2017 ; M. BENCHOUFI, R. PORCHER, P. RAVAUD, Blockchain protocols in clinical trials : transparency and traceability of consent, F1000Research, 2017

[890] A. PETRE, N. HAI, Opportunités et enjeux de la technologie blockchain dans le secteur de la santé, Médecine/ sciences, 2018

[891] Ordre des médecins, Médecins et patients dans le monde des data, des algorithmes, et de l'intelligence artificielle, 2018

abordée dans les laboratoires de recherche, elle vise depuis quelques années à être reprise par l'industrie pharmaceutique afin de développer industriellement des MTI de qualité, homogènes, reproductibles, en quantité suffisante et possédant un coût raisonnable[892]. La bioproduction est un axe du nouveau contrat stratégique de filière établi en février 2019[893]. De plus, en juillet 2018 le 8ème CSIS a défini la filière des MTI en France comme prioritaire en termes de développement, d'industrialisation et de production[894], surtout que très peu d'établissements peuvent actuellement fabriquer industriellement des cellules souches en France. L'enjeu de la production de thérapies cellulaires sera de parvenir à produire les lots cliniques afin de réaliser les essais cliniques mais également les lots commerciaux. A ce titre, la production industrielle de thérapies cellulaires représente plusieurs enjeux (1), auxquels il convient de trouver une réponse adéquate visant à favoriser l'indépendance de la France dans la production de ces thérapies (2).

*1. Les défis de la production industrielle des thérapies cellulaires*

Les MTI sont des médicaments très contrôlés et leur conception est restreinte à des structures pouvant assurer ces contraintes réglementaires[895]. Pour rappel, les MTI et MTI-PP peuvent être fabriqués par un établissement pharmaceutique ou établissement autorisé par l'ANSM ; également les préparations de thérapie cellulaire doivent être autorisées par l'ANSM. De plus, suite à la publication par la Commission européenne du guide des bonnes pratiques de fabrication spécifique aux MTI et d'une nouvelle version de l'annexe 2 relative à la fabrication des substances actives biologiques et des médicaments à usage humain, le directeur général de l'ANSM a pris une décision le 6 mai 2019 afin d'introduire les dispositions européennes dans une nouvelle partie du guide visant à présenter les « *bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments de thérapie innovante* »[896]. La fabrication des MTI ayant reçu une AMM et des MTI faisant l'objet d'essais cliniques ou des MTI expérimentaux (utilisés comme référence dans un essai clinique) doit respecter ce guide. Les MTI-PP doivent être fabriqués selon « *des normes de qualité équivalentes à la fabrication des*

[892] R. ARDAILLOU, B. JARRY, JF. STOLTZ, Le passage à l'échelle industrielle de la production de cellules souches à usage thérapeutique Bulletin Académie Nationale de Médecine, 2017

[893] CSF ITSanté, 2019

[894] 8ème CSIS, axe 3 « Mobiliser les filières pour l'avenir », 2018

[895] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante, Op. Cit.

[896] Décision du 6 mai 2019 modifiant la décision du 29 décembre 2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments, In ANSM, Guide des bonnes pratiques de fabrication

*médicaments de thérapie innovante* »[897] ; alors que les préparations de thérapies cellulaires doivent se conformer aux bonnes pratiques tissus-cellules[898].

En plus de ces conditions, la fabrication industrielle des MTI nécessite de disposer de bio-réacteurs assurant une production de masse et de maitriser les techniques de préparation du produit visant à assurer son homogénéité et la reproductibilité de la cellule, standardiser les matières premières servant à la préparation des milieux de culture, obtenir un brevet ou la liberté d'exploitation garantissant l'antériorité des procédés de production ou alors préserver le secret dans les protocoles de fabrication, maitriser le coût de fabrication et développer des procédés industriels conformes à la réglementation européenne[899].

Une fois la préparation des cellules décrite et approuvée par les autorités réglementaires, les méthodes de fabrication ne doivent plus faire l'objet d'aucune modification.

La définition du cadre des bonnes pratiques de fabrication suppose la standardisation des matières premières utilisées. Ces matières premières doivent être de qualité reproductible sur la durée. De plus, ces techniques doivent être validées par les autorités compétentes. Enfin, la réglementation en vigueur implique de produire des lots suffisamment importants afin de respecter l'ensemble des caractéristiques cliniques exigées[900].

En parallèle, la fabrication de ces produits nécessite un matériel particulier.

Le défi majeur est la reproductibilité des lots de MTI produits en grand volume de qualité et à des coûts compatibles avec le marché. Le modèle de développement dépend du produit, de la complexité de la fabrication du produit et de la stabilité du produit fini. Ainsi, le développement d'Holoclar® devait faire face à une forte complexité autant pour gérer la stabilité de la matière première, que le produit fini et que sa production. Alors que pour fabriquer le produit Zalmoxis®, les fabricants font face aux mêmes défis de complexité qu'Holoclar® mais les cellules de départ peuvent être cryoconservées ce qui permet une logistique plus judicieuse dans le temps et l'espace[901].

---

[897] ANSM, Guide des bonnes pratiques de fabrication, Partie IV, p.159

[898] Partie, 1, Titre 2, Chapitre 2

[899] R. ARDAILLOU, B. JARRY, JF. STOLTZ, Le passage à l'échelle industrielle de la production de cellules souches à usage thérapeutique, Op. Cit.

[900] Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante, Op. Cit.

[901] LMA. FIEVET, Etat de l'Art sur le développement des médicaments de thérapie innovante : enjeux et perspectives, Thèse de pharmacie, 2018

Dans le cadre de leur développement, il s'agit de s'assurer des milieux de culture, autrement dit, il s'agit de garantir une manipulation *in vitro* des cellules adéquate afin de garantir la qualité et la sécurité de la cellule comme le préconise le '*package*' de directives européennes[902]. De plus, il s'agit de garantir leur action *in vivo* visant à maitriser l'administration des cellules et leur comportement afin d'éviter les risques pour les patients[903].

De ce fait, pour arriver à produire des cellules à l'échelle industrielle, il faut investir dans des technologies et techniques qui permettront d'augmenter significativement la production, d'améliorer sa reproductibilité en maintenant la qualité des cellules, de réduire les coûts de production industrielle et finalement le coût commercial du produit[904]. Pour ce faire, des technologies visant des opérations menées sur les cellules ont fait leur apparition. Il s'agit notamment d'appareils capables de séparer les cellules suivant leurs caractéristiques comme les FACS '*Fluoresence Activated Cell Sorting*'.

Ces produits à base de cellules sont complexes à fabriquer car ils sont sensibles à des modifications ou des variations de procédés de culture pouvant rendre inefficace le traitement. Ceci implique un lourd travail de R&D visant à comprendre précisément le fonctionnement des cellules, à maitriser le mode d'action clinique et à comprendre le procédé des conditions de fabrication[905]. Plusieurs solutions sont à envisager et sont d'ores et déjà mises en place visant à rendre la France indépendante dans la production industrielle des thérapies cellulaires.

*2. L'indépendance française dans la production industrielle de thérapies*

Premièrement, le rôle de l'intelligence artificielle dans le processus de production implique plusieurs remarques. Face aux nombreux paramètres à prendre en compte lors de la fabrication de cellules, les méthodes classiques ne peuvent pas gérer de façon exhaustive ces données. L'IA permet « *d'aboutir à une meilleure compréhension de problèmes qui surviennent, mais peuvent aussi permettre de simuler et évaluer des scénarios multiples d'optimisation et d'aider ainsi à la prise de décision éclairée selon l'objectif recherché* »[906]. Les opérateurs peuvent automatiser les tâches répétitives, délicates ou demandant une intervention rapide. Actuellement, le mode de production est basé sur une opération de standardisation des opérations mais il faudrait faire le

[902] Partie 1, Titre 2, Chapitre 2, Section 1, Paragraphe 1

[903] OPECST, Rapport sur la recherche sur les cellules souches, par MM. A. CLAEYS, JB. VIALATTE, Assemblée nationale n°2718, Sénat n°652, 2010

[904] R. ARDAILLOU, B. JARRY, JF. STOLTZ, Le passage à l'échelle industrielle de la production de cellules souches à usage thérapeutique, Op. Cit.

[905] *Ibid*

[906] S. GAMET, Industrie 4.0 : L'IA Optimise Les Processus De Production, Technologie, Forbes, 2020

produit à façon (*down-sizing*) et la production doit être maitrisée au même degré de qualité et de rendement que pour la production de masse. L'objectif est d'avoir des systèmes de production et de régulation des conditions de culture en temps réel ce qui peut être le cas avec l'intelligence artificielle.

Deuxièmement, afin de permettre aux petites entreprises de répondre aux exigences de la réglementation européenne alors qu'elles sont clairement en difficulté quant à cet encadrement[907], des plateformes de production sont aujourd'hui développées afin de répondre à l'un des grands défis des thérapies cellulaires et des biomédicaments en général, qui est de réduire les coûts à travers l'amélioration des procédés de production. En effet, « *Les matières premières sont extrêmement coûteuses, et il faut compter parfois entre quatre et huit semaines pour produire un lot qui ne peut traiter que quelques patients, voire un seul* »[908]. Plus de 36 sites de bioproduction[909] sont détenus par des laboratoires ayant investi dans des outils de production conséquents. A ce titre, CELL for CURE a été créée en 2010 par le groupe biopharmaceutique LFB Biomédicaux[910]. CELL for CURE bénéficie du statut d'établissement pharmaceutique[911] (indispensable dans le cadre de la réglementation française) et pilote une plateforme de production industrielle de thérapie cellulaire mise en place dans le cadre du projet C4C[912]. Elle est capable de produire les cellules selon les conditions réglementaires conformément aux '*Good Manufacturing Practices*' (GMP). La société propose aussi un ensemble de services allant de la paillasse au patient et au marché, incluant l'optimisation et l'industrialisation des procédés, la préparation de lots cliniques ou commerciaux de cellules, les services associés aux dossiers cliniques et réglementaires et éventuellement, la distribution des médicaments produits. Ce site de bioproduction devrait être un site de production de cellules CAR-T. De plus, ECELLFRANCE est une plateforme nationale de thérapie cellulaire basée sur l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses adultes pour la production de MTI.
Plus récemment, en novembre 2016, l'AFM-Téléthon (association caritative) a créé en partenariat avec la Banque Publique d'Investissement (BPI) sa filiale YpoSkesi. C'est une plateforme de

---

907 Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante, Op. Cit.

908 J. COTTINEAU, Bioproduction, le grand défi de la pharma en France, interview de A. LAMPROYE, directeur général d'Yposkesi, Technos et innovation, L'usine nouvelle, 2019

909 MABDESIGN, La France et les Médicaments de Thérapie innovante, Op. Cit.

910 Ce site de bioproduction a été cédé au laboratoire Suisse Novartis en 2019

911 Article 6111-1 du Code de la santé publique

912 Ce projet mis en place en 2012, vise à mettre en place un plateau technique français d'industrialisation des thérapies cellulaires, étant piloté par la société CellForCure. Il repose sur un partenariat associant deux sociétés de biotechnologies, Celogos et CleanCells et sept établissements publics et hospitaliers dont l'EFS, le CHU de Bordeaux, le CHU de Toulouse.

production de cellules pour la thérapie cellulaire et la thérapie génique. Cette plateforme sera également accessible aux laboratoires de recherche et aux start-ups pour développer dans les conditions optimales leurs procédés. Egalement, l'institut Curie a annoncé le lancement de la société Honing Biosciences[913] en 2018. Il s'agit d'une plateforme qui développe des technologies permettant de réguler le transport de protéines dans des cellules médicaments afin d'optimiser leur efficacité. Cette plateforme sera surtout concentrée sur la production de cellules CAR-T.
De plus, l'EFS qui est l'acteur principal en Occitanie/Pyrénées-Méditerranée détient également une plateforme de production. Récemment, la start-up toulousaine Cell-Easy est devenue le premier site de production à l'échelle industrielle de cellules souches à Toulouse. En 2021, la start-up lancera le premier essai clinique de cellules souches pour un traitement contre la maladie d'Alzheimer en collaboration avec le CHU de Toulouse. L'EFS a également inauguré à Toulouse, l'institut INCERE en janvier 2020[914]. Cet institut rassemble des équipes de R&D publiques et privées travaillant sur la recherche et le développement des cellules souches et la médecine régénératrice. Cet institut met à disposition des entreprises un équipement de production de haut niveau. Il accueille notamment le laboratoire STROMALab et la société Cell-Easy.

Toutefois, le CSF-ITS conclut que « *la faiblesse de la bioproduction française (hors vaccins) pèse fortement sur la balance commerciale de la filière* », surtout que la « *production française actuelle s'appuie essentiellement sur les molécules matures avec un risque de décroissance à long terme* »[915]. Depuis 2004, la France est passée du premier au quatrième rang européen doublée par la Suisse, l'Allemagne et l'Italie. Les sociétés de biotechnologies peinent à trouver les sous-traitants capables de réaliser leurs lots d'essais cliniques pendant le processus de développement du médicament s'étalant sur une dizaine d'années avant d'envisager la fabrication de lots commerciaux. Les capacités de production de lots commerciaux sont limitées. Seuls trois sites français proposent une offre intégrant lots cliniques et commerciaux sur des protéines recombinantes et/ou extraites et peu de sites français se concentrent sur les thérapies cellulaires et géniques[916]. L'Italie est devenue le premier producteur pharmaceutique en Europe en 2019 et cela suite aux biotechnologies et médicaments biotech[917]. Trois thérapies sur six autorisées en Europe

---

[913] Institut Curie, Grand public et donateurs, Actualités (Consulté en juillet 2020)

Site Web : https://curie.fr/actualite/innovation/linstitut-curie-annonce-la-creation-dhoning-biosciences

[914] Site de l'EFS, Accueil, Nos actualités, Thérapie innovante : l'EFS inaugure l'institut INCERE, 16 janvier 2020
Site Web : https://www.efs.sante.fr/therapie-innovante-lefs-inaugure-linstitut-incere

[915] https://www.conseil-national-industrie.gouv.fr/files_cni/files/csf/sante/contrat-de-la-filiere-sante-signefev-2019.pdf (page 11)

[916] Leem, Bioproduction : transformer l'essai en France, 2018, communiqué de presse

[917] E. SECCHI, L'Italie Championne de la production pharmaceutique en Europe, Technologie, Forbes, 2020

sont issues de la recherche et du développement italiens. Le secteur pharmaceutique connait un moment de grande accélération technologique comme le démontre l'association Farmindustria qui indiquent que 97% des entreprises ont investi sur l'innovation 4.0 dans leur production. En France, des laboratoires ont investi dans des outils de production de taille plus importante (Cell for Cure) et/ ou en développant des systèmes automatisés (I-Stem) permettant de produire dans des conditions standardisées les cellules en quantités suffisantes pour effectuer les tests de phase 1 du développement du médicament. Chaque système cellulaire est spécifique. Donc, il faut mettre au point des éléments et des procédés particuliers dans un cadre réglementaire nécessairement très contraignant.

De ce fait, en raison de la complexité des procédés, une entreprise va privilégier un sous-traitant capable de l'accompagner des phases cliniques jusqu'aux lots commerciaux. « *Le pays qui fabrique le lot clinique peut avoir 90% de chance de produire le lot commercial à l'avenir* »[918]. C'est pourquoi, l'indépendance dans la production des thérapies cellulaires apparait être un objectif fondamental à remplir surtout que seuls trois sites de production proposent la réalisation de lots cliniques et commerciaux comme mentionné ci-dessus. Pour ce faire, le partenariat est également envisagé. En effet, l'objectif du projet Bio-production issu du CSF-ITS est de « *créer un écosystème de technologies de rupture par la création d'un consortium public-privé, qui serait un accélérateur de la bio-production du futur* »[919]. Suivant cette logique, en 2019, dans le cadre de ce CSF-ITS, les pôles de compétitivité en santé à savoir Atlantpôle Biothérapies, Biovalley France, Eurobiomed, Lyonbiopôle, Medicen Paris Région, Clubster NSL, ainsi que des clusters santé comme MabDesign et Polepharma ont lancé conjointement un appel à manifestation d'intérêt afin de répondre à une initiative nationale visant à soutenir le développement de technologies de rupture en bioproduction. Ils souhaitent stimuler l'émergence de projets collaboratifs innovants pour développer la bioproduction[920].

A titre d'illustration, il peut être souligné l'action du '*Royal Free London National Health Service Foundation Institute*' au Royaume-Uni qui est une plateforme technologique donnant accès à la réalisation des services liés aux thérapies cellulaire et génique. Créée à la suite d'un partenariat public-privé avec des sociétés pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologies, elle a consenti des investissements importants afin d'être autosuffisante pour la production des cellules et afin de pouvoir réaliser les essais cliniques. La plateforme prend en charge financièrement via des fonds

---

[918] P. Le Guyader, directeur des affaires générales, industrielles et sociales du Leem

[919] Conseil National de l'Industrie, Contrat stratégique de filière industries et technologies de santé

[920] Site du pôle Atlanpole biothérapies

https://www.atlanpolebiotherapies.com/actualites/les-poles-de-competitivite-sante-en-reseau-lancent-un-ami-surle-theme-de-la-bioproduction-tr-bioprod/

publics ou privés, la production des cellules pour des thérapies de routine et les phases de tests précliniques.

La production effective en France représente un véritable enjeu afin de préserver le paysage industriel existant et surtout afin de gagner la confiance des patients. Cette confiance représente un atout majeur dans le développement des thérapies cellulaire et influence nécessairement la volonté des patients dans la pratique du tourisme cellulaire[921].

**CONCLUSION :**

Ainsi, il apparaît que les traductions des stratégies mentionnées dans le précédent chapitre sont à l'image de ces dernières. En effet, l'accompagnement financier des développeurs de thérapies cellulaires est illisible, complexe et n'incite pas réellement ces acteurs à se lancer dans ce processus de développement. En parallèle, la réglementation doit clairement favoriser le développement de ces thérapies et doit réellement inciter aux partenariats. De nombreux enjeux restent encore à surmonter afin de parvenir à une indépendance de la France dans le développement et la production des thérapies cellulaires constituant la première étape avant d'envisager un éventuel accès aux patients aux thérapies cellulaires.

[921] Partie 2, Titre 2, Chapitre 2

## CONCLUSION DU TITRE 1

Suite aux analyses effectuées dans ce titre, il apparait que l'Etat a davantage su remplir son rôle de législateur plutôt que de stratège. L'Etat cherche à répondre aux enjeux exposés concernant le développement de la thérapie cellulaire mais agit maladroitement et semble figé dans une organisation politique cloisonnée insusceptible de répondre à l'accueil des thérapies cellulaires sur le marché français. Dans ce titre, il était question de favoriser le développement et la production des thérapies cellulaires et plusieurs limites ont pu être exposées. Cependant, agir en ce sens est une chose mais ces thérapies doivent être susceptibles d'être remboursées et d'être accessibles au patient comme en témoigne l'appel de la présidence belge en faveur de l'accessibilité dans l'Union européenne des médicaments innovants. En effet, cet appel a insisté sur l'importance d'oeuvrer pour « *un changement de paradigme en vertu duquel le développement d'un médicament ne doit pas avoir lieu aux seules fins de l'autorisation mais aussi pour le remboursement et l'accès au marché* »[922].

[922] Présidence belge de l'Union Européenne, Appel en faveur de l'accessibilité dans l'Union européenne des médicaments innovants de valeur, 2010, p.29

# TITRE 2 : L'accès aux thérapies cellulaires

Les thérapies cellulaires ne sont pas les produits que l'on a connus jusqu'à présent pour lesquels le système de santé a été fondé. Comme mentionné précédemment, lors de leur développement clinique, les thérapies cellulaires sont susceptibles d'être testées sur un très faible nombre de personnes, leur autorisation de mise sur le marché peut être précoce car elles sont susceptibles de répondre à des besoins médicaux non satisfaits. Ceci engendre des modes d'évaluations nouveaux à l'image de l'utilisation des données en vie réelle mais également de nombreuses incertitudes quant à leur efficacité. Néanmoins, il se pourrait que l'ensemble des thérapies innovantes soit la réponse à certaines maladies graves et/ou chroniques qui sont pour la plupart mortelles. Elles représentent de ce fait un espoir inédit. En France, avant de pouvoir être accessible au patient, la thérapie cellulaire ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché doit être évaluée par les autorités compétentes quant aux bénéfices thérapeutiques que le produit apporte et afin de fixer le prix de celui-ci et sa prise en charge par la solidarité nationale (si le remboursement du médicament est demandé). Toutefois, le coût du développement des thérapies cellulaires est exorbitant. Les industriels essaient de répercuter ainsi ce coût sur le prix de vente de la thérapie, ayant pour corollaire un accès forcément limité des thérapies aux patients par souci de soutenabilité budgétaire de l'Assurance maladie. Afin de répondre à cet enjeu, il est souvent demandé par les associations, les professionnels de santé et les représentants politiques de renforcer la lutte contre les liens d'intérêts pouvant exister entre les autorités compétentes et les industries et de limiter les profits de l'industrie. Ces acteurs (associations, professionnels de santé, représentants politiques) prônent une évaluation plus juste des risques susceptibles d'être provoqués par l'administration du médicament afin de pouvoir garantir l'accès des thérapies aux patients.

Ainsi, force est de se demander si l'actuel système de santé est prêt à accueillir les thérapies cellulaires.

Le système de régulation doit concilier des problématiques pouvant paraitre antagonistes. En effet, il s'agit de garantir une évaluation adéquate du produit compte tenu des risques que les thérapies innovantes peuvent comporter tout en garantissant un système de financement viable qui est actuellement contraint et qui doit également permettre une incitation à l'innovation (CHAPITRE 1). D'autre part, au côté de l'impératif de sécurité et de soutenabilité financière, il faut garantir l'accès aux traitements innovants au plus grand nombre, de façon égalitaire sur l'ensemble du territoire et en tenant des délais raisonnables, comme demandés par des associations de patients (CHAPITRE 2).

## CHAPITRE 1 : La définition d'un prix raisonnable de la thérapie cellulaire

Après avoir obtenu auprès de la Commission européenne, sur avis de l'EMA, une autorisation de mise sur le marché au titre d'une ou plusieurs indications thérapeutiques, si l'industriel souhaite que le médicament soit pris en charge par l'Assurance maladie, il doit entamer une série de procédures[923]. En effet, le produit doit être évalué au regard de son apport thérapeutique, obtenir son prix et son niveau de remboursement. Alors qu'il a pu être remarqué que des actions européennes permettent d'accélérer l'obtention d'une AMM[924], la période post-AMM peut s'avérer longue. La durée de cette évaluation nationale est très variable d'un pays à un autre. En effet, les médicaments innovants représentent un coût important qui devra s'intégrer dans un contexte de fortes contraintes budgétaires restant spécifiques à chaque Etat membre. Les délais de mise à disposition des médicaments auprès des patients tiennent compte de l'évaluation économique, de la fixation du taux de remboursement et de la négociation du prix. Entre 2013 et 2015, le délai moyen de mise à disposition des médicaments remboursables atteignaient 405 jours alors que la directive européenne dite « *Directive Transparence* » fixe ce délai à 180 jours[925].

Les médicaments sont de plus en plus personnalisés afin de répondre à l'augmentation des cas de maladies chroniques ou des cancers. En effet, les dépenses de santé concernant le traitement du cancer représentent le troisième poste de dépenses de l'Assurance maladie. Le Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance maladie (HCAAM) estime que « *les projections démographiques conduisent toutes choses égales par ailleurs à estimer un accroissement du nombre de cas de 20 % chez les plus de 75 ans ce qui porterait le nombre de nouveaux cas diagnostiqués à 135 000 en 2025 (contre 112 000 en 2012) dans cette tranche d'âge* »[926]. De plus, les règles de sécurité concernant la conduite des essais cliniques sont rigoureuses et entrainent des coûts supplémentaires. Enfin, le nombre de patients à traiter est faible, sur lesquels il faut répartir des coûts de recherche et développement et une partie des coûts de la commercialisation du produit. Ceci induit également un prix final élevé de la thérapie. Ce coût exorbitant serait dû aux vies sauvées ou prolongées et à l'ensemble des économies réalisées par rapport aux coûts de santé engendrés par la maladie[927].

---

[923] L'AMM suffit à démarrer la commercialisation du produit dès lors que l'accès au remboursement n'est pas demandé par l'industriel

[924] Partie 2, Titre 2, Chapitre 2, Section 2, Paragraphe 1

[925] Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie, JO L40, 1989

[926] Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie, Innovation et système de santé, Rapport, 2016

[927] CESE, Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants, par C. PAJARES Y SANCHEZ et C. SAOUT, Déclaration de S. CASTAIGNE, 2017, p.50

Néanmoins, l'utilisation de plus en plus généralisée de l'intelligence artificielle contribue à diminuer les prix[928]. Toutefois, le mécanisme d'évaluation et de fixation des prix actuel a été mis en place dans un contexte où il y avait peu d'innovations thérapeutiques ; il est alors raisonnable de penser que ce système n'est pas adapté à ces nouveaux produits, d'autant plus qu'ils sont très coûteux. Il s'agit alors de se demander comment est régulé le prix des thérapies innovantes dont font partie les thérapies cellulaires.

Dans un premier temps, il faut remarquer que les évaluations menées et la procédure de fixation du prix et du taux de remboursement de la thérapie suivent une méthodologie très rigoureuse mais présentent des limites (SECTION 1). Une fois le prix de la thérapie fixée, des instruments ont été mis en place afin que l'Assurance maladie puisse prendre en charge ce coût (SECTION 2).

## SECTION 1 : La procédure d'évaluation et de fixation du prix de la thérapie innovante

Chaque Etat dispose de sa propre procédure d'évaluation, de ses propres critères et de ses mécanismes de fixation des prix et de modalités de remboursement du médicament. Cette procédure est toutefois encadrée par la Directive Transparence fixant un délai d'évaluation de 180 jours[929] et demande aux Etats membres de définir des critères d'évaluation objectifs et vérifiables et pose des règles visant à éviter toute discrimination envers les laboratoires nationaux et étrangers. Ce système de régulation cherche à réconcilier plusieurs objectifs : « *permettre au patient d'accéder rapidement à un médicament sûr et efficace, respecter la contrainte budgétaire et soutenir l'activité industrielle domestique (emplois, recherche, exportation)* »[930]. Pour ce faire, la Haute Autorité de Santé (HAS) effectue des évaluations sous l'angle scientifique et économique au terme desquelles, le produit se verra attribuer un prix et un taux de remboursement pris en charge par l'Assurance maladie (PARAGRAPHE 1). Néanmoins, il s'avère que ce système ne tient pas suffisamment compte des caractères spécifiques des thérapies innovantes (PARAGRAPHE 2).

---

[928] Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 2, Paragraphe 2, A

[929] Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie, Op. Cit., article 6 : « *Lorsqu'un État membre ne permet pas qu'une demande soit faite au titre du présent article avant que les autorités compétentes n'aient accepté le prix devant être appliqué au produit, conformément à l'article 2, il veille à ce que le délai global nécessité par les deux procédures n'excède pas cent quatre-vingts jours* »

[930] LR. JACQUET, L.TOULEMON, V.RAIMOND, A.DEGRASSAT-THEASJ, Le prix des médicaments en France : présentation synthétique des évolutions récentes du système français de fixation des prix, Revue Française des Affaires sociales, 2018

## PARAGRAPHE 1 : La nécessaire évolution de la procédure de prise en charge du médicament innovant

L'évaluation des produits de santé y compris des thérapies cellulaires, se déroule de manière générale en deux temps. Premièrement, des organes de la HAS[931] effectuent des évaluations du produit (A) permettant d'éclairer le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) chargé de négocier le prix du produit avec l'industriel (B).

### A. La détermination de la performance du produit par la Haute Autorité de Santé

La HAS ayant été créée en 2004, mène des évaluations économiques afin d'éclairer les pouvoirs publics dans l'objectif d'optimiser l'utilisation du budget destiné à la santé. Cette mission s'est renforcée. Premièrement, cette mission de la HAS a été élargie avec l'adoption de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2008 qui lui confie la responsabilité d'émettre des recommandations et des avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficientes[932]. Pour ce faire, la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) a été créée. Deuxièmement, l'adoption de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2012[933] et le décret du 2 octobre 2012[934] introduisent l'efficience du produit dans les critères qui seront évalués par la HAS. Ceci est valable pour les médicaments et les dispositifs médicaux particulièrement coûteux et innovants lorsqu'il y a une demande de remboursement et est donc susceptible de s'appliquer pour les thérapies cellulaires. Les industriels ont l'obligation de déposer pour certains produits dont la liste est fixée par l'article 2 du décret, un dossier d'évaluation économique à la CEESP (2) de la HAS en parallèle du dossier médico-technique soumis à la Commission de la Transparence (CT) qui procède à une évaluation quant à elle médico-scientifique des médicaments (1). Ces évaluations menées par la HAS sont des instruments d'aide à la décision pour la fixation des prix des produits. Elles visent à apporter des informations sur l'efficience du produit. Ces évaluations dans le processus de décision publique ont

---

931 ANNEXE 3 - Processus d'évaluation des médicaments par la HAS

932 Loi n°2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008, JORF n°0296 du 21 décembre 2007, article 41

933 Loi n°2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012, JORF n°0296 du 22 décembre 2011, Article 47, « *A cet effet, elle émet également un avis sur les conditions de prescription, de réalisation ou d'emploi des actes, produits ou prestations de santé ainsi que sur leur efficience. (…)* »

934 Décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de , JORF n°0231 du 4 octobre 2012

pour principal objectif de garantir l'égalité d'accès aux soins tout en favorisant la performance et la soutenabilité financière du système de santé.

*1. L'évaluation de l'intérêt et de l'apport thérapeutique du produit menée par la Commission de la Transparence*

Afin de procéder à l'évaluation du produit, la CT se base sur deux critères. Il s'agit du Service Médical Rendu (SMR) visant à se demander si le produit a suffisamment d'intérêt thérapeutique pour être prise en charge par la solidarité nationale et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) visant à évaluer son apport thérapeutique.

Premièrement, le Service Médical Rendu (SMR) est un critère étant réévalué tous les cinq ans et tenant compte de plusieurs paramètres. Il prend en compte la gravité de la maladie, le rapport bénéfice/risque visant à évaluer les effets indésirables, son caractère curatif, préventif ou symptomatique, sa place dans la stratégie thérapeutique et son intérêt pour la santé publique. En fonction de l'ensemble de ces paramètres, un niveau de SMR est défini. Ce niveau de SMR détermine le niveau de remboursement du produit puisque le SMR a été posé comme critère d'admission sur la liste des spécialités remboursables en 1999[935]. Il existe quatre niveaux de SMR correspondant à un taux de remboursement visant à partager les coûts entre l'Assurance maladie et les assurances complémentaires. Le SMR majeur ou important présentera un taux de remboursement de 65% ou de 100% (pour les médicaments reconnus comme « *irremplaçables et coûteux* » le médicament sera remboursé à 100% par l'Assurance maladie) ; le SMR modéré aura un taux de remboursement de 30% ; le SMR faible n'aura un taux que de 15% ; et lorsque le SMR est considéré comme insuffisant le produit ne sera pas éligible au remboursement. Néanmoins, au premier abord, ces taux ne sont pas très parlants car l'intégralité du coût du médicament peut être pris en charge par l'Assurance maladie en fonction du SMR mais également par la complémentaire santé. De plus, les patients relevant d'une exemption du ticket modérateur représentant la part des dépenses de santé restant à la charge de l'assuré peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100%. Toutefois, les patients susceptibles d'être traités par thérapie cellulaire sont généralement atteints d'affectations de longue durée (ALD). Certaines ALD sont exonérantes[936] de ce ticket modérateur quand il s'agit d'affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapie particulièrement coûteuse. L'établissement de ce taux de remboursement parviendra à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM).

---

[935] Décret n°99-915 du 27 octobre 1999 relatif aux médicaments remboursables, JORF n°253 du 30 octobre 1999

[936] Article L322-3 du Code de la sécurité sociale

Deuxièmement, l'ASMR est précisée par le décret n°90-1034[937] du 21 novembre 1990. L'ASMR évalue la performance du médicament par rapport à un « *comparateur* ». Il évalue l'apport thérapeutique du produit. Il existe cinq niveaux d'ASMR. Ainsi l'ASMR I considère que le produit constitue un progrès thérapeutique majeur ; l'ASMR II évalue le produit comme présentant une amélioration importante ; l'ASMR III considère que le produit apporte une amélioration modérée ; l'ASMR IV présente le produit comme possédant une amélioration mineure ; et l'ASMR V considère que le produit n'apporte pas d'amélioration.
Ce niveau intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable et sera transmis au comité économique des produits de santé (CEPS).
Enfin, il est demandé à la commission de la Transparence de déterminer la population destinée au produit étant la population cible. Elle est basée sur les données épidémiologiques disponibles portant sur la maladie et conduisant à déterminer la population susceptible de recevoir le médicament afin de prévoir les volumes de produit qui seront utilisés.

Cette évaluation rendue par la CT se fonde sur l' '*Evidence Based Medicine'* et se base essentiellement sur les résultats des essais cliniques. L'intérêt de Santé Publique (ISP) est également pris en compte. Selon la HAS, l'ISP « *a pour objectif d'appréhender le bénéfice apporté par le médicament à la collectivité, en termes de santé publique, eu égard à celui des alternatives* »[938]. « *le besoin médical, la gravité de la maladie concernée et la prévalence de la population cible, l'impact potentiel supplémentaire du médicament sur l'état de santé de la population considérée en termes de morbidité et/ou de mortalité, par rapport aux alternatives thérapeutiques ; l'impact sur l'organisation des soins ou l'amélioration du parcours de santé et/ou de vie pour le patient ou son entourage* » sont pris en compte dans ce cadre.

Cette double évaluation entraine des délais plus longs et le SMR et l'ASMR sont sources de confusion. L'attribution de SMR différents à des médicaments destinés à traiter une même pathologie influence rarement les prescripteurs afin de prescrire un médicament plutôt qu'un autre[939]. Ainsi, le SMR apparaît difficile à interpréter et est souvent compris différemment selon le laboratoire, les prescripteurs et les autorités. De plus, donner un prix par rapport au progrès thérapeutique est nécessairement inflationniste. En effet, si nous prenons l'exemple de la thérapie

[937] Décret n°90-1034 du 21 novembre 1990 modifiant les articles R. 163-2, R. 163-3 et R. 163-5 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables, JORF n°271 du 22 novembre 1990

[938] HAS, Evaluation des médicaments - Doctrine de la commission de la transparence, 2018

[939] Inspection générale des affaires sociales, Révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'Assurance maladie, Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITF) proposé par la HAS, Rapport établi par M. DAHAN, 2013

génique Yescarta®, le prix de vente a été fixé à 327 000€[940], si une nouvelle thérapie venait à être comparée à Yescarta® et si elle présentait un progrès thérapeutique par rapport à Yescarta®, il apparaît raisonnable de penser que la nouvelle thérapie serait proposée à un prix plus élevé dans le contexte actuel du coût de la recherche et développement. Il faut souligner que l'avis rendu par la commission de la transparence exclut toute considération financière visant à déterminer un prix du produit évalué. Ce modèle d'évaluation devrait évoluer selon l'annonce du CSIS de 2018[941] qui évoquait la préparation d'une réforme de l'évaluation des médicaments. Cette nouvelle évaluation viserait à évaluer les médicaments selon un critère unique, la valeur thérapeutique relative (VTR) et remplacerait ces deux critères.

Enfin, il faut préciser que la HAS est totalement indépendante. Les membres de la CT sont des professionnels de santé, proches des patients. Ils ne se préoccupent pas du coût du produit mais ils ambitionnent de faire bénéficier les patients des meilleurs traitements. A ce titre, afin de permettre aux patients de recourir à des traitements qui, selon la CT, ne bénéficient pas de progrès thérapeutique, celle-ci peut faire connaitre aux pouvoirs publics que l'utilisation de ce médicament peut être utile à certains patients non répondeurs ou intolérants aux produits actuellement sur le marché.

A cette évaluation menée par la CT, il est des cas où une évaluation de l'efficience du produit est également nécessaire, ce qui peut concerner les thérapies cellulaires.

*2. La mesure informationnelle de l'efficience du produit*

La CEEPS réalise des études médico-économiques des produits et dans ce cadre, elle évalue le produit sur un critère d'efficience. Ces avis sont sans effet sur l'admission du produit au remboursement mais peuvent être pris en compte lors de la négociation du prix du produit. Cette procédure est réservée aux produits innovants, aux médicaments ou aux dispositifs médicaux revendiquant une ASMR I, II, III et dont l'impact budgétaire attendu est significatif[942].
La HAS a eu l'occasion de préciser les missions de la CEESP et a encadré la réalisation de ces études médico-économiques. Ainsi, la CEESP rédigera un avis lorsque le laboratoire anticipe un impact sur les condition de prise en charge, sur l'organisation des soins, sur les pratiques

[940] Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L162-16-6 du code de la sécurité sociale, JORF n° 0161 du 13 juillet 2019

[941] 8ème CSIS, 2018, Op. Cit.

[942] Décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012, Op. Cit. Article R161-71-1 du Code de la sécurité sociale

professionnelles ou si le chiffre d'affaires annuel attendu du médicament est supérieur ou égal à 20 millions d'euros[943]. Elle évalue alors le rapport économique déposé par le laboratoire. Soit elle utilise les résultats extraits du rapport fourni par l'industriel, soit elle effectue une analyse elle-même. L'avis est décomposé en plusieurs parties. Premièrement, la CEESP évalue la conformité réglementaire de l'analyse coût-résultat du dossier présenté par l'industriel par rapport aux recommandations adoptées par la HAS. Dans ce cadre, afin de favoriser la conformité des études économiques déposées par l'industriel avec les recommandations de la HAS, l'industriel peut solliciter une rencontre précoce avec le service évaluation économique et santé publique. Cette rencontre permet à l'industriel de présenter à la HAS les choix méthodologiques vers lesquels il s'oriente afin de mener son étude économique et également cette rencontre permet de discuter des problématiques méthodologiques soulevées. Dans cette étude, il sera estimé un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) permettant d'identifier les produits les plus efficients. Autrement dit, il s'agit d'estimer la quantité de ressources que le produit évalué implique dans l'objectif de gagner une unité de vie supplémentaire par rapport au comparateur le plus pertinent. Cette unité de vie supplémentaire est déterminée sous la forme d'une unité de mesure, le '*Quality Adjusted Life Year*' (QALY), coté de 0 à 1. Cet indicateur traduit le nombre d'années de vie supplémentaires en parfaite santé gagnées grâce au nouveau traitement. Il est intéressant car il permet d'opérer des comparaisons inter-pathologies. Néanmoins, il a pu être contesté du fait que la qualité de vie est propre à chaque individu. De plus, c'est un indicateur '*mathématique*' et il ne permet pas de prendre en compte la santé psychique des patients[944]. La CEESP peut valider l'évaluation déposée par le laboratoire ou émettre des réserves mineures, importantes ou majeures, en fonction de l'impact sur les conclusions.

Deuxièmement, la CEESP présente sa conclusion sur l'efficience du produit, en considérant le résultat de l'évaluation médico-économique présentée par l'industriel et le degré de confiance pouvant être accordé à cette évaluation. Il s'agit d'identifier les sources d'incertitudes entourant le RDCR. Ceci permet au CESP de tenir compte de ces incertitudes lors de la négociation du prix avec l'industriel. Elle peut également émettre des réserves si elle estime que l'analyse coût-résultat ne représente pas les résultats estimés et conclut alors que l'efficience du produit n'est pas démontrée. Enfin, la CEESP précise la nature des données scientifiques nécessaires afin de mesurer plus précisément l'efficience du produit lors de sa réévaluation[945].

---

[943] Collège de la HAS, Décision n°2013.0111/DC/SEEP, 18 septembre 2013, Accord-cadre Leem-CEPS de janvier 2016 rend obligatoire dans son article 9 la réalisation d'une étude d'impact budgétaire pour tout produit innovant dont le chiffre d'affaires prévisionnel est supérieur à 50 millions d'euros à l'issus de la deuxième année de commercialisation.

[944] IGAS, Evaluation médico-économique en santé, Rapport établi par M.JEANTET, A. LOPEZ, et le concours de N. DESTAIS, 2014

[945] Le SMR du produit est notamment réévalué tous les cinq ans

L'évaluation de l'avis d'efficience se déroule sur 90 jours, de la réception du dossier de l'industriel jusqu'à la transmission de l'avis d'efficience définitif au CEPS.

Cet avis d'efficience du produit est réalisé afin d'appuyer le CEPS dans la négociation avec l'industriel pour fixer le prix du produit faisant l'objet d'un remboursement. Toutefois, cet avis amène deux remarques. Dans son rapport d'activité de 2017, elle déplorait que son évaluation ne prenne pas en compte « *la disposition de la collectivité à payer pour un gain de santé publique au travers de l'identification de « valeurs de référence »* »[946]. Ces valeurs de référence auraient pour intérêt de disposer de davantage d'éléments pour la prise de décision quant au prix du produit. De plus, cet avis est réalisé sur un prix facial (public) proposé par l'industriel. La CEESP rend un avis sur cette base. Néanmoins, après négociation entre le laboratoire et le CESP, le prix facial définitif est souvent inférieur à celui proposé par l'industriel[947]. De plus, ce prix bénéficie de remises n'étant pas rendues publiques et ne correspond pas alors au prix réellement payé par l'Assurance maladie. La comparaison entre plusieurs médicaments sur le plan de l'efficience est alors faussée.

Ainsi, une bonne évaluation de la HAS favorise l'accès au remboursement du produit, bien que cet avis soit consultatif. Par exemple, en 2020 l'homéopathie a été déremboursée en s'appuyant sur un avis défavorable de la HAS qui indiquait « *qu'aucune étude robuste n'a démontré la supériorité en termes d'efficacité (morbidité) des médicaments homéopathiques par rapport à des traitements conventionnels ou au placebo* ». Dans un décret du 5 juin 1967[948], il est précisé que ne peuvent être inscrits sur la liste des médicaments que ceux étant « *présumés apporter une amélioration à la thérapeutique ou une économie dans le coût de la santé* ». Les médicaments doivent alors apporter un bénéfice supplémentaire par rapport aux autres médicaments déjà sur le marché.

A la suite de ces évaluations, les avis sont transmis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) afin de négocier le prix avec les industriels et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) afin de décider du remboursement.

---

946 HAS, Rapport d'activité CEESP, 2017

947 *Ibid*

948 Décret n°67-441 du 5 juin 1967 relatif aux conditions de remboursement des médicaments aux assurées sociaux, JORF du 6 juin 1967

**B. L'ambigüité de la fixation conventionnelle du prix**

Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Il est principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux pris en charge par l'Assurance maladie. En application du Code de la sécurité sociale[949], le prix de vente des médicaments vendus en officine, rétrocédés (vendus au public par des pharmacies des établissements de santé) ou inscrits sur la « *liste en sus* »[950] est fixé par la voie de conventions entre le CEPS et les industriels conclues pour une durée de quatre ans, sachant que la loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 a harmonisé les critères de fixation du prix des médicaments vendus en officine, rétrocédés et de la liste en sus. Ces conventions contiennent des engagements des entreprises dans le but d'assurer le bon usage du médicament et de maitriser leur politique de promotion. De plus, elles précisent les modalités de fixation du prix et de régulation des dépenses de médicaments acceptées par les entreprises. Enfin, elles prévoient que le CEPS est informé des ventes effectives en officine et en établissement de santé au regard des prévisions. Le CEPS négocie alors le prix des médicaments avec les laboratoires tout en s'assurant du respect de l'enveloppe médicaments votée chaque année par le Parlement dans le cadre de la loi de financement de la Sécurité sociale. Ainsi, le prix est fonction de plusieurs paramètres (1) et ne relève pas exclusivement d'une part, de la volonté du CEPS, bien qu'il le détermine, et d'autre part, de l'industriel pratiquant des prix exorbitants (2).

*1. L'encadrement de la fixation du prix*

Afin de négocier les prix des produits, le CEPS et les entreprises utilisent plusieurs critères de fixation prévus par le Code de la sécurité sociale.

Premièrement, l'Objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM) est fixé chaque année dans la loi de financement de la sécurité sociale. L'ONDAM a été mis en place en 1995 par le Premier ministre Alain Juppé. Son niveau est fixé chaque année par la LFSS. Il détermine le taux des dépenses de santé tout en fixant des objectifs. Dans le but de remplir cet objectif, une « *clause de sauvegarde* » est prévue. Il s'agit d'un taux directeur limitant la croissance des dépenses de médicaments. C'est un mécanisme de taxation incitatif visant à faire participer les laboratoires à la

---

[949] Articles L162-16-4 à L162-16-6 du Code de la sécurité sociale

[950] Dans le cadre de la tarification à l'activité des établissements de santé, la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation visent les spécialités pharmaceutiques trop onéreuses pour être prises en charge dans le cadre des groupes homogènes de séjour par les établissements de santé. Voir Section 2, paragraphe 1

régulation des dépenses de l'Assurance maladie. Dès lors que le chiffre d'affaires hors taxe du laboratoire réalisé en France au titre de certains médicaments dépasse un certain seuil déterminé par l'application au chiffre d'affaires de l'année précédente de la clause de sauvegarde (sous forme d'un taux M), alors une contribution du laboratoire est due. Des taux différenciés (pour les médicaments délivrés en officine, et les médicaments délivrés à l'hôpital) ont été mis en place en 2017 visant à réguler l'arrivée de médicaments onéreux dont les MTI[951]. L'ONDAM correspond au montant prévisionnel établi tous les ans pour les dépenses de l'Assurance maladie en France. C'est un outil de régulation des dépenses de l'Assurance maladie maitrisé en partie grâce à la régulation des prix des nouveaux médicaments et à la baisse des prix des traitements plus anciens. Le CEPS est tenu de veiller à cet ONDAM. Toutefois, les prix élevés des nouveaux traitements, associés aux contraintes budgétaires, font apparaitre un risque de sélection de l'accès aux traitements innovants. Il est, alors, souvent conseillé de prévoir les coûts et les économies dans un horizon de trois à cinq ans et de prévoir un budget pluriannuel des ressources de l'Assurance maladie[952]. Il est également proposé de créer une enveloppe globale et pluriannuelle par pathologie. Ceci viserait à intégrer les thérapies innovantes dans l'enveloppe historiquement allouée au traitement d'une pathologie[953]. De plus, le prix est régulé par le CEPS qui peut agir sur les prix des anciens médicaments. En parallèle, la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés rationalise les volumes de prescription du médicament.

Deuxièmement, la lettre d'orientation interministérielle fixe les orientations stratégiques du CEPS. Dans la lettre d'orientation adressée au président du CEPS en 2013, les ministres des tutelles orientent les missions confiées au CEPS en matière de fixation des prix du médicament. Il faut noter qu'elles ne concernent pas que la maitrise du prix dans le respect de l'ONDAM mais également l'accès des patients aux médicaments, la valorisation de l'innovation et le développement industriel. Ainsi, dans cette lettre, sont listés six objectifs parmi lesquels : « *la garantie d'un accès effectif pour tous à des soins de qualité* », « *promotion du bon usage du médicament et efficience de la dépense* », « *valorisation des innovations sources de progrès thérapeutique* », « *transparence du processus de fixation des prix et cohérence des décisions* », « *respect des objectifs annuels d'évolution des dépenses d'assurance maladie* », « *soutien, conformément au Pacte national pour la compétitivité, la croissance et l'emploi, au dynamisme des industries de santé, qui sont un secteur d'avenir prioritaire, et au développement de l'emploi* ».

---

951 Loi de financement de la sécurité sociale pour 2017, article 30

952 LEEM, santé 2030, une analyse prospective de l'innovation en santé, Rapport, 2019

953 Institut Montaigne, Innovation en santé, soignons nos talents, Rapport, Op. Cit.

D'ailleurs, le respect de l'ONDAM n'apparaît qu'à la cinquième position dans les objectifs fixés par les ministres. Ceci explique alors la prise en compte de l'analyse de l'apport du médicament effectuée par la HAS. La lettre d'orientation de 2019 quant à elle, insiste sur la nécessité de tenir les délais d'instruction des dossiers inférieurs à 180 jours.

Troisièmement, l'accord-cadre entre le Leem et le CEPS est conclu tous les trois ans et définit les règles de la négociation entre le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques visant à « *garantir aux médicaments apportant un progrès thérapeutique des conditions de mise sur le marché rapides et lisibles. Il constitue l'un des outils essentiels de la politique du médicament, et montre la priorité donnée aux relations conventionnelles entre les autorités et les industriels, notamment pour la fixation de prix*»[954]. L'accord-cadre du 31 décembre 2015 (qui a été prorogé jusqu'au 31 décembre 2020)[955] a introduit des dispositifs favorables aux entreprises. Ils permettent d'obtenir des avantages tarifaires conditionnels supérieurs à ceux qui auraient pu être obtenus par une interprétation stricte de leur ASMR au moment de la fixation du prix et également ils prennent en compte selon l'article 18, d'autres critères en plus de l'intérêt thérapeutique des médicaments.

Enfin, le CEPS utilise la doctrine formalisée[956] dans son rapport annuel d'activité à partir de l'interprétation des critères législatifs et de la pratique. Ainsi, l'action du CEPS est clairement maitrisée dans la détermination du prix.

*2. La détermination du prix par le CEPS*

Afin de déterminer le prix du médicament, le CEPS se base sur plusieurs critères : le niveau d'ASMR, le prix des médicaments à même visée thérapeutique disponibles sur le marché, la population cible et les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament, l'avis d'efficience et d'impact budgétaire évalué par la CEEPS et les investissements en recherche, développement et production[957]. L'ensemble de ces critères sont énumérés dans le Code de la

[954] Accord-cadre du 31 décembre 2015, entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament

[955] Avenant à l'Accord-cadre du 31 décembre 2015 entre le Comité économique des produits de santé et les Entreprise du médicament, 23 juillet 2020

[956] Article D162-2-4 du Code de la sécurité sociale

[957] Accord-cadre du 31 décembre 2015, Op. Cit.

sécurité sociale[958]. Le CEPS possède alors une marge d'appréciation dans la conduite de ses négociations avec l'industriel. En 2017, la Cour des comptes a pu préciser qu'il convenait de fixer les prix au plus près de leur valeur thérapeutique et de l'usage du produit[959]. Néanmoins, le niveau d'ASMR influence fortement le prix car il encadre le niveau de prix auquel le laboratoire peut prétendre. En effet, selon l'accord-cadre entre le Leem et le CEPS de 2015, une ASMR de niveau I, II, III rend éligible le laboratoire à deux dispositifs conventionnels destinés à accélérer la mise sur le marché. Premièrement, le laboratoire peut bénéficier de la procédure de « *dépôt de prix* »[960]. Le laboratoire fait une proposition de prix, le CEPS a 15 jours suivant le dépôt de la proposition pour répondre favorablement ou non à la proposition, en fonction de critères définis dans l'accord-cadre. Deuxièmement, le laboratoire peut envisager la procédure de « *garantie de prix européen* ». Cette procédure permet de garantir au laboratoire que le prix facial de son produit est cohérent et n'est pas inférieur aux prix pratiqués dans les quatre grands pays européens, à savoir, Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne pendant cinq ans[961]. La négociation ne sera alors pas la même en fonction de l'ASMR délivrée[962]. La gravité de la pathologie orientera vers une décision de prise en charge. Quant à l'ASMR IV, il n'y a aucune garantie de prix européen et le CEPS a alors toute liberté pour négocier le prix du produit. Néanmoins, en fonction des comparateurs envisagés, le prix proposé par le laboratoire peut être supérieur aux produits comparateurs. L'attribution de cette ASMR présage des négociations assez longues. Enfin, quant à l'ASMR V, le prix ne peut être supérieur aux comparateurs envisagés.

Il faut toutefois préciser que le choix des comparateurs par l'industriel peut poser des difficultés lorsque le produit n'a pas de prix connu. Il s'agit de '*standard of care*'. Dans ce cadre, le prix peut varier d'un pays à l'autre.

---

[958] Code de la sécurité sociale, Article L.162-16-4 : *Le prix de vente au public de chacun des médicaments mentionnés au premier alinéa de l'article L. 162-17 est fixé par convention entre l'entreprise exploitant le médicament et le Comité économique des produits de santé conformément à l'article L. 162-17-4 ou, à défaut, par décision du comité, sauf opposition conjointe des ministres concernés qui arrêtent dans ce cas le prix dans un délai de quinze jours après la décision du comité. La fixation de ce prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament, le cas échéant des résultats de l'évaluation médico-économique, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament. Lorsque la fixation du prix du médicament est fondée sur une appréciation de l'amélioration du service médical rendu différente de celle de la commission mentionnée à l'article L. 5123-3 du code de la santé publique, le Comité économique des produits de santé fait connaître à la commission les motifs de son appréciation. Ce prix comprend les marges prévues par la décision mentionnée à l'article L. 162-38 ainsi que les taxes en vigueur. »*

[959] Cour des comptes, Rapport sécurité sociale 2017, 2017

[960] Accord-cadre du 31 décembre 2015, Op. Cit., Article 8

[961] Accord-cadre du 31 décembre 2015, Op. Cit., Article 9

[962] C.BENOIT C., E. NOUGUEZ, De l'administration des prix à la régulation du marché : enjeux et modalités de la fixation des prix des médicaments en France depuis 1948, Revue Française des Affaires Sociales, n°3, 2018

En cas d'échec des négociations, le CEPS peut fixer le prix unilatéralement ; néanmoins, cela ne s'est présenté qu'une seule fois en 2016 depuis 2011, afin de baisser les prix des médicaments compris dans le répertoire des génériques[963].

Il peut être critiqué que cet accord entre le laboratoire et le CEPS est assez opaque car le prix affiché ('facial') peut bénéficier de remises confidentielles et peut ne pas correspondre alors au prix réel. En effet, en réalité, le prix négocié payé par l'hôpital ou le prescripteur est inférieur à ce prix facial communiqué publiquement. Cela s'est justifié afin de limiter le commerce parallèle et afin de favoriser l'obtention de prix intéressants dans d'autres Etats que la France[964]. De ce fait, un prix est attribué, généralement élevé, mais des remises dont le montant n'est pas public sont rétrocédées sur chaque boite vendue par la firme au profit de l'Assurance maladie. Cela ne permet pas d'avoir une vision juste de l'impact budgétaire du produit. Les citoyens français n'ont pas accès à ces prix réels et ne peuvent alors connaitre les prix des médicaments financés par leurs cotisations obligatoires. D'ailleurs, l'OMS a adopté une résolution en la matière visant à améliorer la transparence de la fixation du prix des médicaments[965].

Après un avis rendu favorable par la HAS, la détermination du prix par le CEPS et la définition du taux de remboursement du médicament à partir du SMR et de la gravité de la maladie par l'UNCAM, le Ministère de la santé prend la décision finale de remboursement du médicament et l'inscrit sur la liste adaptée. En effet, afin d'être pris en charge, le médicament, en fonction de sa destination (administration en ville ou administration à l'hôpital) doit être inscrit sur une liste : soit être inscrit sur le liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, c'est la liste dite sécurité sociale ; soit être inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et services publics, c'est la liste dite collectivité. Ceci est publié au Journal Officiel.

Compte tenu de l'ensemble de cette procédure, il apparaît qu'elle ne semble pas forcément adaptée aux médicaments innovants dont font partie les thérapies cellulaires. Le souci étant qu'il n'existe pas de marché actuellement dans le cas des médicaments innovants dont font partie les MTC notamment. Le CEPS définit le prix alors dans une position de monopole. Il est difficile de

---

963 Cour des comptes, Rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale, 2017

964 G. BOUVENOT, Fixation du prix des médicaments en France, Faut-il conserver le modèle actuel jusqu'à son implosion ? Santé & Société, La revue du praticien, Vol. 69, 2019

965 OMS, Améliorer la transparence des marchés de médicaments, de vaccins et d'autres produits sanitaires, Projet de résolution, 2019

percevoir les coûts réels de production des médicaments car seules des évaluations indirectes du coût sont disponibles en l'absence d'autres produits concurrents.

## PARAGRAPHE 2 : La nécessaire adaptation de l'évaluation du prix des médicaments biologiques

L'ère des médicaments « *blockbusters »* a cédé la place aux médicaments biologiques dès les années 2000. Ils s'adressent à des populations de plus en plus réduites et visent à éradiquer les pathologies alors que les médicaments chimiques visaient à contrôler davantage la maladie plutôt qu'à l'éliminer. En effet, dans son rapport annuel de 2018, l'EMA a constaté que depuis 2013, la mise sur le marché concerne davantage de « *révolutions thérapeutiques* »[966]. Suite à ce constat, la procédure de fixation du prix du médicament devrait s'adapter davantage aux enjeux des médicaments innovants notamment concernant l'accès. Il s'agit alors de réduire les délais d'évaluation (A) et de tenir compte de la réalité des thérapies innovantes (B).

### A. La réduction des délais de la procédure d'évaluation

Cette procédure d'évaluation est obligatoire. En effet, il est interdit de diffuser une thérapie à l'hôpital qui ne soit pas inscrite sur la liste des traitements autorisés. Toutefois, il apparait que cette procédure peut s'avérer très longue (1) et remet en cause les critères actuels d'évaluation (2).

#### *1. La nécessaire réduction des délais de l'évaluation du produit*

La directive « *Transparence* » préconise aux Etats membres que le délai de fixation des prix « *n'excède pas 180 jours* »[967]. Le dernier rapport d'activité publié par le CEPS affirme que les délais de fixation des prix en 2017 atteignaient 142 jours. Toutefois, si les médicaments génériques et les dossiers n'ayant pas abouti à un accord ne sont pas compris dans ce calcul, les délais moyens

[966] EMA, Annual Report 2018, The European Medicine Agency's contribution to science, medicines and health in 2018, 2018

[967] Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988, Op. Cit.

atteignent 213 jours[968]. Dans le cadre du CSIS de 2018, le Premier ministre s'est engagé à tenir ces délais d'ici 2022. Pour ce faire plusieurs actions sont entreprises.

En 2019, le Leem et le CEPS ont signé un avenant à l'Accord-cadre destiné à améliorer la procédure de négociation des prix[969]. Une dématérialisation des procédures est prévue en 2020 selon la lettre d'orientation ministérielle du 4 février 2019.

De plus, depuis 2010, des « *rencontres précoces* » sont mises en place en amont des demandes d'inscription au remboursement avant les phases III des essais clinique. Ceci permet d'identifier les points utiles pour l'évaluation de la HAS. Cette mission a été renforcée par la loi de modernisation du système de santé de 2016[970]. L'objectif est de fournir aux entreprises des recommandations sur la dernière phase de développement du médicament. Elles sont données « *par les services de la HAS et reflètent l'état des connaissances médicales au moment du rendez-vous* »[971]. Ainsi, elles sont sans rapport avec les conclusions que rendra la CT et la CEESP. En 2018, 41 rendez-vous ont été sollicités pour des médicaments en cours de développements et 21 ont été acceptés par la HAS. 6 demandes acceptées concernaient des MTI et 9 des médicaments orphelins[972]. Un nouveau guide sur les rencontres précoces nationales a été publié en avril 2020. Il introduit deux procédures d'évaluation et implique les patients. Ces rencontres ont l'avantage de pouvoir se dérouler au niveau national avec la HAS ou au niveau européen comprenant la HAS et d'autres agences HTA avec ou sans l'EMA, grâce à une coopération volontaire entre des agences d'évaluation des technologies de santé[973].

Egalement, un processus d'évaluation anticipée a été mis en place permettant à l'industriel de déposer son dossier auprès de la HAS dès le dépôt de la demande d'AMM pour un médicament présumé innovant. Selon la HAS, le caractère présumé innovant ou non d'un médicament est établi selon le respect de plusieurs critères cumulatifs. Si le produit *« constitue une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie, que ce soit par la nouveauté de la classe thérapeutique, de son mécanisme et est susceptible, sur la base des résultats annoncés par l'entreprise pharmaceutique, d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles, dans la prise en charge des patients concernés par l'indication, que ce soit en termes d'efficacité, de tolérance ou d'accès à la thérapeutique. Cette appréciation ne préjuge en rien l'avis ultérieur de la Commission*

---

968 Institut Montaigne, Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir, Rapport, 2019

969 Avenant du 24 avril 2019 à l'Accord-cadre du 31 mars 2015 entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (Leem)

970 Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, Op. Cit.

971 HAS, Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants, 2020, p.4

972 *Ibid*

973 Voir Section 2, Paragraphe 2, B

*sur le SMR ou l'ASMR de ce médicament et répond, dans cette indication, à un besoin encore non couvert, notamment s'il concerne une population particulière, en l'absence d'alternative soit par un médicament ayant l'AMM dans une indication correspondant au besoin, soit par toute autre alternative thérapeutique.* »[974] Le bureau de la Commission de la Transparence se prononce sur le caractère présumé innovant d'un produit après analyse du dossier présenté par le laboratoire. Si l'analyse du dossier est positive, l'entreprise peut déposer un dossier auprès de la CT à partir du moment du dépôt de la demande d'AMM à l'EMA. Le dossier est donc examiné de manière anticipée. Par la suite, il faudra déposer un dossier pour effectuer une demande de prix et de remboursement une fois l'AMM obtenue. En effet, la notification française de l'AMM est le point de départ du délai réglementaire de l'évaluation. L'avis ne sera adopté qu'après le dépôt formel du dossier de demande de prix et de remboursement. De plus, la HAS a établi un plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants en janvier 2020. Elle a présenté un premier bilan en juin 2020. Les délais d'examen sont raccourcis et mieux suivis. Ainsi, au premier trimestre 2020, la HAS a traité 152 demandes d'accès au remboursement en 102 jours. Au deuxième trimestre 2020, la HAS a traité 143 demandes en 52 jours[975]. Les industriels se familiarisent davantage avec les procédures de *fast tracking* et de pré-dépôt émises par la HAS. 22 évaluations anticipées ont eu lieu depuis janvier 2020 contre 16 pour l'ensemble de l'année 2019[976].

Enfin, la HAS réévalue tous les cinq ans l'ensemble de la pharmacopée ce qui lui donne une grosse charge de travail supplémentaire alors que certains produits n'auraient pas besoin d'être systématiquement réévalués. C'est pourquoi, la HAS a proposé d'arrêter ces réévaluations et se concentrer sur l'évaluation de nouveaux médicaments et leur réévaluation à court terme. Autrement dit, elle se concentrerait sur les évaluations à « *forte valeur ajoutée* » et ne réévaluerait pas les médicaments connus ne soulevant aucun problème d'efficacité et de tolérance[977].

Au-delà de ces actions mises en oeuvre par la HAS, il semble également nécessaire d'agir sur les critères d'évaluation du produit.

---

974 HAS, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé publique, Commission de la Transparence, Procédures d'évaluation anticipée « Fast-Tracking »,Version du 7 février 2020, p.3 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/fast_track_22072019.pdf

975 Site de la HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments#toc_1_6

976 HAS, Point d'avancement du plan médicaments : la HAS dresse un premier bilan positif, Communiqué de presse, 19 juin 2020

977 HAS, Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants, Op. Cit.

*2. La nécessaire évolution des critères d'évaluation du produit innovant*

La nécessité de faire évoluer les concepts de SMR et d'ASMR pour l'ensemble des produits a été remarquée dans plusieurs rapports. En effet, le Rapport de la mission commune d'information du Sénat[978] préconise de « *supprimer la notion de SMR et substituer la notion de niveau de progrès thérapeutique (NPT) à celle d'ASMR en fondant sur des bases juridiques solides les critères d'appréciation du critère thérapeutique dans le domaine du médicament, afin de renforcer la sécurité juridique des décisions ; en faisant de la cotation NPT la norme pour tout nouveau médicament autorisé* ». Par la suite, il a été proposé la mise en place d'un « *indicateur thérapeutique relatif* » (ITR). Dernièrement, la Valeur Thérapeutique Relative a été proposée. Actuellement, la valeur thérapeutique est prise en compte dans le critère ASMR et représente un déterminant majeur des règles actuelles de fixation du prix des médicaments. Cette valeur thérapeutique vise la réduction de la mortalité ou de la morbidité. L'évaluation de cette valeur thérapeutique devrait être complétée par celle de la qualité de vie et par la prise en compte en situation de vie réelle. L'ISP serait un élément à part et ne serait évalué que pour certains médicaments ou selon la taille de la population concernée[979].

En effet, l'évaluation du caractère innovant du produit doit être précisée car c'est cette évaluation qui conditionne l'augmentation du prix. Chaque produit qui se prévaut d'un apport par rapport à un autre produit existant peut bénéficier d'un prix supérieur à celui déjà sur le marché. Ce mécanisme instaure alors une logique inflationniste de l'innovation. Les critères de SMR et d'ASMR doivent être mieux définis.

Ailleurs en Europe, le mécanisme de fixation du prix de l'ensemble des médicaments apparaît plus fluide. Par exemple, en Allemagne, le médicament est disponible dès l'obtention de l'AMM et le prix est librement fixé par les industriels. La procédure d'évaluation afin de déterminer le prix et l'admission au remboursement intervient dans un délai d'un an suivant cette mise sur le marché et se déroule parallèlement. L'Allemagne s'est dotée d'un système de financement temporaire de l'innovation pour les nouvelles méthodes d'examen et de traitement. Il s'agit des '*Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden'* (NUB). Dans ce cadre, ces innovations ne sont pas encore rémunérées de manière convenable avec les montants prévus de remboursement par l'Assurance maladie Allemande dans le cadre du système '*German Diagnosis Related Group'*. C'est l'équivalent des Groupes homogènes de Séjour Français. Ce système de NUB permet aux hôpitaux de négocier avec l'Assurance maladie allemande le remboursement temporaire de

[978] Rapport de la mission commune d'information du Sénat, Médiator : évaluation et contrôle des médicaments, proposition n°26, 2011

[979] HAS, Comité d'interface HAS/LEEM du 23 janvier 2018

l'innovation pour une durée d'un an renouvelable, en attendant que l'innovation soit incluse dans le système de remboursement classique[980]. Cette procédure fait néanmoins peser une pression sur la procédure d'évaluation et de fixation du prix. En effet, cela peut conduire à des stratégies de renchérissement des prix des industriels.

**B. Les enjeux de la procédure d'évaluation du produit de thérapie innovante**

La procédure d'évaluation du produit de thérapie innovante devrait être davantage adaptée à la spécificité de ces produits (1) d'autant plus que la procédure actuelle peut entraver le bon développement de ces produits (2).

*1. L'adaptation de la procédure d'évaluation à la réalité des thérapies innovantes*

La procédure d'évaluation actuelle n'apparait pas adaptée aux besoins et à la réalité des thérapies innovantes notamment quand il s'agit de thérapies étant autorisées sur le marché précocement ou destinées à des populations très réduites. Le produit innovant est difficile à évaluer et la définition d'un prix fait face à de nombreuses zones d'ombres. D'ailleurs, le prix ne reflète pas le caractère innovant de la thérapie. En effet, l'absence d'amélioration du service médical rendu est remarquée pour 80% des nouveaux produits ; les produits jugés très innovants sont constatés qu'une à quatre fois par an[981].

En effet, le manque de robustesse des données dont la Commission de la transparence peut bénéficier afin d'apprécier l'efficacité et la valeur ajoutée des médicaments rend complexe l'évaluation. Ce niveau de preuve conduit la HAS à faire un « *double pari* » sur la réalité de l' efficacité, sur sa véritable tolérance et sur l'impact sur le budget compte tenu des prix revendiqués par les industriels[982].

De plus, il est important de spécifier l'évaluation des médicaments orphelins dans cette étude, car à ce jour, des thérapies cellulaires agréés par l'EMA en ont bénéficié. Il s'agit de Alofisel®, Strimvelis®, Zynteglo®, Zalmoxis®, Holoclar®. Egalement, Yescarta® et Kymriah® qui sont des thérapies géniques ont bénéficié de cette désignation orpheline. Dans ce cadre, l'évaluation ne tiendrait pas suffisamment compte des spécificités des médicaments orphelins liés aux maladies

---

980 « Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) », site Internet de l'InEK g-drg.de

981 HAS, Rapport d'activité de 2015
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/rapport_activite_2015.pdf

982 SENAT, Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce, Rapport d'infirmation n°569 par Y.DAUDIGNY, C.DEROCHE, V.GUILLOTIN, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales, déposé le 13 juin 2018

rares. Les analyses figurant dans le dossier déposé par l'industriel peuvent être remises en cause par la CT alors qu'elles ont été validées au stade de l'AMM. L'intervention d'experts des pathologies concernées serait plus appréciable. Egalement, certains comparateurs pris en compte pour l'évaluation de l'ASMR sont jugés contestables. En effet, il est possible qu'un médicament faisant l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation et répondant donc à un besoin médical non couvert, obtienne une ASMR nulle comparée à un traitement jugé non pertinent. Ceci remet en cause la procédure d'évaluation.

De plus, ces traitements étant de plus en plus ciblés sont testés sur des petites populations. Ce type de traitements risque de ne pas répondre aux exigences de la HAS en matière de preuves pour une évaluation suite au nombre restreint de patients inclus dans les essais cliniques. L'entrée sur le marché de ces traitements est alors fortement retardée et les patients sont privés de médicaments prometteurs.

Dans ce cadre, en 2015, dans le rapport sur la réforme de l'évaluation[983], la HAS a porté la mise en place d'un mécanisme de prise en charge temporaire conditionnelle pour les médicaments qui ne peuvent apporter toutes les garanties requises pour l'évaluation en vue de leur prise en charge. De plus, la HAS a proposé de mettre en place des évaluations conditionnelles pour des médicaments prometteurs dans des maladies graves en situation de besoin médical non couvert, ce qui est susceptible de couvrir les thérapies cellulaires, bien que ces thérapies ne s'adressent pas uniquement à des maladies graves. Ceci s'est traduit dans la doctrine de la CT de la HAS[984]. La CT, en effet, reconnaît ce besoin de mettre à disposition des médicaments pour des malades graves, avec un besoin médical non couvert, sous conditions toutefois d'un réexamen précoce, d'un suivi des patients et d'une information adéquate donnée aux patients et aux professionnels de santé. Cette proposition de la HAS devrait figurer dans des textes réglementaires[985]. La CT pourra alors accorder une prise en charge dérogatoire en attendant des données nouvelles. Le délai pour lever ces incertitudes sera inférieur à 3 ans. Ceci rejoint des mécanismes en place dans d'autres Etats. Par exemple, au Royaume-Uni, depuis le 1er avril 2016, en matière de thérapies anticancéreuses (ce qui est donc susceptible d'intéresser les thérapies cellulaires), le NICE statuant sur une demande de remboursement peut accorder le remboursement de la thérapie, le refuser ou accorder provisoirement le remboursement. Cette troisième possibilité peut être utilisée lorsqu'une thérapie a une forte probabilité d'accéder au remboursement mais dont les données cliniques (donc le rapport coût-efficacité) ne sont pas suffisamment approfondies pour octroyer immédiatement un accord sur

---

983 D. POLTON, Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments, Op. Cit.

984 HAS, Evaluation des médicaments, Doctrine de la commission de la transparence, Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement, Septembre 2018

985 *Ibid*

le remboursement. Le NICE autorise provisoirement le financement de la thérapie. A l'issu de ce délai qui ne peut dépasser deux ans, si le laboratoire n'a pas été en mesure de fournir les résultats d'essais cliniques attendus, le remboursement est suspendu. Dans le cas contraire, il peut être confirmé.

Ainsi, concrètement en France, la HAS propose d'avoir la possibilité d'accorder sous conditions un remboursement provisoire pour une période fixée, pour les thérapies destinées à traiter des pathologies graves dont le niveau d'efficacité n'a pas été pleinement prouvé, cette nouvelle possibilité pouvant alors couvrir les demandes formulées pour des MTI. Durant cette période, le laboratoire devrait apporter la preuve de l'efficacité du médicament via la présentation de données cliniques résultant de l'étude des essais cliniques et la présentation de données en vie réelle. Le CEPS pourrait alors déterminer un prix temporaire. Ce prix pourrait être assorti de mécanisme de paiement au résultat comme au Royaume-Uni. Cette possibilité permettrait une mise à disposition plus précoce pour le patient ; pour le chercheur, ceci permettrait une utilisation plus informée ; pour les payeurs, cela engendrerait une gestion plus dynamique des portefeuilles innovation remboursés[986].

Enfin, il apparaît important de souligner que la HAS a mis un point d'honneur à recueillir l'avis des patients dans l'évaluation des médicaments. Ceci pourrait avoir un impact significatif concernant les MTC au vue des effets secondaires encore imprévisibles. Pour apprécier le bénéfice de la thérapie, outre les données d'efficacité, elle prend en compte la qualité de vie des patients. C'est désormais un critère majeur d'évaluation participant à l'obtention d'une ASMR élevée. Depuis janvier 2019, 26% des libellés d'ASMR mentionnent les résultats de qualité de vie (44 produits sur 169). Ceci a permis d'améliorer l'ASMR dans 9 cas de produits évalués. Pour ceci, la HAS recueille les témoignages et les contributions des patients et des usagers pour les évaluations de tout nouveau médicament ainsi que pour les réévaluations. Ceci permet à la CT de connaitre les attentes des patients et d'en tirer les conséquences sur les avis rendus.

Dès lors, il semble que dans le processus d'évaluation des MTI, les caractéristiques des thérapies innovantes doivent être davantage appréciées. C'est ainsi que le CESE a pu écrire : « *Face aux enjeux systémiques et de soutenabilité de la dépense, le CESE estime qu'un mécanisme spécifique de fixation des prix des médicaments innovants, pour des innovations de ruptures distinguées des innovations incrémentales, doit maintenant trouver sa place dans la régulation publique du prix des médicaments en France. [...] Faute de concrétiser ces évolutions nécessaires, notre pays devra alors faire des choix qui portent en germe la remise en cause de l'"accès universel" aux*

[986] Institut de l'entreprise, Innover, c'est bon pour la santé!, par D.SZEFTEL, Rapport, 2017

*médicaments. Des signes montrent les risques d'affaiblissement de l'universalité de notre modèle.*»[987]

Au-delà de la prise en compte indispensable des caractéristiques des nouveaux médicaments dans le processus d'évaluation, il s'est avéré que ce processus d'évaluation peut entraver également le développement du médicament innovant.

2. *Les limites de la procédure d'évaluation du produit quant au développement du produit de thérapie innovante : l'exemple des cellules CAR-T*

Cette procédure d'évaluation peut représenter des enjeux afin de permettre le développement des thérapies innovantes. C'est le cas notamment pour le développement des '*CAR-T cells*'[988]. Pour rappel, ces cellules CAR-T sont des thérapies géniques sous statut de MTI au regard de la réglementation européenne et française. Ces traitements sont fabriqués à partir des lymphocytes T du patient qui, une fois prélevés, modifiés génétiquement et réinjectés au patient, sont capables de connaitre et de détruire les cellules cancéreuses. Elles sont actuellement utilisées dans le traitement de certains cancers du sang réfractaires aux traitements traditionnels ou en rechute, en une administration unique. Ce traitement a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte émise par l'ANSM en 2018 et a par la suite obtenu une AMM en 2018. Il s'agit des médicaments Yescarta® et Kymriah® dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B ou du lymphome diffus à grandes cellules B. La HAS a rendu un avis positif quant à l'inscription au remboursement de deux opérations spécifiques visant à développer les cellules CAR-T. Il s'agit de l'acte de leucaphérèse relatif au prélèvement des cellules du patient et de la perfusion intra-veineuse visant à administrer au patient les cellules CAR-T. Afin de produire les cellules CAR-T, après avoir prélevé les cellules au patient, la cryopréservation des cellules est indispensable afin de garantir la sécurité de la cellule et sa qualité. Cette cryopréservation comprend plusieurs actes comme le contrôle de la matière et le stockage dans l'azote. Néanmoins, cette

---

[987] CESE, Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants, par C.PAJARES Y SANCHEZ, C.SAOUT, Rapport, 2017

[988] E. RIAL-SEBBAG, C. CHABANNON, Enjeux juridiques et pour le système de santé du développement d'une nouvelle classe de médicaments de thérapies innovantes en onco-immunologie : les "Car-T Cells", Journal International de Bioéthique et d'éthique des sciences n°spécial « Les médicaments innovants », n°2, 2018

D. PICHEREAU, C. CHABANNON, E. RIAL-SEBBAG., Developing CAR-T cells therapies : Is the European law adequate ? Conference: 51st Conference of the European-Society-of-Human-Genetics (ESHG) in conjunction with the European Meeting on Psychosocial Aspects of Genetics (EMPAG) Location: Milan, ITALY Date: JUN 16-19, 2018, EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS Volume: 27 Supplement: 1 Pages: 605-606 Meeting Abstract

C. CHABANNON, B. CALMELS, E. RIAL-SEBBAG, « En cancérologie, les CAR-T Cells ouvrent une nouvelle route », Tribune Cahier Sciences et techniques du «Monde », 2015

opération n'est pas prise en charge et ne figure pas sur la liste des actes et prestations remboursables, elle est alors à la charge des établissements autorisés à effectuer ce type d'opération. La HAS a estimé que les données fournies manquaient de recul notamment sur la persistance des cellules modifiées génétiquement et sur l'incertitude quant à la nécessité d'une seconde injection. De ce fait, Yescarta® a bénéficié d'une ASMR de niveau III et Kymriah® d'une ASMR de niveau IV pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B. Kymriah® a bénéficié d'une ASMR de niveau III pour traiter la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B de l'enfant et du jeune adulte. Le CEPS, en évaluant le produit Kymriah® dans le cadre du traitement de la LAL, estime le coût très élevé et relève de nombreuses incertitudes sur le prix à payer pour obtenir un bénéfice clinique[989]. De plus, leur prise en charge financière a un impact organisationnel conséquent. En effet, le patient doit effectuer des déplacements et il doit être hébergé à proximité de l'établissement de santé pendant plusieurs semaines[990]. Ainsi, le développement des cellules CAR-T apparaît limité.

Suite à l'étude de ce processus d'évaluation, de nouveaux principes d'évaluation visant à mieux tenir compte de la réalité des thérapies innovantes sont en phase d'être appliqués. Une évaluation du produit sur l'application d'un unique indicateur, comme proposé par le CSIS de 2018 visant à évaluer les médicaments selon la valeur thérapeutique relative (VTR), ne saurait constituer un nouveau cadre de fixation du prix. En effet, ce prix doit être mieux appréhendé.

## SECTION 2 : L'appréhension du coût des médicaments innovants

Les thérapies cellulaires se concentrent généralement sur des populations plus faibles que les produits et médicaments développés jusqu'à maintenant composés de molécules chimiques. En effet, historiquement les entreprises ont eu tendance à se concentrer sur des médicaments susceptibles de répondre à un large public. « *Puisque les coûts fixes de R&D ne sont pas corrélés avec le nombre de patients potentiels, il n'était pas particulièrement profitable de développer des produits à forte valeur thérapeutique mais destinés à un petit groupe ; au contraire, des produits ayant une valeur thérapeutique moindre pouvaient être rentables à condition de rencontrer un*

[989] HAS, Avis d'efficience, Kymriah (Tisagenlecleucel) Leucémie aigüe Lymphoblastique, Novartis, 2019

[990] *Ibid*

*public important.* »[991] Le coût des MTI est obligatoirement élevé en raison du niveau d'investissement des industriels dans leur développement. Dans ce cadre, la Cour des comptes dans un rapport concernant l'application des lois de financement de la sécurité sociale rendu en 2017 indiquait « *Dans la négociation, les objectifs des entreprises pharmaceutiques se sont déplacés de la mise en avant d'un retour sur leurs dépenses investies en recherche et développement vers des demandes de prix établies en fonction de la capacité à payer des acheteurs publics*. »[992] En effet, si une pathologie concerne une population précise et restreinte, seuls les médicaments ayant une très forte valeur seront mis sur le marché. En effet, les autres produits ne sont pas rentables car ils n'apporteront qu'une faible valeur pour un faible nombre de patients traités. De ce fait, les entreprises développant les produits susceptibles d'avoir une très forte valeur sur le marché anticipent nécessairement un prix et des profits élevés. Le choix des industries visant à pratiquer des prix excessifs rend difficile l'accès aux patients. Par exemple, le Sovaldi bien que ce ne soit pas un MTI, en France, est strictement réservé aux malades les plus atteints alors que les chances de guérison sont plus importantes si la maladie est traitée en amont. Selon le CESE « *Les prix demandés par les industriels sur certains produits sont trop élevés et non soutenables, et le régulateur n'a pas les moyens juridiques de limiter les hausses de prix au regard de l'enveloppe budgétaire disponible* »[993]. L'Etat aurait probablement un rôle à jouer dans ce cadre afin d'aider les produits à arriver jusqu'au marché et jusqu'aux patients.

Afin de pallier ces coûts, des initiatives sont mises en place par les pouvoirs publics (PARAGRAPHE 1), bien que la solution serait de mieux appréhender l'arrivée sur le marché de ces thérapies innovantes (PARAGRAPHE 2).

## PARAGRAPHE 1 : La limitation de l'impact du coût des médicaments innovants

Afin d'encadrer l'impact du coût de ces nouveaux produits entrant sur le marché, les autorités compétentes ont mis en place des instruments. D'une part, il apparaît intéressant de se pencher sur la prise en charge des thérapies cellulaires destinées à l'usage hospitalier puisque si nous prenons les thérapies cellulaires susceptibles d'avoir un coût élevé cela concernera en majorité les MTC.

---

[991] ASTERES, Thérapies cellulaires et géniques : un système de financement à réinventer, Working Paper n°2, 2019, p. 13

[992] Cour des comptes, La sécurité sociale, Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale, Septembre 2017

[993] CESE, prix et accès aux traitements médicamenteux innovants, C. SAOUT, C. PAJARES Y SANCHEZ, Rapport, 2017

Etant donné la complexité des MTC et compte tenu de leur mode d'administration pouvant reposer sur une procédure chirurgicale comme le Chondrocelect, ou nécessitant un équipement de réanimation à proximité lors d'injection intraveineuse comme le médicament Provenge®, il peut en être conclu que ces médicaments sont majoritairement dispensés dans des établissements de santé. Les hôpitaux sont alors de véritables « *sas d'entrée* » du progrès médical. Ces établissements de santé bénéficient de modes de financement forfaitaires (A) se révélant inadaptés afin de prendre en charge le coût des thérapies innovantes. D'autre part, il est prévu de faire évoluer le prix du médicament en fonction de sa performance. Cette pratique est souvent recommandée afin de pallier le coût des thérapies innovantes, bien que peu développée en France (B).

**A. La prise en charge du coût du produit innovant à l'hôpital**

Dans le cadre de l'usage hospitalier, l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics[994] prévoit que le médicament figure dans le processus de financement de base, à savoir la tarification à l'activité. Toutefois, les produits innovants représentent un coût élevé. Pour ce faire, ces médicaments, en plus d'être inscrits sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, peuvent bénéficier d'un financement dérogatoire et être inscrits sur la liste en sus qu'il convient d'analyser dans ce cadre (1) bien qu'elle n'apparaisse pas adaptée à la réalité des thérapies innovantes (2).

*1. L'établissement d'un financement dérogatoire visant à pallier le coût des produits innovants administrés à l'hôpital*

Les thérapies cellulaires font partie des produits généralement administrés au patient à l'hôpital suite à leur caractère innovant. Ceci implique de s'intéresser à deux points.
Premièrement, il s'agit d'apporter des précisions sur le prix pratiqué à l'hôpital car comme mentionné ci-dessus, pour les produits uniquement dédiés à une administration à l'hôpital, le prix fixé est libre depuis 1987. Toutefois, le CEPS fixe un « *tarif de responsabilité* » du produit par convention. Ceci a pour conséquence que si le prix négocié par l'hôpital (avec l'industriel) est supérieur au tarif de responsabilité, l'Assurance maladie ne rembourse pas l'hôpital au-delà du tarif de responsabilité. Si le prix négocié est inférieur, l'Assurance maladie rembourse l'hôpital au prix d'achat auquel s'ajoute la moitié de la différence entre le prix d'achat et le tarif de responsabilité.

[994] Article L5123-2 du Code de la santé publique

C'est le dispositif d'« *écart médicament indemnisable* » (EMI). Les hôpitaux sont alors encouragés à négocier des prix plus bas[995].

Deuxièmement, il s'agit de s'intéresser à la prise en charge du coût du médicament innovant à l'hôpital. A la suite de l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, le produit peut être inscrit sur la liste de rétrocession[996] ou la liste de la tarification à l'activité (T2A). La T2A est un mode de financement des établissements de santé unique pour les établissements publics et privés. C'est une allocation de ressources dépendant de la nature et du volume des activités « MCO » (médecine, chirurgie, obstétrique). Le financement de l'ensemble de ces activités peut faire partie de trois enveloppes différentes : les Groupes Homogènes de Séjour (GHS) qui financent les prestations relevant des séjours hospitaliers ; la liste en sus ; les forfaits annuels concernant les activités des urgences hospitalières et les activités de prélèvement et de greffes d'organes.

Les hôpitaux perçoivent de l'Assurance maladie pour chaque séjour d'un patient un paiement forfaitaire global correspondant aux tarifs des séjours hospitaliers (GHS) avec lequel ils doivent payer les médicaments. Cependant, il peut arriver que le tarif de responsabilité fixé par le CEPS dépasse le montant du GHS donné. Pour compenser ce coût, au sein des établissements de santé, pour la prise en charge par l'Assurance maladie de spécialités pharmaceutiques, pour certaines de leurs indications thérapeutiques présentant un caractère innovant, le dispositif de la « *liste en sus* » a été instauré. Cette liste a été mise en place par la loi de financement de la sécurité sociale de 2004[997]. Lorsque le médicament est inscrit sur la liste en sus, les hôpitaux reçoivent en sus des tarifs des séjours hospitaliers (Les groupes homogènes de séjour ou GHS) l'intégralité du coût du médicament. Ces médicaments inscrits sur cette liste sont directement pris en charge par l'Assurance maladie car les tarifs GHS ne sont pas suffisants pour prendre en charge l'intégralité du coût de ces traitements de manière encadrée.

La loi de financement de la sécurité sociale de 2014 prévoit que l'inscription sur la liste en sus se fait indication par indication. Ceci permet de prendre davantage en compte les niveaux d'efficacité différents des différentes indications d'un traitement. Cette gestion est alors plus fine et a une

---

[995] Institut Montaigne, Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir, Rapport, septembre 2019

[996] Ces médicaments rétrocédables, sont à titre dérogatoire et sous certaines conditions mentionnées aux articles R5126-102 à R5126-110 du Code de la santé publique, délivrances par la pharmacie hospitalière à des patients ambulatoires. Ces médicaments doivent être inscrits sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités prévues à l'article L5123-2 du Code de la santé publique, et sur une liste spécifique de médicaments pouvant être vendus au public, fixée par arrêté du Ministre de la Santé, après avis de l'ANSM

[997] Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004, JORF n°293 du 19 décembre 2003

approche dynamique. Le décret du 25 mars 2016[998] définit quatre critères cumulatifs afin de bénéficier de l'inscription du traitement sur la liste en sus. Le médicament doit être majoritairement utilisé à l'hôpital (ceci suppose également qu'un accord de prix doit être convenu entre le CEPS et l'industriel) ; il doit apporter un SMR important ; l'ASMR doit être majeure, importante ou modérée ; le coût du traitement ne doit pas être compatible avec les tarifs des séjours concernés (Le coût dépasse de 30% le montant du forfait).

Toutefois, les critères de gestion de cette liste en sus fixés depuis 2016 ont été jugés trop rigides et ne prennent pas toujours en compte les avancées des connaissances scientifiques et les besoins des patients.

*2. Le manque d'adaptation de la liste en sus aux thérapies innovantes*

La prise en compte du coût exorbitant de l'arrivée sur le marché des thérapies innovantes par le mécanisme de la liste en sus ne semble pas adaptée à leur réalité.

Premièrement, les traitements ayant une ASMR IV ou V ne sont donc en principe pas éligibles sauf si leurs comparateurs sont déjà inscrits sur la liste en sus. De plus, il est prévu une possibilité d'inscription des médicaments sur la liste dans les cas où il n'existerait pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou chirurgicale. Dans ce cadre, la HAS reconnait au traitement un intérêt de santé publique et celui-ci peut être inscrit sur la liste alors que l'ASMR est qualifiée de mineure. Néanmoins, ce système peut donner lieu à des appréciations aléatoires. Des traitements pouvant présenter un intérêt thérapeutique pour quelques malades selon la communauté scientifique ou selon les laboratoires commercialisant la molécule, peuvent ne pas bénéficier de cette inscription sur la liste en sus[999].

L'incidence de l'ASMR obtenue fait débat quant à l'inscription du traitement sur la liste en sus. En effet, le Sénat indique que « *le critère d'inscription fondé sur (l'ASMR) apparaît comme non pertinent et dévoyé de son objectif initial* »[1000] et précise que la présidente de la HAS a pu affirmer qu'il « *n'a pas vocation à déterminer un mode de prise en charge ou un critère d'accès au remboursement* »[1001]. Ceci a pu donc conduire à bloquer l'accès à des traitements innovants dans des pathologies qui ne bénéficient pas d'alternative thérapeutique satisfaisante ce qui a induit le

[998] Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L.162-22-7 du Code de la sécurité sociale, JORF n°0072 du 25 mars 2016

[999] SENAT, Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce, Rapport, Op. Cit.

[1000] *Ibid*

[1001] *Ibid*

mécontentement des associations de patients[1002]. En effet, si le produit bénéficie d'une ASMR IV et ne peut donc pas être inscrit sur la liste en sus, il peut tout de même être accessible dans des hôpitaux ayant les moyens de financer la différence entre le prix réel du médicament et le forfait hospitalier. Ceci induit alors des inégalités d'accès aux traitements puisque tous les hôpitaux ne bénéficient pas des mêmes capacités financières. Un arrêté du 28 août 2019[1003] précise les modalités d'une expérimentation concernant la prise en charge des médicaments onéreux à l'hôpital. Cette expérimentation vise premièrement à affiner les connaissances sur l'utilisation des médicaments onéreux, donc des MTI ou TC, et deuxièmement à évaluer les modalités de financement du traitement et les critères d'admission sur la liste en sus « *sans que leur niveau d'amélioration de service médical rendu soit pris en compte pour décider d'une telle prise en charge* »[1004]. Cette expérimentation durera trois ans à compter du 1er octobre 2019.

Enfin, afin de compenser ce coût de la liste en sus, d'une part, il faut souligner que la loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 a instauré un Fonds de financement de l'innovation thérapeutique (FFIP) visant à « *lisser dans le temps les fluctuations annuelles* » des dépenses liées aux médicaments innovants[1005]. Les innovations thérapeutiques et les pics de dépenses éventuels sont difficilement conciliables avec les budgets déterminés annuellement. Ce Fonds prend en charge les dépenses liées aux produits inscrits sur la liste en sus, aux produits rétrocédés ainsi qu'aux ATU, aux post-ATU et aux recommandations temporaires d'utilisation. D'autre part, l'utilisation des produits innovants s'inscrit dans le respect de référentiels. Chaque établissement doit signer un Contrat de Bon Usage des médicaments et produits de prestations[1006] en accord avec l'ARS. L'établissement s'engage à garantir la pertinence des prescriptions facturées en sus. En cas de non-respect de cet engagement, le taux de remboursement des spécialités peut être réduit jusqu'à 70% au lieu des 100% initiaux. Afin de veiller à ce respect, un Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) est constitué auprès de l'ARS.
Au-delà de ce financement dérogatoire visant à pallier le coût des thérapies innovantes, il convient d'agir sur l'évolution du prix du produit innovant.

---

[1002] *Ibid*, p.79

[1003] Arrêté du 28 août 2019 relatif à l'expérimentation faisant évoluer les modalités de la connaissance de l'utilisation et de la prise en charge des médicaments onéreux administrés par les établissements de santé, JORF n°0203 du 1 septembre 2019

[1004] *Ibid*

[1005] Loi de financement de la sécurité sociale pour 2017, article 95

[1006] Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L162-22-7 du Code de la sécurité sociale

**B. L'établissement d'un paiement à la performance du produit**

En France, l'établissement d'un paiement à la performance du produit ne semble pas très développé bien qu'il apparaît intéressant pour gérer le coût des produits innovants (1). Cette frilosité de la France peut s'expliquer par la méthode de fixation du prix du produit qui est une tarification à la valeur fondée sur une évaluation *ex ante* et non sur l'observation de résultats. Toutefois, dans un contexte de traitement à court terme (comme c'est le cas pour les thérapies cellulaires), étant très coûteux et dont la valeur thérapeutique est très élevée, il semble que ce système est insoutenable et implique de repenser le financement des thérapies cellulaires et plus largement des thérapies innovantes[1007]. Il convient alors d'analyser cette pratique et d'en déterminer les enjeux pour sa mise en place en France (2).

*1. L'utilité des contrats de performance*

Les résultats obtenus entre les essais cliniques et la véritable performance sont sources d'incertitudes quant à la valeur du médicament et notamment des MTI faisant l'objet d'AMM conditionnelles[1008]. Ainsi, malgré les avantages que représentent les thérapies cellulaires, la problématique de leur réelle valeur et de leur financement se pose donc nécessairement. En effet, contrairement aux traitements traditionnels, les thérapies cellulaires « *se caractérisent par un coût élevé suivi de bénéfices apparaissant tout au long de la vie du patient*. »[1009]

Des accords sont alors mis en place afin de faire évoluer le prix du produit en fonction de sa performance et peuvent bénéficier de plusieurs appellations. Dans tous les cas, il s'agit d'évaluer la performance du produit. Cette évaluation de la performance peut reposer sur des études observationnelles ou sur l'analyse de registres. A la suite de celle-ci, le prix initialement fixé par convention entre le CEPS et le laboratoire peut être réévalué. A l'échelle internationale, il s'agit des '*managed entry agreements*'. Ce type d'accord démontre son utilité dans le cadre des adaptations de l'AMM qui ont pu être évoquées. En effet, la mise en oeuvre d'AMM conditionnelle, sous circonstances exceptionnelles, ou encore les AMM fractionnées provoquent des craintes auprès des organismes d'évaluation des technologies de la santé car les traitements ne bénéficient pas encore

[1007] AS KESSELHEIUM, J. AVORN, A. SARPATWARI, The high cost of prescription drugs in the United States : origins and prospects for reform, Journal of the American Medical Association, Vol. 316, n° 8, 2016, p. 858-871

[1008] Partie 1, Titre 2, Chapitre 2, Section 2, Paragraphe 1, A

[1009] ASTERES, Thérapies cellulaires et géniques : un système de financement à réinventer, Working Paper n° 2, Novembre 2019, p.14

de preuves robustes mais sont toutefois coûteux[1010]. L'IMI a financé un projet de recherche intitulé ADAPT-SMART, dont l'objectif est d'étudier le cadre conceptuel qui pourrait être utilisé dans les voies adaptables de l'AMM. Il a été mis en oeuvre afin de répondre aux enjeux que pose l'autorisation d'un médicament dans le cadre des voies adaptables.

En France, ce type d'accord est prévu par l'article 12 de l'accord-cadre entre le CEPS et le LEEM qui pose le cadre de négociation des « *contrats de performance* » qui auparavant étaient les accords de prix conditionnels sous la convention entre le CEPS et le LEEM de 2012. Il prévoit qu' « *au cas où les modalités de fixation des prix de droit commun ne permettraient pas de trouver un accord, le prix de certains médicaments peut être fixé, à la demande du comité ou de l'entreprise, conditionnellement au résultat de la performance constatée en vie réelle*. » De plus, dans ce cadre, la lettre d'orientation des ministres de 2016 invitait à y recourir pour les médicaments susceptibles de traiter des pathologies ne bénéficiant pas encore de traitements efficaces lorsque les garanties de bonne exécution paraissent remplies et *« faire porter le risque financier sur l'assurance maladie* »[1011]. Il vise à limiter l'incertitude concernant l'efficacité, la rentabilité ou l'impact budgétaire d'un médicament. Le contrat doit définir les indicateurs qui permettront « *d'évaluer la performance en vie réelle, les modalités et le terme de réalisation de cette évaluation, les conditions et les limites d'évolution du prix au regard de la performance constatée.* » Au terme de cette définition, il peut apparaitre que ce contrat entre payeurs et industriels vise d'une part, selon la première partie de la définition, (« *d'évaluer la performance en vie réelle, les modalités et le terme de réalisation de cette évaluation »)* à évaluer la véritable performance et donc les risques du produit, ce qui conduit à terme à une meilleure connaissance du produit permettant une renégociation éventuelle du prix. D'autre part, selon la deuxième partie de la définition (« *les conditions et les limites d'évolution du prix au regard de la performance constatée* ») ce contrat vise à observer les résultats du produit et les comparer avec la garantie initiale de résultat de l'industriel. Ainsi, selon les objectifs poursuivis il doit être distingué un partage de risque ou alors un paiement au résultat[1012].

Premièrement, le '*risk sharing*' consiste à évaluer la pratique des soins en vie réelle. Ce contrat est un partage de risque entre le risque financier pour les payeurs et le risque lié aux incertitudes quant à l'efficacité du produit. La modulation du prix est donnée sur l'analyse des données collectées sur

---

[1010] M. ERMISCH, A. BUCSICS, P. VELLA BONNANNO, F. ARICHX, A. BYBAU, T. BOCHENEK, M. VAN DE CASTEELE, E. DIOGENE, J. FURST, K. GARUOLIENE, M. VAN DER GRAAFF, J. GULBINOVIC, A. HAYCOX, J. JONES, R. JOPPI, O. LAIUS, I. LANGNER, A.P. MARTIN, V. MARKOVICPEKOVIC, L. MCCULLAGH. E. MAGNUSSON, E. NILSEN, G. SELKE. C. SERMET, S. SIMOENS, R. SAUERMANN, A. SCHUURMAN, R. RAMOS, V. VLAHOVIC-PALCEVSKI, C. ZARA, B. GODMAN, Payers' views of the changes arising through the possible adoption of adaptive pathways, Frontiers in Pharmacology, Vol. 7, Article 305, 2016

[1011] Lettre d'orientation des ministres, le 17 août 2016, p.3

[1012] F. MEGERLIN, Médicaments innovants onéreux : vers le paiement de résultats contractualisés ?, Revue française des affaires sociales, n°3, 2018

une population de patients pour une période donnée. Néanmoins, les critères pris en compte afin de procéder à l'évaluation peuvent être critiqués. En effet, des patients peuvent réagir au traitement d'une manière différente. D'ailleurs, il a pu être démontré que des résultats contradictoires ont pu être mis en exergue à la suite d'études parallèles menées[1013]. Afin de répondre à cet enjeu, l'accord-cadre entre le CEPS et le LEEM de 2015 dispose que « *la prise en compte d'autres études présentées à la seule initiative du laboratoire* » n'est pas exclue[1014]. Il a pu être conclu de cette possibilité que ces études peuvent être instrumentalisées et relativisent alors l'efficacité de ce mécanisme[1015]. Ce *risk sharing* présente l'avantage de pouvoir consolider les preuves en vie réelle. Pour l'industriel, il permet de pouvoir collecter des informations à moindre coût.

Deuxièmement, l'utilisation des données en vie réelle permettrait également de faire évoluer le prix des médicaments en fonction de l'efficacité du produit dans le temps et selon les indications du produit. Il s'agit du paiement au résultat. Le producteur fournit le médicament à l'hôpital sans le facturer. Le prix convenu ne sera payé que si le résultat convenu à l'avance se réalise. Ce type d'accord détermine le paiement ou non du prix pour le résultat convenu. Cette évolution du prix apparait pertinente partant du constat que « *l'efficacité d'un traitement, lorsqu'il est prescrit à l'ensemble de la population cible n'est pas toujours aussi favorable que celle constatée lors des essais cliniques* »[1016].

*2. La mise en pratique des contrats de performance*

En France, très peu de contrats de paiement à la performance sont mis en place dont un concerne le MTI, Yescarta®. Les autres concernent notamment le Sovaldi® et le Tecentriq de Roche qui est un anticorps anti-PD-L1 indiqué dans le traitement du cancer du poumon métastatique. Le Directeur général de Gilead France a pu annoncer que le prix du Yescarta® de 327000€ PFHT résultait d'un accord de remises en partie basé sur la performance liée à la survie. Quant au laboratoire Roche, il a communiqué un accord de prix pour Tecentriq basé sur un modèle de remboursement personnalisé[1017]. Cette méthode consiste à utiliser les données de vie réelle afin de distinguer des

---

[1013] G.DE POUVOURVILLE, L.MONGREDIEN, L'accès au marché remboursé pour les médicaments : Les contrats de partage de risque fondés sur les résultats, Collège des Economistes de la Santé, 2012

[1014] Accord-cadre CEPS-LEEM, Op. Cit., Article 29

[1015] F. MEGERLIN, Médicaments innovants onéreux : vers le paiement de résultats contractualisés ?, Revue française des affaires sociales, n°3, 2018

[1016] LEEM, Santé 2030, une analyse prospective de l'innovation en santé,Op. Cit., p.211

[1017] ROCHE PHARMA FRANCE, Notre contribution à la société, Rapport, 2019

paiements pour différents types de patients en fonction du traitement, ou de la combinaison de traitements, ou du caractère répondant ou non-répondant du patient. Pour ce faire, le laboratoire met en place des infrastructures de collecte de données en vie réelle. Ces données peuvent permettre une négociation plus rapide des prix entre les industriels et les pouvoirs publics sur la base des données en vie réelle et elles peuvent aider les chercheurs car ils pourront utiliser ces données dans la recherche. Afin d'inciter les établissements à remplir ces registres, il peut être mis en place une condition de remboursement par le laboratoire pour les patients non répondants[1018]. Outre les avantages que le développement des registres de vie réelle représente afin de financer la thérapie, ces données pourraient apporter des informations sur la diffusion de l'innovation et l'équité géographique d'accès. Néanmoins, la mise en place de telle base de données et le conditionnement du remboursement de l'hôpital en fonction des données saisies dans le registre concernant les patients non répondeurs peuvent représenter des enjeux comme cela a été démontré en Italie.

En Italie, des registres pour les patients atteints de cancer retraçant les données en vie réelle sont utilisés afin de conclure des contrats de performance. Le système italien est différent du système français car il est régionalisé. Mais, ils sont parvenus à regrouper des données provenant de plusieurs régions[1019]. En Italie, ce type de registre a été mis en place en 2005 dans le cadre de l'utilisation d'un anticancéreux pour le cancer du sein et s'est progressivement développé à d'autres anticancéreux. Il peut être pensé que ceci serait applicable aux thérapies cellulaires. L'utilisation de ces bases de données permet de vérifier la véritable utilisation du traitement (effets secondaires, prescription, dosage). Néanmoins, un tiers des paiements n'ont pas été effectués en 2012 suite aux mauvais renseignements mentionnés dans le registre[1020]. L'INCa évoque également l'existence de conflits avec l'industrie pharmaceutique. C'est pourquoi l'encadrement de ces registres doit faire l'objet d'un consensus entre les différentes parties prenantes[1021].

Toutefois, adapter la rémunération à cette efficacité en vie réelle du médicament nécessite un gros effort de la part des pouvoirs publics afin de mobiliser l'ensemble des données afin de suivre l'impact réel du médicament sur plusieurs années. Il faudrait évaluer dans quelques temps les mesures prises par le CSIS[1022].

---

[1018] INCa, Innovation médicamenteuse en cancérologie /étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation, 2018

[1019] G.TRIFIRO, Y. INGRASCIOTTA, I. MARCIANO, A. GENAZZANI, Biosimilars in Italy: what do realworld data reveal?, Generics and Biosimilars Initiative Journal, 15 septembre 2017, vol. 6, n° 3

[1020] A. NAVARRIA, V. DRAGO, L. GOZZO, L. LONGO, S. MANSUETO, G. PIGNATARO, F. DRAGO, Based Schemes in Italy Really Work ? « Success Fee » : A Novel Measure for Cost-Cotainment of Drug Expenditure, Value in Health, Vol. 18, n°1, 2015

[1021] *Ibid*

[1022] 8ème CSIS, mesure phare n° 13, Simplifier et rendre prévisible la régulation des médicaments, 2018, p.27

Ces contrats de paiement à la performance ne sont pas très développés en France pour plusieurs raisons.

Premièrement, en France, un accord de prix est indispensable pour que le produit soit inscrit sur les listes (collectivité, sécurité sociale, liste en sus) et pour que le produit puisse accéder au marché.

Deuxièmement, il existe de gros enjeux financiers pour les pouvoirs publics. En effet, ils avancent les fonds et en cas de performance du médicament en vie réelle inférieure à celle prédéterminée, le laboratoire s'engage à rembourser le coût du traitement.

Troisièmement, il faut que les laboratoires puissent lever les incertitudes posées par l'efficacité de leur produit et selon le produit le CEPS et l'industriel peuvent s'opposer. En effet, si le produit comporte des doutes sur son efficacité et s'il ne constitue pas un besoin majeur pour les patients, dans ce cadre, le CEPS aura tendance à vouloir négocier un prix plus faible que celui réclamé par l'industriel. A l'opposé, et ce fut le cas pour le Sovaldi®, l'industriel peut être en position de force si le produit se révèle performant lors de son développement clinique et si peu d'incertitudes apparaissent quant à son efficacité en vie réelle, et ce d'autant plus si le besoin médical est grand. Alors, l'industriel pourra demander un prix élevé. De son côté, le CEPS a tout intérêt à conclure un contrat à la performance afin de réduire l'impact budgétaire provoqué par le traitement des patients non répondeurs.

Quatrièmement, il faut s'accorder sur la valeur du médicament dans le cadre de la conclusion de ce contrat. L'industriel peut avoir une valeur de son produit différente de celle du CEPS. De plus, le CEPS est contraint par l'ONDAM et doit veiller à la maitrise des dépenses. Cependant, avec ce type de contrat, la prévisibilité du coût est limitée.

Dans ce cadre, il s'agit alors de mettre en place un système de prix et de remboursement plus efficace pour les médicaments innovants et qui correspondrait à chaque indication du médicament. L'apport du médicament pour chaque patient sera alors valorisé. Il faudrait déterminer comment s'effectue cette évaluation en vie réelle. Il pourrait être envisagé le QALY ou sinon l'économie réalisée par le système de santé suite à l'amélioration de l'état de santé du patient.

D'une part, le QALY se définit comme une approche coût-efficacité afin de « *fonder des arbitrages entre différents traitements permettant d'améliorer la santé. Les gains de santé sont quantifiés en termes d'années de vie gagnées, pondérées par leur qualité : chaque année de vie est pondérée par un coefficient compris entre 0 et 1 exprimant, depuis l'état de parfaite santé correspondant au coefficient 1, toutes les gradations de mal-être croissant jusqu'à la mort correspondant au 0.* »

Toutefois, de par cette définition, il apparait que seuls les médicaments les plus efficaces car ils apportent le plus d'années de vie et de qualité de vie sont susceptibles d'être les mieux remboursés

par l'Assurance maladie. Ce système limiterait alors la prise en charge financière du médicament innovant.

D'autre part, lors d'une conférence de presse organisée par le groupe Roche en 2013, son directeur général S. SCHWAN a proposé un nouveau système de fixation des prix des médicaments applicable aux thérapies cellulaires visant à prendre en compte le bénéfice réel apporté au patient[1023]. Il propose de créer un environnement tarifaire favorable pour la société et incitatif pour les industriels. Dans ce cadre, il est proposé de fonder les prix sur les sommes économisées par l'Assurance malade suite aux coûts de prise en charge, de transplantations, de fermeture de lits par exemple.

Dans tous les cas, il s'agit de collecter des données en vie réelle. L'enjeu résiderait dans la génération de données précises permettant d'évaluer la performance du médicament en vie réelle. L'arrêt du traitement ou le décès du patient peut être un critère assez simple à recueillir. Toutefois, ce simple critère ne peut suffire à évaluer la performance du médicament. En effet, il apparait important de tenir compte, si l'on prend l'exemple de l'oncologie, du type de tumeur par exemple. Cependant, il ne semble pas que ce type d'information soit collecté dans les registres.

Ainsi, dans ce cadre, le CEPS doit améliorer ses relations institutionnelles. Les révisions de prix effectuées dépendent fortement de ses systèmes d'information. Il s'agit également de redéfinir la position institutionnelle du CEPS. Il a été proposé qu'il devienne soit un acheteur public, dans ce cadre il pourrait prendre la forme d'un établissement public, dont le directeur général aurait des pouvoirs en matière de tarification ; soit une autorité de régulation[1024]. L'évolution de sa position institutionnelle semble inévitable et poursuivrait la logique mise en place visant à autonomiser certaines missions. En effet, l'ANSM est compétente pour l'AMM, la HAS l'est pour l'évaluation thérapeutique et médico-économique et l'admission au remboursement.

Il faut souligner que le financement des thérapies innovantes est dominé par des évaluations encore très incertaines. Plusieurs paramètres sont à prendre en compte afin de déterminer l'impact financier des traitements notamment la portée du traitement ou encore l'internationalisation du marché du produit. C'est pourquoi il apparaît fondamental de garantir une meilleure anticipation de l'arrivée des produits innovants.

---

[1023] SENAT, Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires sociales sur la politique du médicament, par G. BARBIER, Y. DAUDIGNY, n° 739, 2016, p.79

[1024] Cour des comptes, La fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficience et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer, Rapport, 2017

## PARAGRAPHE 2 : Garantir une meilleure anticipation de l'arrivée sur le marché des produits innovants

Suivre l'arrivée sur le marché des innovations apparait aujourd'hui fondamental et encore plus concernant les thérapies innovantes. Il s'agit de déterminer à l'avance quelles sont les innovations susceptibles de se développer en France. Pour ce faire, en France, il n'existe pas de système de veille centralisé qui permettrait de disposer de capacités d'anticipation et de prospective sur un éventuel développement des thérapies innovantes. Ainsi, bien qu'il existe un réel soutien de la part des pouvoirs publics afin de développer les thérapies cellulaires[1025], la définition d'une stratégie d'innovation est compliquée puisque les pouvoirs publics n'ont pas une parfaite connaissance du futur potentiel des innovations en cours de développement. D'ailleurs une des propositions de la French Health Tech est de définir une stratégie nationale avec l'ensemble des acteurs et des ministères concernés[1026]. Dans ce cadre, il apparait intéressant d'étudier un cadre potentiellement efficace de prospection (A) avant de présenter l'action de l'Union européenne visant à favoriser l'évaluation scientifique des nouveaux produits (B).

### A. L'établissement d'un cadre de prospection des médicaments innovants

Actuellement, peu de MTI ont obtenu une AMM. Toutefois, le jour où des MTI démontreront une efficacité indiscutable et impliqueront de réels bénéfices de santé publique sur le long terme, il semble qu'en France la limite restera les dépenses de santé publique. A ce titre, le premier traitement contre l'hépatite C, le Sovaldi®, a démontré les conséquences de cette absence de stratégie prospective. Après l'obtention d'une AMM européenne, il a fait l'objet d'une évaluation accélérée en France car il présente un intérêt majeur en santé publique. La HAS a considéré que le SMR de Sovaldi® était important et l'ASMR comme important ou modéré. La CT a de plus considéré que le Sovaldi® devait avoir le statut de médicament d'exception[1027] car il est particulièrement coûteux et présente des indications précises. Ce traitement est apparu efficace car il permettrait de guérir 90% des malades. En France, son prix annoncé est de 56 000 à 58 000 euros

[1025] Partie 2, Titre 2

[1026] France biotech, The Boston Consulting Group, La French Health Tech, Faire de la France un leader mondial de la santé, 2017

[1027] HAS, Commission de la transparence, Avis du 14 mai 2014, Sovaldi

par patient[1028]. Etant alors susceptible d'avoir un impact sur les dépenses de santé, il a fait l'objet d'une évaluation médico-économique par la CEESP qui a considéré que « *le calcul d'un ratio coût-efficacité moyen du sofosbuvir [substance active du Sovaldi®] dans l'ensemble de la population atteinte d' hépatite C chronique n' était pas méthodologiquement recevable, compte tenu de l'existence de comparateurs multiples pour certaines sous- populations et de la forte hétérogénéité des résultats entre les sous-populations* »[1029]. Le collège de la HAS a élaboré des recommandations sur le bien-fondé et les conditions de remboursement des antiviraux à action directe afin d'éclairer les pouvoirs publics sur la stratégie de prise en charge des patients pouvant bénéficier de ce traitement. Dans ce cadre, il a insisté sur « *l'impérative nécessité, compte tenu des enjeux à la fois en termes de santé publique et d'impact budgétaire des décisions de traitement, d'appuyer les choix de stratégies sur des évaluations d'efficience suffisamment solides et, à cet effet, de disposer pour tous les produits sollicitant une prise en charge par la collectivité de données spécifiques relatives à toutes les sous populations d'intérêt permettant une analyse médicale et économique robuste* »[1030]. Les pouvoirs publics ont calculé que le Sovaldi® coûterait entre 800 millions et un milliard d'euros à la sécurité sociale en 2015 si le prix devait être inchangé et en l'absence de restriction de soins[1031]. Les autorités se sont alors retrouvées dépourvues alors que le coût élevé de ce traitement était prévisible et était d'ailleurs connu.

Afin de mieux anticiper cet impact budgétaire en Europe, des Etats ont fait le choix du développement de dispositifs '*Horizon Scanning*' afin de mesurer l'impact des innovations sur le système de santé. L'objectif de ces dispositifs est de cerner les futurs traitements afin de mesurer leurs conséquences médicales, organisationnels et économiques. A ce titre, au Royaume-Uni le '*Horizon Scanning Research and Intelligence Center*' (NIHR) fait des études pour le compte du ministère de la santé, des finances, de la recherche et autres parties prenantes, il effectue un panorama des innovations émergentes et cible celles dont l'évaluation est urgente en raison de leurs conséquences éventuelles. En France, à l'image des stratégies menées visant la promotion de l'innovation, les études prospectives sont éclatées (1). Toutefois, il est aujourd'hui proposé d'établir un système prospectif fort (2).

---

[1028] P. SANTI, C. HECKETSWEILER, JB. CHASTAND, Le gouvernement s'attaque au coût exorbitant d'un médicament innovant contre l'hépatite C, Le Monde, 2014

[1029] Avis de la Commission évaluation Economique et Santé publique, Sovaldi, 2014

[1030] HAS recommandation du Collège, Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe, 2014, p.16

[1031] S. GODELUCK, Un mécanisme inédit pour maîtriser le coût de l'hépatite C, Les Echos, 2009

*1. L'éclatement des études prospectives visant l'arrivée des innovations*

En France, il existe des initiatives éclatées. Le ministère de l'économie, des finances et de l'industrie réalise tous les cinq ans une étude prospective dont l'objet est d'identifier les principales technologies stratégiques pour les cinq à dix ans à venir. Le premier rapport a été publié en 1995 puis les études ont été réitérées en 2000[1032]. En 2006[1033], un troisième rapport voit le jour et rompt avec les précédents. Cette étude marque une rupture avec les autres études car elle présente nettement moins de technologies[1034]. Les auteurs de ce troisième rapport ont étudié « *des systèmes qui reposent sur plusieurs briques technologiques plus étroites* »[1035]. Un rapport d'information sur la recherche et l'innovation paru en 2008 remarque l'absence d'une véritable analyse stratégique par technologie clé présentant les forces, les faiblesses et les opportunités[1036]. Les rapports présentant les technologies clés qui ont suivi ont tenu compte des remarques du précédent rapport de 2006 sur les technologies clés ainsi que du rapport d'information sur la recherche et l'innovation de 2008. En effet, le rapport présentant les technologies clés de 2015 intègre l'ingénierie cellulaire et tissulaire dans sa fiche 76[1037] et présente les atouts, les faiblesses, les enjeux et les impacts du secteur. En 2016, un nouveau rapport des technologies clés est paru présentant les technologies clés 2020[1038]. Dans ce cadre, ce dernier rapport datant de 2016 présente également l'ingénierie tissulaire et cellulaire sous différents angles. En effet, la fiche 29 de ce rapport des technologies clés 2020[1039] présentant l'ingénierie tissulaire et cellulaire tient compte des atouts du secteur, de ses faiblesses, des opportunités, des menaces, de la position de la France au niveau mondial et présente les acteurs clés du domaine par région. A ce titre, dans la région Occitanie/ Pyrénées-Méditerranée sont présents quelques acteurs comme Cell Easy. Enfin cette étude permet de rendre compte de l'influence des innovations entre elles. Il est rare qu'une innovation n'ait pas d'effet sur le

---

1032 Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, Technologies clés 2005, Les Editions de l'industrie, collection Textes clés

1033 Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, Technologies clés 2010, Direction Générale des Entreprises, 2006 : La thérapie cellulaire y est présente comme une innovation émergente.

1034 Cette étude présente 83 technologies, alors que celle établie en 1995 pour 2000 présentait 136 technologies, et celle de 2000 pour 2005 en présentaient 119

1035 Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, Technologie clés 2010, DGE, 2006

1036 Rapport d'information de MM. J.KERGUERIS, C.SAUNIER, fait au nom de la délégation du Sénat pour la planification, Recherche et innovation en France : surmonter nos handicaps au service de la croissance, n°392, 2008

1037 Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, Technologies Clés 2015, Direction générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services, 2011, p.272 (regroupe 85 technologies clés)

1038 Ministère de l'économie de l'industrie et du numérique, Technologies clés préparer l'industrie du futur 2020, Direction Générale des Entreprises, 2016 (regroupe 47 technologies clés)

1039 *Ibid*, p.459

développement d'une autre ou inversement ne dépende pas du développement d'une autre. Ainsi, l'ingénierie cellulaire et tissulaire est fortement liée aux nouvelles modalités d'immunologie, à l'ingénierie génomique et à l'exploitation numérique des données de santé.

De plus, le Pôle interministériel de Prospective et d'Anticipation des Mutations économiques (PIPAME) créé en 2005, a pour objectif d'éclairer sur plusieurs années les mutations qui transforment les principaux secteurs économiques. Dans le cadre d'une gouvernance descendante, le PIPAME apporte aux acteurs des éléments d'alerte et de compréhension. Il propose des préconisations d'actions. Les agences nationales mènent également des activités de veille. Par exemple, la HAS organise des rencontres avec les industriels. Il existe des veilles technologiques décentralisées. En 2006, lorsque la DHOS a transformé les directions de la recherche clinique en directions de la recherche clinique et de l'innovation, il était prévu que ces structures assurent « *une veille sur les innovations* »[1040] afin d'organiser au mieux la recherche dans les hôpitaux. Enfin, les hôpitaux possèdent en principe des cellules de veille technologique et réglementaire. A l'AP-HP il existe également un Comité d'évaluation des technologies de santé. Quant au secteur industriel, les entreprises peuvent réaliser une veille afin d'étudier le marché. D'ailleurs, le LEEM a créé une base de données médicament en 2015 afin de rassembler les études cliniques menées dans le monde par les entreprises du médicament. Les sociétés savantes effectuent également de la veille afin d'améliorer la pratique professionnelle sans oublier les associations de patients qui exercent une veille importante.

Depuis 2015, le CEPS a mis en place un Comité de prospective des innovations médicamenteuses (CPIM) dans le but d'appréhender au mieux l'arrivée de nouveaux médicaments innovants dont le chiffre d'affaires est susceptible de peser fortement sur les dépenses de santé. Le président du CEPS a pu préciser que « *L'objectif est d'avoir des informations un peu plus précises sur les calendriers, les pathologies et populations visées et les chiffres d'affaires envisagés pour se préparer suffisamment à l'avance à l'arrivée de ces produits* »[1041]. Il vise dans ce cadre à éclairer des décisions prises quant à l'évaluation et à la tarification du produit. Ce comité vise à répertorier les innovations à venir et à en faire une analyse. Ceci se fait en lien avec la commission de la Transparence de la HAS en prévoyant deux ou trois réunions d'échanges par an. C'est un tableau complété par 25 entreprises du secteur pharmaceutique. Elles renseignent leurs molécules en développement de phase III voire de phase II pour les molécules susceptibles de bénéficier d'une procédure accélérée. Des critères précis sont demandés comme l'indication visée, le circuit de

[1040] Circulaire DHOS/OPRC n° 2006-521 du 6 décembre 2006 relative au renforcement des délégations à la recherche clinique des CHU pour améliorer la diffusion des innovations diagnostiques et thérapeutiques couteuses

[1041] Bulletin de l'association des pharmaciens de l'industrie et du club de la communication santé, 2015

distribution, l'éventualité d'une ATU, la date prévisionnelle de l'AMM, la population cible et le chiffre d'affaires prévisionnel. Ce tableau doit ensuite être tenu à jour. Le CPIM prévoit également l'audition des laboratoires afin de préciser les données communiquées. Ceci permet alors d'appréhender les tendances dans les arrivées des innovations thérapeutiques susceptibles d'avoir un impact budgétaire et un impact sur l'organisation du système de santé[1042]. Néanmoins, ceci n'est pas réellement articulé à un pilotage de la politique de l'innovation et se contente d'un dialogue avec les industriels.

Ainsi, il apparaît clairement que chacun possède un système de veille des technologies afin de remplir ses propres objectifs.

*2. La centralisation des études prospectives*

Il serait judicieux d'établir une initiative centralisée de veille à l'instar d'autres pays européens et que l'information soit partagée. La mise en place d'une base unique de veille technologie prospective qui soit partagée et consultative par le public, les médecins, les patients est d'ailleurs très souvent proposée[1043]. Le 8e CSIS a proposé cet Horizon Scanning[1044] afin de recueillir des données concernant le développement des innovations au sens large susceptible d'avoir un impact organisationnel et budgétaire. Les conditions de sa mise en oeuvre ne sont pas encore précisées. Ce système pourrait être utile pour les ministres, les organismes d'évaluation et de tarification afin de les renseigner sur les bénéfices, l'impact, les coûts, les économies induits sur un horizon d'environ trois ans avant l'enclenchement du processus d'obtention de l'AMM et compte tenu des délais d'accès au remboursement pour le produit. Il faudrait néanmoins délimiter précisément le champ de cet horizon scanning par exemple aux médicaments, aux dispositifs médicaux et aux pratiques professionnelles en fonction de leur impact sur le système de santé comme proposé par le HCAAM[1045]. Ainsi, seront regroupées les nouvelles thérapies innovantes et leur impact sur le marché en termes d'usage et d'indications sera analysé. A titre d'exemple, l'Italie possède un système de veille prospectif. Cet Etat a mis en place un suivi prospectif intéressant à 12, 18, 36 mois avant l'AMM européenne. A 36 mois avant l'AMM, le mécanisme d'action et les essais de phase II sont décrits ; à 18 mois, la phase III est précisée ; et à 12 mois, sont recueillies les données d'efficacité, de sécurité et le degré d'innovation par rapport aux comparatifs est précisé.

[1042] Accord cadre CEPS/LEEM, du 31 décembre 2015

[1043] Institut entreprise, Innover, c'est bon pour la santé !, par D. SZEFTEL, Rapport, Op. Cit.

[1044] 8ème Conseil stratégique des industries de santé, 2018, p.30

[1045] HCAAM, Innovation et système de santé, Rapport, 2016

A un niveau plus élevé, l'association '*Euroscan*'[1046] a pour ambition de constituer une base de données de veille technologique internationale. Cette association vise à mettre en place un réseau d'agences d'évaluation des technologies de la santé européens et internationaux afin de repérer et évaluer les technologies nouvelles et émergentes[1047]. L'initiative Beneluxa a pu contribuer à sa mise en place pour la Belgique, le Luxembourg, les Pays-Bas, l'Autriche et l'Irlande. En 2017, cette initiative Beneluxa a émis la proposition d'un '*horizon scanning*' commun à ces pays et l'a ouvert à d'autres étant appelés à contribuer financièrement. Il vise à identifier les produits pharmaceutiques nouveaux, l'établissement de priorités et l'évaluation précoce des produits. Une base de données serait constituée et un système de filtrage serait effectué visant à suivre une partie des produits à partir d'informations venant enrichir la base de données.

Au-delà de cet aspect prospectif qui permettrait de répondre aux enjeux financiers de l'arrivée sur le marché des thérapies innovantes, il s'avère intéressant d'envisager des méthodes comparatives de l'efficacité des médicaments afin d'évaluer au mieux ces produits. A l'échelle européenne, une politique de coopération à ce sujet est établie.

### B. L'établissement d'une politique européenne d'évaluation de l'efficacité comparative des médicaments

L'arrivée sur le marché de médicaments et produits de santé innovants bouleverse considérablement la prise en charge des patients, d'autant plus qu'ils représentent un coût financier élevé et posent de grands enjeux quant à la soutenabilité du financement des systèmes de santé. Les systèmes de santé européens sont confrontés de plus en plus à des ressources financières contraintes. L'évaluation rigoureuse de la valeur du produit de santé s'impose dans ce cadre. Afin de fixer le prix le plus « juste » au regard du service rendu, le développement d'une politique de coopération en matière d'évaluation au sein des Etats membres de l'Union européenne apparaît intéressant[1048]. L'évaluation des technologies de la santé (ETS) est un processus synthétisant les informations sur les problématiques médicales, sociales, économiques et éthique liées à l'utilisation de ces technologies.

---

[1046] Site Web : euroscan.org

[1047] Il existe plusieurs réseaux dans le monde : Arabscan, Asiascan, Afroscan, Latinscan

[1048] La fixation du prix des produits relève de la compétences des Etats membres, c'est pourquoi l'UE s'est intéressée simplement à l'évaluation des produits
F. TABOULET, B. JUILLARD-CONDAT, L'accessibilité économique des médicaments dans l'Union européenne, *In* Les nouveaux enjeux de la politique pharmaceutique européenne, Pour des produits de santé sûrs, innovants et accessibles, Journées Louis Dubouis, Sous la direction de N. DE GROVE-VALDEYRON, Les Actes de la Revue du droit de l'Union européenne, Editions Clément Juglar, p.119-138

Cette évaluation est menée par la HAS en France. La proposition de la Commission (1) se concentre sur les aspects cliniques de l'ETS. Autrement dit, elle souhaite agir sur les questions liées à la sécurité et l'efficacité clinique du nouveau produit par rapport aux produits du marché. De plus, une synergie entre ce réseau d'évaluation des technologies de la santé et les organismes chargés d'évaluer le produit en vue de son AMM apparait très intéressante (2).

*1. L'établissement d'un réseau d'évaluation des technologies de la santé*

Les Etats membres de l'Union européenne ont travaillé en 2006 à la mise en commun de leurs informations concernant l'évaluation des technologies de santé à travers un réseau européen d'évaluation des technologies de santé: '*European Network for Health Technology Assessment*' (EUnetHTA) établi par la directive 2011/24/UE[1049]. Ce réseau a pour objectifs de développer des outils afin d'améliorer la coordination et réduire la duplication des travaux, de faciliter leur utilisation par les décideurs nationaux et de soutenir les Etats ayant une faible expérience dans l'évaluation des technologies de santé tout en garantissant leur autonomie dans les décisions prises. Depuis 2009, le programme de Santé de la Commission Européenne[1050] ainsi que les Etats membres de l'UE ont mis en place des actions communes[1051] dans le but d'encourager le développement européen des ETS. Une première action commune mise en place de 2010 à 2012 visait à mettre en oeuvre une collaboration efficace et durable des ETS en Europe. S'en est suivie une deuxième action commune se déroulant de 2012 à 2015 visant au renforcement des outils de la collaboration des ETS et à la mise en place d'une collaboration européenne en matière d'ETS conformément aux exigences de la directive 2011/24/UE[1052]. Une troisième action est en place de 2016 jusqu'en 2020 afin d'implanter une coopération scientifique et technique durable en matière d'évaluation des technologies de santé. L'ensemble de ces actions a permis aux Etats membres de partager leurs connaissances méthodologiques et d'échanger sur l'évaluation des technologies de la santé.

---

[1049] Directive 2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers, JOUE L88/45, 4 avril 2011

[1050] Règlement (UE) n° 282/2014 du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2014 portant établissement d'un troisième programme d'action de l'Union dans le domaine de la santé (2014-2020) et abrogeant la décision n°1350/2007/CE, Annexe I « *Priorités thématiques* », 3. « *Contribuer à des systèmes de santé innovants, efficaces et viables* », 3.1 « *Favoriser la coopération, à titre volontaire, entre les États membres dans le domaine de l'évaluation des technologies de la santé dans le cadre du réseau d'évaluation des technologies de la santé établi par la directive 2011/24/UE.* »

[1051] HAS, Pour un développement de la coopération européenne en matière d'évaluation des technologies de santé, Dossier de presse, 2015

[1052] Directive 2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers, Op. Cit.

Conformément à la directive 2011/24/UE[1053], la Commission soutient et facilite la coopération et l'échange d'informations entre les Etats membres dans le cadre du réseau EUnetHTA. C'est sur cette base que la Commission a adopté une décision d'exécution en 2013[1054] fixant les règles de la création, de la gestion et du fonctionnement du réseau EUnetHTA. Ce réseau s'est réuni pour la première fois en octobre 2013 et est composé de volontaire d'ETS, d'agences ou d'organismes d'ETS nationaux. Ce réseau bénéficie du soutien d'un mécanisme de coopération scientifique et technique exercée par l'action commune EUnetHTA. Une fois l'évaluation effectuée, les méthodes et procédures utilisées doivent être plus prévisibles dans toute l'UE et les évaluations cliniques communes ne doivent pas être répétées au niveau national. De plus en 2015, la Commission s'est dotée d'un groupe d'experts, '*Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for patients*' (STAMP) afin de l'aider à analyser l'application du cadre législatif européen dans le but d'identifier le meilleur moyen de promouvoir l'innovation et de faciliter l'accès aux médicaments.

En 2018, la Commission a proposé un règlement afin de renforcer la coopération entre les Etats membres. Ce règlement est toujours en cours de discussion[1055]. En effet, en dépit des progrès réalisés suite à cette coopération européenne, certains problèmes demeurent et ne peuvent être correctement résolus dans le cadre d'une coopération volontaire au sein du réseau EUnetHTA[1056]. Il vise à rendre les technologies de la santé accessibles aux patients, à faire un meilleur usage des ressources disponibles et à améliorer la prévisibilité de cet accès. La proposition de règlement vise à mettre en place les bases d'une coopération européenne en matière d'évaluation clinique commune des nouveaux médicaments et de certains nouveaux dispositifs médicaux. Les Etats membres auront la possibilité d'utiliser des méthodes, les procédures et les outils communs d'ETS dans toute l'Union. Ils pourront collaborer essentiellement dans quatre domaines : « *les évaluations cliniques communes, axées sur les technologies de la santé les plus innovantes et présentant le plus fort potentiel de répercussions sur les patients* », « *les consultations scientifiques communes, qui permettront aux développeurs de technologies de la santé de demander l'avis des autorités responsables de l'ETS* » ; « *l'identification des technologies de la santé émergentes, pour déterminer tôt quelles sont les technologies prometteuses* » ; « *la coopération volontaire dans*

---

[1053] *Ibid*, Article 15

[1054] Décision d'exécution du Commission 2013/329/UE du 26 juin 2013, arrêtant les règles relatives à la création, à la gestion et au fonctionnement transparent du réseau d'autorités ou organismes nationaux responsables de l'évaluation des technologies de la santé

[1055] Dernière discussion consultée: Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU - Presidency Progress report, 15 juin 2020 (dernier accès le 10 septembre 2020)

[1056] *Ibid*

*d'autres domaines.* »[1057] De plus, la Commission propose de mettre en place un groupe de coordination des Etats membres en matière d'ETS. Ce groupe sera composé de représentants des autorités et organismes d'ETS nationaux. Le groupe supervisera les évaluations cliniques communes et les autres travaux rédigés par des experts nationaux désignés. Ce projet européen prévoit néanmoins de garder séparées les évaluations cliniques d'une part, qui seraient centralisées et donc communes au niveau européen et effectuées par plusieurs pays, à l'image de ce qui est fait actuellement pour les AMM en procédure centralisée avec le rapporteur et le co-rapporteur. D'autre part, l'évaluation non clinique restera locale puisque les critères économiques doivent rester des décisions nationales.

Cette évaluation clinique coordonnée du produit se trouve également intéressante à mettre en perspective avec l'évaluation réglementaire du produit effectuée par l'EMA.

*2. Une coordination profitable entre l'évaluation réglementaire et l'évaluation des technologies de la santé*

Le réseau EUnetHTA collabore depuis 2010 avec l'EMA sur la base des recommandations du '*High Level Pharmaceutical Forum*'[1058]. Il vise à profiter des synergies entre l'évaluation réglementaire et l'évaluation des technologies de la santé tout au long du cycle de vie du médicament. Des intérêts mutuels ont pu être identifiés. En effet, il a pu être établi que l'évaluation de la balance bénéfices/ risques pouvait contribuer à l'efficacité de l'évaluation rendue par les ETS. Un premier plan de travail a été établi entre 2012 et 2015. Un bilan a été publié en 2016. Un nouveau plan de travail a été défini pour la période 2017-2021 afin d'améliorer l'efficacité et la qualité des processus d'évaluations respectives, d'assurer un dialogue efficace sur les besoins de preuves dans le but de faciliter l'accès aux médicaments aux patients de l'Union européenne. Ce travail commun présente l'avantage d'aider les laboratoires dans leur démarche de développement de médicaments car ceci peut aider à améliorer le travail de recherche clinique et permet de générer plus efficacement les preuves dont chaque organisme a besoin afin de délivrer les autorisations attendues. Pour ce plan de travail, plusieurs thématiques posant de nombreux enjeux actuels font l'objet de cette collaboration comme le dialogue précoce et les avis scientifiques (une plateforme conjointe de consultation parallèle est créée depuis juillet 2017 afin de fournir aux laboratoires des conseils réglementaires et des conseils quant à l'évaluation ETS visant à apporter de la clarté dans les exigences en matière de données à fournir) ; les besoins médicaux non satisfaits ; le partage des approches méthodologiques

[1057] Proposition de Règlement du Parlement européen et du Conseil concernant l'évaluation des technologies de la santé et modifiant la directive 2011/24/UE, 31 janvier 2018

[1058] Commission européenne, High Level Pharmaceutical Forum 2005-2008, Conclusions and Recommandations, Rapport, 2010

pour la conception, l'analyse et l'interprétation des essais cliniques et des études observationnelles ; les avantages et la valeur thérapeutique ajoutée pour les médicaments orphelins ; la génération de données post-autorisation (les registres par exemple de patients sont optimisés dans ce cadre afin de faciliter le recueil de données dont les organismes ont besoin)[1059].

Cette nouvelle approche permet alors de générer des données pertinentes partagées entre les différents évaluateurs. Ceci permettrait de combler le retard dans les négociations de prix et de remboursement au niveau national, surtout que ce retard est très certainement expliqué en partie par les exigences de preuve à fournir quant à la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments pour les laboratoires. Ils délaissent de ce fait, pour un moment, les données nécessaires à l'évaluation du rapport coût/efficacité.

Une potentielle négociation coordonnée des prix des médicaments au niveau européen n'est pas envisagée pour le moment. Toutefois, une négociation entre ces Etats membres permettrait d'agir sur les prix pratiqués par les industriels.

**CONCLUSION :**

Ainsi, la procédure d'évaluation des produits doit davantage évoluer afin de tenir compte de la réalité des produits innovants à l'image des thérapies cellulaires. Egalement, au regard des prix élevés proposés par les industriels afin de pouvoir utiliser les thérapies, il s'agit de se demander si l'évaluation du produit ne doit pas être davantage approfondie. En effet, rares sont les produits ayant bénéficié d'un niveau ASMR I ou II dont l'attribution est réservée à la démonstration d'une avancée notable en termes de mortalité. Dans ce cadre, les prix apparaissent hors de proportion avec les performances supposées des produits. La mise en place d'une évaluation clinique plus rigoureuse n'est-elle pas davantage justifiée afin de savoir ce que ces produits apportent réellement aux patients ? De plus, il apparait important de souligner que le Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 garantit la protection de la santé[1060]. Egalement, l'article L1110-1 du Code de la santé publique garantit ce droit qui doit être mis en oeuvre par l'ensemble des « *professionnels, les établissements et réseaux de santé, les organismes d'assurance maladie ou tous autres organismes participant à la prévention et aux soins* »[1061], les autorités sanitaires quant à elles doivent garantir « *l'égal accès de chaque personne aux soins nécessités par son état de santé et assurer la continuité*

[1059] EMA, EMA/661613/2017, EMA-EUnetHTA three-year work plan, 2017-2020, 2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-eunethta-work-plan-2017-2021_en.pdf

[1060] Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946, Alinéa 11

[1061] Article L1110-1 du Code de la santé publique

*des soins et la meilleure sécurité sanitaire possible* »[1062]. Il peut en être déduit que l'accès de chacun aux meilleurs soins financés doit être garanti et cela s'applique à l'ensemble des médicaments dès lors que le remboursement est décidé ou est potentiel dans le cadre de l'ATU. Ne serait-il pas alors judicieux de faire primer l'intérêt des patients sur l'intérêt des industriels ? Dans ce cadre, pourquoi ne pas considérer le délai d'accès des patients aux dernières avancées médicales comme un critère de performance des systèmes de santé.

[1062] *Ibid*

## CHAPITRE 2 : Favoriser l'accès des patients aux thérapies cellulaires

En 2009, pour la première fois en Europe, une AMM a été accordée à un médicament de thérapie cellulaire à usage autologue, Chondrocelect®, visant à traiter des lésions de cartilage de genou[1063], démontrant alors que la thérapie cellulaire est sur la voie du développement. Actuellement, les sociétés de biotechnologie ciblent essentiellement l'oncologie comme domaine de développement des médicaments[1064]. La majorité des produits est en effet concentrée sur trois aires thérapeutiques. Il y a 119 produits en oncologie en cours de développement, contre 53 pour les maladies infectieuses et 43 pour les maladies du système nerveux central. Sur 404 produits en développement, 57% sont à des stades précoces de développement et sont essentiellement en phase de preuve de concept ou en phase préclinique. 22% sont en phase plus avancée, en essai clinique de phase II et phase III. 2% sont en cours d'enregistrement et 5% sont commercialisés[1065]. Ainsi, peu sont réellement accessibles aux patients. En France, il y a actuellement plus de 140 essais cliniques menés concernant la thérapie cellulaire[1066]. 21 essais sont en phase I, 77 en phase II, 26 en phase III[1067]. Pour de nombreux patients gravement malades, il n'existe pas de solution thérapeutique. Toutefois, cette réalité est le produit de l'utilisation de nouvelles molécules provenant du corps humain (donc n'étant pas chimiques) et induisant de ce fait, des procédures d'évaluation du produit très rigoureuses à chaque étape du développement afin que le produit soit disponible sur le marché français. De plus, les méthodes de développement de ces produits ne sont pas forcément adaptées ce qui induit des délais supplémentaires de développement. Ces enjeux sont à conjuguer avec la demande des patients qui souhaitent avoir recours à ces thérapies, ce qui est tout à fait compréhensible suite aux espoirs suscités par ces dernières. De ce fait, le délai d'attente afin d'avoir accès à ces produits peut ne pas être acceptable aux yeux des patients atteints de pathologies très graves surtout s'il n'existe aucun traitement disponible[1068].

Il s'agit alors de se demander comment est favorisé l'accès aux patients aux thérapies cellulaires.

---

[1063] Décision C(2009)7726 de la Commission du 5 octobre 2009

L'autorisation de mise sur le marché a été depuis, retirée, à la demande du titulaire de cette autorisation, le laboratoire TiGenix NV, par la décision C(2016)5077 de la Commission du 29 juillet 2016

[1064] France Biotech, Etude menée sur 149 sociétés, octobre 2019, In Panorama France Healthtech, 17ème édition, 2019, p.19

[1065] Panorama France Healthtech, 17ème édition, 2019, p.19

[1066] Site ClinicalTrials.gov : essais cliniques dont le recrutement est complet, que l'essai ait débuté ou pas encore
Site Web : https://clinicaltrials.gov/ct2resultscond=&term=stem+cell+therapy&cntry=FR&state=&city=&dist=&recrs=e (dernier accès le 19 octobre 2020)

[1067] *Ibid*

[1068] PJ. EVERS, Early access to medicinal products : potential and limits, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2014

Les pouvoirs publics français sont conscients de ce besoin revendiqué par les patients en attente de traitements efficaces souhaitant accéder rapidement à de nouvelles thérapies cellulaires. Dans ce sens, ils ont donc souhaité favoriser cet accès plus rapide par la mise en œuvre de plusieurs initiatives (SECTION 1). Toutefois, ces initiatives semblent insuffisantes jusqu'à présent. En effet, la demande pressante d'accéder à ces nouveaux traitements se traduit depuis quelques années par des offres de thérapies cellulaires non-éprouvées posant de sérieuses questions de légalité et de sécurité (SECTION 2).

## SECTION 1 : Les initiatives favorisant un accès précoce aux thérapies cellulaires

Dans les années 1990, la France a mené une politique en matière d'accès précoce aux médicaments innovants. Celle-ci s'est traduite par la mise en place des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU). Ces ATU ont permis un accès large et plus rapide aux patients atteints de maladies graves aux nouveaux médicaments avant leur AMM, soit plusieurs mois voire années avant que ces produits ne soient accessibles sur le marché français (PARAGRAPHE 1). Néanmoins, la recherche clinique reste la voie principale dans l'accès aux thérapies cellulaires (PARAGRAPHE 2).

### PARAGRAPHE 1 : La mise en place des Autorisations Temporaires d'Utilisation

La mise en place du mécanisme d'ATU a permis à des patients d'avoir accès à des médicaments innovants précocement représentant de ce fait un gain de chance. Ce mécanisme permet de contourner la lenteur du système d'accès de droit commun au marché des médicaments. Lors d'une audition conduite afin de réaliser un rapport sur la perception de ce mécanisme, il est apparu qu'il faisait l'unanimité[1069]. Toutefois, avec l'apparition des thérapies innovantes, il a pu présenter des limites (A) auxquels les pouvoirs publics essaient de répondre (B).

[1069] SENAT, Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce, Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales, par Y. DAUDIGNY, C. DEROCHE, V. GUILLOTIN, n°569, 2018

**A. La promotion de l'usage compassionnel en France**

Le mécanisme des ATU[1070] a été créé sur la base des dispositions de la loi du 8 décembre 1992[1071] par un décret adopté en 1994[1072] en vue d'assurer un accès précoce aux médicaments anti-VIH. Il constitue une procédure dérogatoire à l'AMM. En outre, il ne peut se substituer à un essai clinique ou freiner la mise en oeuvre de ces essais et n'a pas pour objectif de prolonger le traitement initié dans le cadre d'un essai clinique[1073]. Il peut s'agir soit de médicament autorisés à l'étranger, soit en cours de développement. Egalement, il peut s'agir de médicaments ayant eu une suspension, un refus ou un retrait d'AMM mais qui pourraient répondre à un besoin pour certains patients. La France a encadré les potentielles utilisations de ce mécanisme (1). Toutefois, il faut noter que ce dispositif ne répond plus actuellement au contexte dans lequel il a été créé (2).

*1. L'encadrement de l'ATU*

La règlementation européenne[1074] s'est inspirée du dispositif français des ATU mis en place en 1992. Afin de situer l'ATU dans la réglementation française, il s'agit d'une mise à disposition aux patients d'une spécialité selon un mode dérogatoire et anticipé se situant entre les essais cliniques et la commercialisation « *de droit commun* ». Généralement l'ATU est demandée en fin de période de développement et d'essais cliniques, en amont de l'AMM. Les demandes d'ATU ne peuvent être sollicitées que dans des conditions bien précises édictées par le Code de la Santé Publique : elles ne peuvent concerner que des indications thérapeutiques précises ; les spécialités doivent être destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ; il ne doit pas exister de traitement approprié disponible sur le marché ; la mise en œuvre du traitement ne doit pas pouvoir être

---

[1070] ANNEXE 4 - Le circuit du médicament bénéficiant d'une ATU

[1071] Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament, JORF n°288 du 11 décembre 1992, article 21

[1072] Décret n° 94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique, JORF n°159 du 10 juillet 1994

[1073] ANSM, ATU, RTU, essais cliniques, point de situation, Présentation effectuée par Cecile Delval

[1074] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Op. Cit., article 5§1 : « *médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe.* »
Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, Op. Cit., article 83 : Les Etats membres peuvent autoriser un médicament pour un usage compulsionnel visant un « *groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé* » lorsque le médicament fait l'objet soit d'une demande d'AMM, soit d'essais cliniques en cours. [1075]

différée[1075]. Dès lors, le Code de la santé publique prévoit que deux types d'ATU puissent être demandés « *à titre exceptionnel* »[1076] sachant que ces deux catégories d'ATU doivent répondre aux conditions mentionnées ci-dessus.

Premièrement, une ATU de cohorte peut être demandée par les laboratoires. Ces derniers ont l'obligation, dans ce cadre, de présenter une demande d'AMM à l'EMA dans le cadre des MTI[1077] ou de s'engager à le faire dans un délai d'un an à compter de l'obtention de l'ATU. Si la demande est favorablement évaluée et qu'une autorisation est obtenue, l'ATU est valable pour une durée d'un an renouvelable. L'ATU se déroule en parallèle à la phase d'examen de l'AMM par l'EMA et prend fin au moment de l'obtention de l'AMM. Cette ATU est réservée à des groupes de patients et est délivrée à la demande des industriels. L'efficacité et la sécurité des médicaments sont fortement présumées au vue des résultats d'essais thérapeutiques[1078]. Ainsi, par exemple le produit Yescarta® a obtenu une ATU de cohorte par l'ANSM le 17 juillet 2018[1079], le laboratoire Gilead a obtenu une AMM de l'EMA pour Yescarta® le 23 août 2018[1080]. L'ATU de cohorte autorisée par l'ANSM a pris fin le 31 décembre 2018[1081]. Dans ce cadre, le RCP, la notice et l'étiquetage doivent être fournis au dossier de demande d'ATU. Ces ATU de cohorte permettent à de nombreux patients d'accéder à des traitements innovants.

Deuxièmement, l'ANSM peut délivrer une ATU nominative qui sera validée pour un patient désigné. Elle vise à tenir compte de la situation médicale du patient ne pouvant participer à une recherche impliquant la personne humaine. Cette ATU est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur si le médicament est susceptible de représenter « *une efficacité cliniquement pertinente et un effet important pour lui, que des conséquences graves pour*

---

[1075] Article L5121-12, I, du Code de la santé publique

[1076] *Ibid*

[1077] Les MTI font l'objet d'une AMM centralisée, Partie 1, Titre 2, Chapitre 2, Section 1, Paragraphe 1

[1078] Article L5121-12, I, 1) du Code de la santé publique

[1079] Site de l'ANSM
Site Web : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Listedes-ATU-arretees/YESCARTA-1-x-106-nbsp-2-x-106-nbsp-cellules-kg-dispersion-pour-perfusion
Résumé du rapport de synthèse n°1, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) 1*106 - 2*106 cellules/kg dispersion pour perfusion Période du 30/07/2018 au 30/09/2018

[1080] Autorisation de mise sur le marché Yescarta
Site Web : https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta#authorisation-details-section

[1081] Site de l'ANSM

Site Web : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Listedes-ATU-arretees/YESCARTA-1-x-106-nbsp-2-x-106-nbsp-cellules-kg-dispersion-pour-perfusion
Résumé du rapport de synthèse n°1, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) 1*106 - 2*106 cellules/kg dispersion pour perfusion - Période du 01/10/2018 au 31/12/2018

*ce patient sont fortement probables en l'état des thérapeutiques disponibles et que leur efficacité et leur sécurité sont fortement présumés en l'état des connaissances scientifiques* »[1082]. Le médecin doit justifier que le patient a reçu une information adaptée à sa situation sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques, les contraintes et le bénéfice susceptible. Ces ATU sont délivrées via une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI). Les ATU nominatives peuvent être mises en place plus précocement que les ATU de cohorte puisque l'accès se fait au cas par cas. Certaines ATU nominatives peuvent être délivrées sur le long terme si l'industriel ne dépose pas d'AMM pour le produit concerné. Néanmoins, cette situation peut représenter un risque pour les patients car le laboratoire pourrait abandonner la production du produit et donc les patients n'auraient plus accès au produit[1083].

Dans ces deux cas, c'est l'ANSM qui délivre ces ATU au cas par cas. Elle évalue le médicament quant à sa qualité, sa sécurité, son efficacité et tient compte de la maladie à traiter et des alternatives thérapeutiques. L'ANSM rend son évaluation dans un délai de 2 à 4 mois pour une ATU de cohorte ; dans un délai de quelques heures à une semaine pour une ATU nominative. Cependant, aucune durée n'est fixée légalement. De plus, l'ANSM détient un registre des patients traités dans le cadre d'ATU nominative via le système e-Saturne, et également dans le cadre d'ATU de cohorte et le met à jour. Sur le site de l'ANSM, l'ensemble des ATU en cours et arrêtées sont publiées ainsi que les Protocoles d'Utilisations Thérapeutiques. Etant responsable de la délivrance des ATU, l'ANSM marque une réelle volonté de développer les ATU de cohorte. En effet, depuis 2012, elle développe une nouvelle politique dont l'objectif est de « *privilégier, pour tous les patients en situation d'impasse thérapeutique, un accès équitable et encadré aux traitements innovants, par le développement des ATU de cohorte* »[1084]. Cette volonté est d'ailleurs en adéquation avec les orientations stratégiques définies dans le contrat d'objectifs et de performance passé entre le Ministère de la santé et l'ANSM en juillet 2015. Il précise en effet, que l'un des objectifs de l'ANSM est de « *favoriser un accès rapide, encadré et large à l'innovation et à l'ensemble des produits de santé* »[1085]. Cet objectif est de nouveau partagé par le contrat d'objectifs et de performance couvrant la période 2019/2023. En effet, le renforcement des dispositifs d'accès

[1082] Article L5121-12, I, 2) du Code de la santé publique

[1083] SENAT, Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce, Op. Cit.

[1084] ANSM, Rapport d'activité 2016

[1085] ANSM/Etat, Contrat d'objectifs et de performance, 2015/2018, 17 juillet 2015, « Orientation stratégique n°2 »

précoce à l'innovation (autorisation temporaire d'utilisation) est prévu dans le cadre d'un axe stratégique de ce contrat[1086].

Ces cadres d'accès précoces fixés bénéficieront très certainement aux thérapies cellulaires et aux thérapies innovantes au sens large, à l'image de Yescarta®. Ce mécanisme a été mis en place en 1994 et ne semble plus correspondre aux mêmes produits.

*2. Le changement de nature du dispositif d'ATU*

Depuis sa création, le dispositif d'ATU ne répond plus forcément aux même besoins. En effet, premièrement, il tend à s'adresser à de plus en plus de patients. Son caractère dérogatoire ne semble plus d'actualité. Un rapport du Sénat remarque que « *le dispositif des ATU n'est plus un mécanisme compassionnel visant à prendre en compte le profil thérapeutique particulier de certains patients, mais un dispositif structuré d'accès précoce au marché destiné à de grands volumes de patients* »[1087]. Il semble s'adresser à de nombreux patients afin de leur donner accès à des traitements dont le coût est important. A titre d'illustration, il peut être citée la thérapie génique Zolgensma® qui a obtenu une AMM conditionnelle en Europe et une ATU de cohorte en France en mai 2020[1088].
Selon le rapport à la commission des comptes de la sécurité sociale de septembre 2017[1089], le nombre de produits sous ATU a augmenté entre 2013 et 2016 en France passant de 231 à 277[1090]. Cette augmentation concerne essentiellement les ATU de cohorte. De plus, alors que le mécanisme a été créé afin de permettre un accès aux patients au traitement anti-VIH et pour des médicaments indisponibles en France, aujourd'hui, les ATU de cohorte sont délivrées principalement pour des médicaments anticancéreux. En 2016, sur les douze spécialités pharmaceutiques entrées dans le mécanisme des ATU de cohorte, six s'inscrivaient en hématologie et en cancérologie. Ainsi, la combinaison de l'accroissement du nombre d'ATU délivrées et du coût élevé des traitements

---

1086 ANSM/Etat, Contrat d'objectifs et de performance 2019/2023, 23 mai 2019, Axe stratégique n°3

1087 SENAT, Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, Op.Cit.

1088 Site de l'ANSM, ATU de cohorte débutée le 25 mai 2020
https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/ Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/ZOLGENSMA-2-x-1013-genomes-de-vecteur-mL-solution-pour-perfusion

1089 Rapport à la Commission des comptes de la Sécurité sociale, Résultats 2016 Prévisions 2017 et 2018, Septembre 2017

1090 *Ibid*, p.116

bénéficiant des ATU fait que le coût des ATU augmente[1091]. Ainsi, en 2016, les dépenses liées aux ATU ont atteint 997 millions d'euros s'expliquant notamment par l'arrivée des anti-PD1 (molécules anticancéreuses) sur le marché. Ces dépenses sont prises en charge par l'Assurance maladie. Sachant que pour tout médicament faisant l'objet d'une ATU, le prix est librement fixé par les laboratoires. En effet, le laboratoire exploitant le médicament peut fournir les médicaments bénéficiant du statut d'ATU aux établissements de santé à titre gracieux ou moyennant le versement d'une indemnité « *dont le montant est librement fixé par l'industriel* »[1092] qui le déclare au CEPS. Le Code de la sécurité sociale prévoit toutefois que le CEPS rend public le montant de l'indemnité maximale que les laboratoires peuvent demander aux établissements de santé pour les produits en ATU et en post-ATU. Il est prévu un tableau avec l'ensemble des spécialités pharmaceutiques prévoyant leur indemnité maximale[1093]. Ce tableau est réactualisé trois fois par an[1094].

Enfin, comme il a été mentionné dans le chapitre précédent, le délai entre l'obtention de l'AMM et la fixation du prix du médicament peut être long[1095]. Durant cette période, il est apparu primordial d'assurer la continuité du traitement afin d'éviter que les patients ne puissent plus accéder au traitement bénéficiant du statut d'ATU. De ce fait, la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé de 2011 prévoit la mise en place d'un dispositif expérimental afin de poursuivre la délivrance et la prise en charge des médicaments sous ATU avant leur inscription au remboursement durant une période maximale de sept mois[1096]. De plus, la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014[1097] a poursuivi ce dispositif en apportant quelques

---

[1091] En effet, les ATU ne conduisent pas forcément à un accès rapide pour les patients puisqu'après l'autorisation il faut ensuite que la tarification et le remboursement soient évalués. Les industriels ont alors tout intérêt à évaluer attentivement le potentiel de remboursement et la stratégie de tarification et d'accès au marché.

[1092] Site Ministère des Solidarités et de la Santé - Acteurs - Instances rattachées - ATU

Site Web : https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/atu-autorisationstemporaires-d-utilisation

[1093] L 162-16-5-1 du Code de la sécurité sociale I : *« Le laboratoire titulaire des droits d'exploitation d'une spécialité bénéficiant d'une ou de plusieurs autorisations mentionnées à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique prises en charge selon les modalités fixées à l'article L. 162-16-5-1-1 du présent code, ou pris en charge en application de l'article L. 162-16-5-2 du présent code déclare au Comité économique des produits de santé le montant de l'indemnité maximale qu'il réclame, le cas échéant, aux établissements de santé pour le produit dès lors que celui-ci ne fait pas l'objet d'une prise en charge au titre des articles L. 162-17 du présent code ou L. 5123-2 du code de la santé publique pour au moins l'une de ses indications. Le comité rend publiques ces déclarations. »*

[1094] Site Ministère des Solidarités et de la Santé - Acteurs - Instances rattachées - ATU

Site Web : https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/atu-autorisationstemporaires-d-utilisation

[1095] Partie 2, Titre 2, Chapitre 1

[1096] Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, JORF n° 0302 du 30 décembre 2011, article 24

[1097] Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014, JORF n° 0298 du 24 décembre 2013, article 48

adaptations. Ainsi, le régime mis en place est une phase « *post-ATU* » dérogatoire. Ce régime prend le relais au moment de l'obtention de l'AMM. Ce régime court à compter de l'obtention de l'AMM, cette date est fixée par l'ANSM marquant la fin de l'ATU, jusqu'à l'inscription du produit au remboursement. Ainsi, les médicaments ayant bénéficié du statut d'ATU avant d'obtenir une AMM sont toujours délivrés par les établissements de santé sur le fondement de l'indemnité qui est fixée par l'industriel. Sa durée dépendra de la procédure d'évaluation et de fixation du prix du médicament visant à son inscription au remboursement.

Il faut souligner que suite aux AMM pouvant être délivrées de façon plus précoce, la phase d'ATU apparaît plus courte que la phase de post-ATU. D'ailleurs il a pu être souligné que « *La précocité des AMM conduit par ailleurs à ce que certains médicaments présentant pourtant le « profil » adéquat pour en bénéficier ne s'inscrivent pas dans le dispositif des ATU, faute de temps* »[1098]. Cependant, cette phase d'ATU permet d'avoir un aperçu des conditions d'utilisation du médicament en vie réelle comme a pu le constater la présidente de la HAS[1099] et constitue alors un atout précieux afin de mesurer l'efficacité et les effets indésirables de la thérapie.

De ce fait, il apparaît important d'avoir des données solides concernant l'efficacité, la sécurité et l'efficience du médicament. Ceci se concrétise par la réalisation d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Ce protocole est établi entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation du médicament. Il fixe les modalités de suivi des patients traités par le médicament sous ATU ainsi que le recueil des données portant sur l'efficacité, les effets secondaires, les conditions réelles d'utilisation, les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament. Ces données recueillies sont délivrées à l'ANSM durant l'ensemble de la période d'ATU et de post-ATU ainsi qu'à la Commission de la transparence de la HAS par le biais du dossier de demande de remboursement[1100]. Toutefois, il est explicité[1101] que pour les traitements innovants dont font partie les thérapies cellulaires, rares sont les données obtenues en conditions réelles d'utilisation car peu de ces produits sont sur le marché, alors qu'un recueil de données plus efficace permettrait de rendre plus dynamique les ATU et de les réviser. En effet, l'évaluation de la HAS et le statut d'ATU délivré à un médicament ne sont pas forcément coordonnés. Dans ce cadre, il se peut que l'évaluation rendue par la HAS ne constate pas de progrès thérapeutique alors que le produit bénéficie du statut d'ATU.

---

[1098] SENAT, Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce, Op. Cit., p.31

[1099] HAS, Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants, 27 janvier 2020, p.3

[1100] Pour rappel, l'évaluation d'un produit par la HAS vise à comparer

[1101] HAS, Rapport d'activité 2017, p.31

Ainsi, la nature de l'ATU a changé et ne répond plus aux mêmes besoins. Toutefois, ces règles de fonctionnement n'ont pas changé. Il s'agit alors de les adapter afin de favoriser un accès rapide aux nouveaux traitements arrivant sur le marché à l'image des médicaments composés de cellules CAR-T. En effet, en juin 2018, l'EMA a rendu un avis positif pour l'AMM de deux médicaments de thérapie génique composés de cellules CAR-T : Kymriah® et Yescarta®. L'ANSM a délivré le 17 juillet 2018, deux ATU de cohorte afin de permettre aux patients français d'avoir accès à ces médicaments. Le 27 août 2018, la Commission européenne a délivré une AMM pour ces deux médicaments car ces produits bénéficiaient de résultats cliniques significatifs. Ces délivrances d'ATU pour ce type de produit nécessitent probablement une évolution de ce mécanisme.

**B. L'adaptation du dispositif d'ATU favorisant un accès rapide aux traitements innovants**

Avant l'adoption de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2019, les médicaments faisant l'objet d'une ATU dans une première indication (« *primo-ATU* ») étaient pris en charge par l'Assurance maladie. Egalement, afin d'assurer leur prise en charge à la suite de l'obtention d'une AMM, le dispositif post-ATU était prévu. Toutefois, les ATU étaient délivrées « *par produit en tant qu'il constitue une entité moléculaire nouvelle et non pour plusieurs indications de ce médicament en tant qu'il constitue un mode d'action thérapeutique* »[1102]. Elles n'étaient délivrées qu'en amont de la première AMM pour le produit. Durant cette période, l'ATU est modifiable afin d'élargir cette ATU à d'autres indications du produit. En effet, l'ATU de cohorte est donnée comme mentionné ci-dessus pour une ou plusieurs indications thérapeutiques précises. A la demande de l'industriel, le directeur général de l'ANSM pouvait modifier l'ATU. Cependant lorsque l'AMM est délivrée, le périmètre de l'ATU est fixé et se trouve limité au produit employé dans les indications thérapeutiques ayant fait l'objet de la demande d'AMM. Seuls les patients répondant strictement aux indications de l'AMM pouvaient bénéficier du médicament en post-ATU et les patients étant dans les cas où l'industriel a demandé une extension d'indication, alors en cours d'évaluation par l'EMA dans le cadre des MTI[1103]. De ce fait, ce mécanisme d'ATU ne semblait pas adapté aux médicaments innovants (1), c'est pourquoi il a évolué (2).

---

[1102] SENAT, Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, par Y. DAUDIGNY, C. DEROCHE, V. GUILLOTIN, n°569, 2018

[1103] *Ibid*

*1. L'inadéquation du fonctionnement de l'ATU aux médicaments innovants*

Les recherches actuelles ont fait de grandes découvertes, notamment les cellules CAR-T[1104]. L'utilisation de ces cellules est particulièrement reconnue en oncologie. Ces médicaments visent à renforcer le système immunitaire du patient en agissant sur des récepteurs présents dans divers organes et peuvent être efficaces contre plusieurs cancers simultanément, alors que les traitements actuels contre les cancers viennent traiter un cancer particulier sur un organe. Par exemple, c'est le cas pour les anticorps anti-PD1 et anti-PDL1. Les premières AMM pour ces anticorps anti-PD1 et anti-PDL1 ont été délivrées depuis 2013 en Europe et ont concerné le mélanome de stade IV, les cancers du poumon, de la vessie, du rein, de la tête et du cou et les lymphomes de Hodgkin. Le livre blanc du Cercle de Réflexion ImmunoOncologie (CRIO)[1105] indique que des programmes de développement clinique sont en cours sur une trentaine d'autres indications. Alors, de nouvelles AMM sont à prévoir pour ces traitements. Néanmoins, le fait que l'extension d'indication pour les immunothérapies sous ATU soit difficile à obtenir, entraine d'importantes pertes de chance pour les patients[1106]. En effet, il n'est aucunement garanti que les patients reçoivent le traitement le plus efficace. Les patients subissent de ce fait les contraintes réglementaires et administratives des laboratoires. L'INCa a d'ailleurs relevé que la France, bien qu'elle soit pionnière pour l'accès aux médicaments innovants en amont de leurs premières AMM, est aujourd'hui « *en queue de peloton* » pour les extensions d'indication[1107].

Afin de répondre à cet enjeu, le dispositif de recommandations temporaires d'utilisation (RTU) a été introduit par la loi dite « *Loi Médicament* » de 2011[1108] à la suite de l'affaire du Médiator. Ce dispositif a été modifié par la loi n° 2014-892[1109] et par le décret n° 2014-1703 modifiant les règles

---

[1104] Le tisagenlecleucel (Kymriah) est la première thérapie cellulaire adoptive par transfert de lymphocytes T approuvée aux Etats-Unis. Elle est indiquée chez les leucémies lymphoblastiques aigues à précurseurs B réfractaires chez les patients de moins de 25 ans. Elle est disponible en France en ATU nominative.

[1105] CRIO, Les défis de l'immunothérapie en oncologoe, Livre blanc, 2017, p.20

[1106] SENAT, Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, par Y. DAUDIGNY, C. DEROCHE, V. GUILLOTIN, n°569, 2018

[1107] *Ibid*

[1108] Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, Op. Cit.

[1109] Loi n° 2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014, JORF n°0183 du 9 août 2014

relatives à l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation[1110]. La RTU a été créée initialement afin d'encadrer la prescription hors AMM en cas d'absence d'alternative thérapeutique. Selon l'article R5121-76-1 du CSP « *La recommandation temporaire d'utilisation, établie en application du I de l'article L. 5121-12-1, a pour objet de sécuriser la prescription d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché par un prescripteur qui, pour répondre aux besoins spéciaux du patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres, lui prescrit ce médicament selon la forme galénique et la posologie qu'il estime appropriées (...)*». Dans ce cadre, l'ANSM peut autoriser l'utilisation d'un médicament en dehors des indications prévues par son AMM « *en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées* »[1111]. De plus, la spécialité pharmaceutique ne peut faire l'objet d'une RTU « *qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité* »[1112] afin d'améliorer ou stabiliser l'état du patient. De plus, si l'indication ou les conditions d'utilisation de la RTU concernent une maladie rare, l'avis « *du centre de référence compétent* » de la pathologie est sollicité par l'ANSM ; si l'indication ou les conditions d'utilisation de la RTU concernent le traitement d'un cancer, alors l'avis de l'Inca est sollicité[1113]. Ces RTU sont accordées pour une durée de trois ans renouvelable. L'objectif est d'encadrer et de sécuriser l'utilisation des médicaments grâce à la mise en place obligatoire d'un suivi des patients, organisé par les laboratoires concernés à leurs frais. Le protocole de suivi des patients précise les conditions de recueil des informations concernant l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation de la spécialité par le titulaire de l'AMM ou l'entreprise l'exploitant.

Ces RTU sont délivrées par l'ANSM à la demande des acteurs institutionnels comme le ministre chargé de la santé ou le ministre chargé de la sécurité sociale[1114] et permettent d'encadrer l'utilisation hors AMM. Ces RTU s'appliquent à des médicaments déjà autorisés et présents sur le marché et permettent d'autoriser un recours à une nouvelle indication mise en évidence au cours de

---

[1110] Décret n° 2014-1703 du 30 décembre 2014 modifiant les règles relatives à l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation établies en application du I de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique, JORF n° 0302 du 31 décembre 2014

[1111] Article L5121-12-1 du Code de la santé publique

[1112] *Ibid*

[1113] Article R5121-76-5 du Code de la santé publique

[1114] Article L5121-12-1 V. du Code de la santé publique

l'utilisation du produit. Cependant, le dispositif est lourd et rigide dans sa mise en place et n'apparaît pas tellement utilisé. Actuellement, 25 spécialités pharmaceutiques font l'objet d'une RTU[1115]. De plus, les RTU ne sont pas délivrées à la demande des laboratoires alors qu'ils sont les acteurs majeurs du développement des produits. Néanmoins, un assouplissement de ces RTU pourrait engendrer des dérives préjudiciables pour les comptes de l'Assurance maladie[1116]. En effet, si l'industriel demande une AMM dans une indication précise puis par la suite une RTU visant une population plus large, ces pratiques auront un impact financier conséquent pour l'Assurance maladie. En effet, le volume de produits pris en charge à la suite des négociations de prix conduites entre le CEPS et les industriels serait faussé puisque la donnée des RTU concernant la population plus large n'aura pas été prise en compte dans la fixation préalable du prix.

Afin de remédier à cet enjeu, une mesure du 8ème Conseil stratégique des industries de santé s'étant déroulé en 2018 visait à garantir un accès plus rapide aux médicaments innovants et à étendre les dispositifs d'accès précoce à l'innovation, notamment les ATU[1117].

*2. L'évolution récente et complexe de l'application de l'ATU*

La loi de financement de la sécurité sociale pour 2019[1118] prend acte des mesures prises par le 8ème CSIS de juillet 2018. Dans son chapitre IV « *Améliorer les conditions de l'accès aux produits de santé* », à l'article 65, elle prévoit de renforcer l'accès précoce à certains produits de santé innovants (étant compris de ce fait les MTI). Deux dispositifs sont créés pour ce faire et sont précisés par le décret du 20 août 2019[1119]. Il s'agit d'une part, des extensions d'indications d'une AMM initiale en ATU de cohorte prévu par l'article L162-16-5-1-1 du Code de la sécurité sociale. D'autre part, l'article 65 prévoit un accès direct au post-ATU établi par l'article L162-16-5-2 du Code de la sécurité sociale. Ainsi, les entreprises exploitant un produit n'ayant pas fait l'objet d'une

---

[1115] Site de l'ANSM, Recommandations Temporaires d'Utilisation, Liste des spécialités faisant actuellement l'objet d'une RTU
Site Web : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-desspecialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/(offset)/1 (Consulté le 14 septembre 2020)

[1116] SENAT, Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, par Y. DAUDIGNY, C. DEROCHE, V. GUILLOTIN, n°569, 2018

[1117] 8ème CSIS, Notre ambition pour les industries de santé, juillet 2018, mesure phase n°3, p.11

[1118] Loi n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019, JORF n° 0297 du 23 décembre 2018

[1119] Décret n°2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé, JORF n° 0194 du 22 août 2019

ATU pour une indication donnée mais bénéficiant d'une AMM dans cette indication peuvent demander la prise en charge temporaire par l'Assurance maladie[1120].

Le décret d'application précise les conditions de prise en charge des deux dispositifs d'accès précoce introduits par l'article 65 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2019[1121]. Il est précisé que la prise en charge d'une nouvelle indication d'une spécialité bénéficiant déjà d'une AMM est subordonnée au respect de plusieurs critères présentant quelques particularités en comparaison avec les critères de l'ATU précédemment évoqués.

Le décret prévoit des critères cumulatifs à remplir par les fabricants. Des difficultés d'interprétation sont possibles. La prise en charge par l'Assurance maladie d'une ou plusieurs indications d'un médicament disposant d'une ATU et disposant d'une AMM pour au moins une indication différente est possible si la spécialité vise à traiter une maladie grave ou rare ; s'il n'existe pas de « *comparateurs cliniquement pertinents* » au regard des connaissances médicales avérées à cette spécialité ( ces comparateurs se substituent à l'absence d'alternative thérapeutique) ; la mise en oeuvre du traitement ne doit pas pouvoir être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé du patient ; la spécialité est « *susceptible d'être innovante* » (c'est une nouveauté, cette présomption peut entrainer un flou dans la compréhension de ces conditions) ; la spécialité est susceptible de présenter « *une efficacité cliniquement pertinente et un effet important* » au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables (l'appréciation du rapport efficacité et effets indésirables est renforcée) ; une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée pour la spécialité ou l'entreprise s'engage a en déposer une[1122].

En vue de la prise en charge par l'Assurance maladie, la CT de la HAS est saisie. Elle ne se prononce que sur les critères mentionnés ci-dessus. Elle dispose d'un délai de 45 jours à compter de la réception de la demande d'ATU. Elle a d'ailleurs publié un guide pour les demandes de prise en charge précoce et précise les informations nécessaires à l'étude du dossier[1123]. De plus, la prise en charge de la spécialité dans une nouvelle indication est subordonnée « *à l'information orale et écrite de chaque patient par le prescripteur sur le caractère précoce et dérogatoire de cette prise en charge* »[1124].

---

[1120] Article L162-16-5-2 du Code de la sécurité sociale

[1121] Décret n°2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé, Op. Cit.

[1122] *Ibid*

[1123] HAS Dossier Type relatif aux demandes de prises en charge précoce : Médicament, 2019
Lien :https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3115509

[1124] Décret n°2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé, Op. Cit.

Ce décret prévoit la prise en charge par l'Assurance maladie car il est prévu que les médicaments bénéficiant d'une ATU soient pris en charge à 100% par l'Assurance maladie. Dans ce cadre, pour rappel, ils sont fournis à l'établissement de santé par le laboratoire à titre gracieux ou moyennant une indemnité dont le montant est librement fixé par le laboratoire. Toutefois, pour ces nouvelles conditions d'ATU, cette prise en charge se fait par l'intermédiaire d'une compensation fixée par arrêté ministériel avant l'admission au remboursement. Concernant le montant de la compensation, la procédure ressemble à celle en matière de fixation des prix du médicament. Les ministres de la santé et de la sécurité sociale pourront tenir compte de « *la mise à disposition de la spécialité par le fabricant* » ainsi que d'un ou plusieurs critères utilisés dans le cadre de la procédure normale de fixation des prix selon l'article L162-16-4 du Code de la sécurité sociale. Que veut dire la mise à disposition de la spécialité ? Aucune précision n'est apportée à ce sujet. Toutefois, le prix n'est pas fixé de manière conventionnelle. De plus, il n'est pas prévu de phase contradictoire en amont de la fixation de la compensation ni quant au calcul et à la notification de la remise compensation. Il est alors laissé une grosse marge de manoeuvre pour les ministres. De plus, le montant de la compensation de l'indication sera différent du montant auquel la spécialité sera prise en charge. Cette compensation s'effectuera sur la base du prix auquel la spécialité est déjà remboursée dans la ou les indications autorisées. Le prix alors ne correspondra pas à la valeur de l'indication. La loi de financement de la sécurité sociale pour 2020[1125] prévoit une simplification quant aux données financières de cette remise compensation mais nous ne l'évoquerons pas.

De plus, des arrêtés des ministres de la santé et de la sécurité sociale précisent le nom des spécialités prises en charge, les indications concernées, leurs conditions particulières associées et les établissements de santé qui pourront prescrire et délivrer les spécialités. La liste de ces spécialités est rendue publique.

Enfin, il faut souligner que les industriels ont l'obligation de garantir la continuité des traitements initiés pendant au moins un an pour l'indication considérée à la sortie des périodes ATU et post-ATU. Cette durée est ramenée à 45 jours si le médicament ne bénéficie pas de prise en charge pour cette indication.

Outre ces possibilités offertes visant à favoriser un accès précoce aux patients, si la voie la plus sécuritaire devait être suivie, ce serait l'inclusion dans les essais cliniques. D'ailleurs, l'article 83§9

[1125] Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, JORF n° 0300 du 27 décembre 2019

du règlement (CE) n°726/2004[1126] dispose que l'article 83 prévoyant que les Etats membres peuvent rendre disponibles des médicaments en vue d'un usage compassionnel est appliqué sans préjudice de la directive 2001/20/CE[1127] relative à la conduite d'essais clinique de médicaments à usage humain. De nombreuses données peuvent être collectées à la suite des programmes d'utilisation compassionnelle mais les essais cliniques sont le moyen le plus fiable d'obtenir des données sur l'efficacité et la sécurité d'un médicament. Ainsi, l'usage compassionnel ne remplace pas les essais cliniques. Les lignes directrices européennes sur l'utilisation compassionnelle des médicaments prévoient que les patients doivent toujours être considérés premièrement pour l'inclusion dans des essais cliniques avant de se voir proposer des programmes d'utilisation compassionnelle[1128].

## PARAGRAPHE 2 : La recherche clinique comme voie d'accès principale

La recherche clinique vise à apporter une réponse sur l'efficacité du médicament contrairement à l'ATU visant à traiter des patients. La recherche clinique est encadrée de manière à assurer la sécurité des patients (A) et permet aux patients d'accéder à un nouveau médicament plusieurs années avant sa commercialisation, de 3 à 4 ans selon le Leem[1129]. De plus, la recherche clinique semble s'adapter au besoin d'accès des patients aux traitements innovants (B).

### A. La garantie de la sécurité des patients dans le cadre de la recherche clinique

La garantie de la sécurité des patients se confirme dans l'établissement de différentes catégories de recherche (1) et dans l'encadrement de ces recherches (2).

---

[1126] Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, JO L 136, 30 avril 2004

[1127] 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, Op. Cit.

[1128] , CHMP, Guideline on compassionate use of medicinal products, Pursuant to article 83 of Regulation (EC) No 726/2004, EMEA/27170/2006, 19 juillet 2007

[1129] Leem, Les études cliniques en 20 questions, Atelier presse « Essais cliniques », 2011
Site Web : https://www.leem.org/sites/default/files/EtUDES%20CLINIQUES20questionsmai200%5B1%5D.pdf

*1. Les différentes catégories de recherche établies*

Dans le cadre de l'essai clinique d'une thérapie cellulaire, selon l'article R1121-1-1 du Code de la santé publique[1130], il s'agit d'évaluer le devenir et l'action du médicament dans l'organisme ainsi que son efficacité et sa tolérance. L'essai clinique permet d'identifier une molécule qui pourrait répondre à un besoin médical qui n'est pas encore satisfait ou d'améliorer les traitements existants. Il constitue le prolongement de la recherche fondamentale et d'une phase obligatoire de recherche préclinique en laboratoire sur des cellules *in vitro* et /ou sur des animaux visant à évaluer l'innocuité, l'absence de toxicité de la substance testée et visant à déterminer les doses susceptibles d'être administrées à l'homme au cours des essais cliniques. Lorsque ces étapes sont terminées, la molécule est brevetée et la recherche clinique peut débuter. Ces essais sont réalisés soit chez le volontaire malade, soit chez le volontaire sain.

La réalisation d'un essai clinique comporte de nombreuses incertitudes. C'est pourquoi l'encadrement est strict et vise à minimiser la prise de risque pour les personnes. Les essais cliniques sont définis pour la première fois par la loi de 1988 dite loi « *Huriet-Sérusclat* »[1131]. Cette loi a établi plusieurs principes visant à protéger le volontaire de l'essai clinique comme le recueil obligatoire du consentement écrit et l'obligation d'information. Afin de garantir le respect de ces principes, la loi institue dans chaque région un comité consultatif de protection des personnes dans la Recherche Biomédicale. Cet encadrement a régulièrement été actualisé tout en faisant primer l'intérêt des volontaires se prêtant à la recherche clinique sur l'intérêt de la science et de la société sur la base de la déclaration d'Helsinki édictant des principes éthiques fondamentaux[1132]. En effet, ce régime a été renforcé en 2004 avec la loi relative à la politique de santé publique[1133] permettant l'application en France de la directive européenne du 4 avril 2001 harmonisant les règles de vigilance des essais thérapeutiques entre les Etats membres[1134]. Cette loi confère à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSAPPS), la mission de veiller au respect du

---

[1130] Article R1121-1 du Code de la santé publique : « *Sont des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer :1° Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ; 2° L'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques.* »

[1131] Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, JORF du 22 décembre 1988

[1132] Association Médicale Mondiale, Déclaration d'Helsinki, 18ème Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, 1964

[1133] Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JORF n° 185 du 11 août 2004

[1134] 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, JO L 121 du 1 mai 2001

consentement éclairé et la possibilité de mener des investigations en cours d'essai par l'intermédiaire d'un comité d'éthique indépendant. Elle a transformé les Comités Consultatifs de protection des personnes en Recherche Biomédicale en Comités de Protection des Personnes (CPP) et leurs avis sont désormais décisionnels et plus seulement consultatifs.

Actuellement, le cadre applicable est issu de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine de 2012, dite loi « Jardé »[1135] applicable en 2016 par l'édiction d'une ordonnance prise sur le fondement de la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016[1136], dans l'attente par le gouvernement de la révision des règles européennes applicables. En effet, la loi Jardé est entrée en vigueur quatre ans après sa promulgation afin de tenir compte de la mise en œuvre du règlement européen sur les essais cliniques de médicaments[1137]. Durant ces quatre années, la loi Jardé a fait l'objet de révisions nécessaires afin de rendre le cadre qu'elle créait compatible avec le règlement européen. Le décret d'application de cette loi précise les modalités de réalisation des recherches impliquant la personne humaine (RIPH). A ce titre, plusieurs catégories de recherche sont établies en fonction des niveaux de risques et des contraintes ajoutées par la recherche. De ce fait les notions d' « *atteinte au corps* » insérée dans la loi Huriet-Sérusclat et d '« *intérêt thérapeutique de la recherche* » figurant dans la déclaration d'Helsinki ont été abandonnées au profit du risque encouru par la personne incluse dans une recherche interventionnelle ou non-interventionnelle. Parmi ces catégories, sont distinguées les RIPH de catégorie 3, il s'agit de recherches non interventionnelles ne comportant aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle ; les RIPH de catégorie 2 parmi lesquelles on trouve des recherches intentionnelles ne comportant que des risques et des contraintes minimes ; enfin les RIPH de catégorie 1 (parmi lesquelles figurent les MTI), ce sont les recherches interventionnelles comportant « *une intervention non justifiée par sa prise en charge habituelle* »[1138]. Cette classification des différents essais cliniques garantit dès lors la sécurité des personnes se prêtant aux recherches.

---

[1135] Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, JORF n° 0056 du 6 mars 2012

[1136] Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine, JORF n° 0140 du 17 juin 2016 (prise sur le fondement de l'article 216 II, de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé)

[1137] Règlement (CE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques des médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, Op. Cit.

[1138] L1121-1 1° du Code de la santé publique

*2. L'encadrement sécuritaire de la recherche clinique prévu pour les thérapies innovantes*

La sécurité est garantie par l'action de deux instances intervenant dans le déroulement de l'essai clinique. Pour les RIPH de catégorie 1, le déroulement de l'essai est soumis à un avis favorable d'un CPP et à une autorisation de l'ANSM selon l'article L1121-4 du Code de la santé publique[1139]. Le CPP est une structure régionale nommée par l'ARS et agréée par le Ministère de la Santé pendant six ans. Il y en a actuellement 39 en France. Il évalue les conditions dans lesquelles le promoteur de la recherche assure la protection des personnes, la pertinence de la recherche et son bien-fondé et la méthodologie suivie dans un délai de 60 jours. Selon l'article L1123-12 du Code de la santé publique, l'ANSM évalue le protocole de recherche soumis par le promoteur qui se fonde sur une revue de la littérature scientifique et qui démontre la nécessité de la recherche envisagée. L'agence évalue l'objectif, les conditions de réalisation de l'essai, les modalités de recrutement des volontaires, l'information, la surveillance et les procédures de recueil des informations sur l'efficacité et la tolérance des médicaments. Une fois qu'elle a donné son autorisation, l'ANSM est tenue informée des effets indésirables graves et inattendus et peut prendre la décision de suspendre ou d'interdire l'essai. Ainsi, elle possède un réel pouvoir de police sanitaire. De plus, des BPC sont à respecter.

La sécurité reste le maitre-mot de la réalisation de ces essais cliniques surtout depuis l'essai clinique de Rennes. Alors qu'il participait à un essai clinique de phase I, un volontaire sain est décédé suite à la prise du traitement à l'essai, cinq autres personnes ont été hospitalisées. A la suite d'une investigation entreprise par l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) trois manquements majeurs ont été soulevés par la ministre chargée de la santé[1140], Marisol Touraine. Suite à ce scandale, un arrêté[1141] a été adopté visant à simplifier la procédure des essais cliniques industriels et à renforcer la sécurité des volontaires se prêtant à des essais cliniques. A ce titre, l'analyse scientifique des essais et la méthode choisie ne relèvent que de l'ANSM et l'analyse éthique de la recherche ne relève que du CPP. Afin de renforcer la transparence sur les essais clinique, un numéro unique est délivré à chaque promoteur d'étude. La vigilance s'est accrue. Le promoteur de l'essai clinique doit informer sans délai le CPP, l'ARS et l'ANSM de tout fait nouveau survenant dans le cadre d'un essai de première administration ou dans le cadre de l'utilisation d'un

---

[1139] Article L 1121-4 al.1 du Code de la santé publique : La recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 ne peut être mise en oeuvre qu'après avis favorable du comité de protection des personnes mentionné à l'article L. 1123-1 et autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12.

[1140] IGAS, Enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique, Tome 1, Rapport Définitif, établi par C. D'AUTUME, G. DUHAMEL, Mai 2016

[1141] Arrêté du 17 novembre 2016

médicament expérimental chez les volontaires sains, en suspendre l'administration ou l'utilisation et prendre l'ensemble des mesures de sécurité dans l'attente de mesures définitives.

L'information des sujets est primordiale et est validée par le CPP. Tout volontaire doit signer un document de consentement éclairé garantissant la connaissance des objectifs, de la méthodologie, de la durée de la recherche, des bénéfices attendus, des contraintes et risques prévisibles, des alternatives médicales, de la prise en charge médicale, de l'avis du CPP et de l'autorisation de l'ANSM, du droit de refuser de participer, de la possibilité de retrait du consentement et de l'information sur les résultats globaux de la recherche à la fin de l'essai. Pour chaque essai clinique, des critères spécifiques d'inclusion sont à respecter visant à sélectionner les participants de manière appropriée afin de ne pas leur faire encourir de risques excessifs.

Pour ces RIPH de catégorie 1, cette évaluation peut aller de 90 jours à 180 jours en fonction du dossier[1142]. A la suite de l'identification d'une molécule susceptible de répondre à un besoin médical non pourvu et d'une phase de recherche pré-clinique en laboratoire, suivie d'un dépôt de brevet, la réalisation d'un essai clinique vise à évaluer successivement la tolérance du médicament sur un petit nombre de volontaires sains (phase I), son efficacité sur des volontaires malades (phase II) et son rapport efficacité/tolérance à plus grande échelle (phase III). Si à la suite de ces 3 phases, les résultats sont positifs, l'industriel peut envisager le dépôt du dossier de demande d'AMM. A la suite de l'AMM, une phase IV se déroule visant à repérer d'éventuels effets indésirables n'ayant pas été détectés durant les phases précédentes et visant à apporter des précisions sur les conditions d'utilisation du produit.

L'objectif, les conditions de réalisation et de déroulement de l'essai, les modalités d'inclusion, d'information, de traitement, de surveillance des personnes participant à l'essai, les procédures de recueil des informations sur l'efficacité et la tolérance des médicaments sont définis dans un protocole. Ce protocole s'est complexifié et implique toujours plus d'évaluation et de critères d'exploration. En parallèle de ce protocole, un '*case report form*', document de référence indiquant toutes les valeurs et les données à recueillir, est établi. Il a pu être étudié que les promoteurs recueillent plus de données qu'ils n'en utilisent[1143], d'autant plus que ces données peuvent parfois interférer avec les résultats de l'étude ce qui complexifie alors le déroulement de l'essai clinique.

---

[1142] ANSM, Médicaments et produits biologiques, Les différentes procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments de thérapie innovante voir ANNEXE 5 : Les différentes procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 sur les MTI
Site Web : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments-de-theraphie-innovante/ (offset)/2

[1143] M. MELLERIN, La complexité croissante des études cliniques : analyse et adaptation des laboratoires pharmaceutiques, Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie, 2017

Cette procédure est très longue et peut mettre à mal la patience des patients. Elle répond toutefois au progrès scientifique nécessitant toujours plus de précautions afin d'assurer la protection des personnes. C'est pourquoi, les essais cliniques ont pu être adaptés afin de répondre au mieux aux besoins des patients.

## B. La conduite de la recherche clinique adaptée au besoin d'accès des patients aux traitements innovants

Afin de favoriser l'accès des patients aux traitements innovants, des procédures spéciales ont été mises en place par les autorités compétentes visant à réduire les délais d'instruction des demandes d'essais cliniques (1). En parallèle, de nouvelles méthodes d'essais cliniques se développent visant à remplir cet objectif (2).

### *1. L'accélération des délais d'instruction des demandes d'essais cliniques*

Dans le cadre du 8ème CSIS de juillet 2018, le gouvernement a affiché comme priorité de rendre l'innovation en santé accessible plus rapidement aux patients. L'ANSM a intégré cette priorité dans son programme de travail. A ce titre, étant garant de la sécurité et de la qualité des autorisations délivrées, l'ANSM a mis en place deux circuits courts permettant de réduire les délais d'instruction des demandes d'autorisation d'essai clinique de médicament dans le respect de la sécurité des patients. La procédure de '*Fast Track'* pour les essais cliniques de médicaments a été mise en place le 15 octobre 2018. Son objectif est, dans le cadre du '*Fast Track'* 1, de permettre un accès plus rapide aux traitements innovants pour les patients. Il s'agit de garantir un accès à l'innovation. Dans le cadre du '*Fast Track*' 2, il s'agit de mettre en place de nouveaux essais avec une molécule connue. Il vise à soutenir le développement des produits. Les essais à design complexe et les MTI sont éligibles à cette procédure de *Fast Track* depuis le 18 février 2019[1144]. Le délai d'instruction pour un nouvel MTI est au maximum de 110 jours afin de permettre un accès à l'innovation. Lorsqu'il s'agit de nouveaux essais avec un MTI connu afin de pouvoir développer son utilisation, le délai d'instruction est au maximum de 60 jours. Suite à une évaluation positive, l'ANSM a décidé de maintenir ce dispositif[1145]. Concernant les MTI, cette procédure a fait l'objet d'une évaluation à la fin de l'année 2019.

---

[1144] ANSM, Point d'information, The ANSM expends the scope of the Fast Track clinical trials applications to clinical trials with a complex design and Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP), 2019

[1145] ANSM, Access to innovative treatments: ANSM maintains its "Fast Track" programme for medicinal products, 2019

Cette procédure a permis de préparer la France à l'application du règlement européen (CE) n°536/2014 sur les essais cliniques[1146]. Ce règlement impose de nouvelles modalités de travail pour les autorités nationales compétentes et les Comités d'éthique des Etats membres. Afin de s'y préparer, l'ANSM a mis en place une phase pilote afin de simuler la nouvelle organisation imposée par ce règlement. Cette phase est lancée depuis 2015 par les représentants de l'ensemble des parties prenantes à savoir des promoteurs académiques et industriels, les CPP, la DGS, l'ANSM. Lors de son dernier bilan effectué en juin 2017, le délai moyen de notification finale pour la mise en place de l'essai était de 65,5 jours[1147].

De plus, pour les essais cliniques incluant plusieurs Etats membres, au lieu d'établir plusieurs demandes d'autorisations réglementaires par Etat membre afin de vérifier la recevabilité technique et la sécurité des patients pendant la recherche unique, le règlement européen prévoit une demande unique dématérialisée et centralisée grâce à la création d'un portail unique. Cette possibilité accélère les délais et assure une meilleure coordination dans les pays de la zone Europe. Ce règlement n'est toujours pas entré en vigueur car le portail unique n'est toujours pas opérationnel[1148]. Actuellement, le '*Clinical Trials Facilitation Group'* vise à harmoniser la mise en place de la directive européenne[1149] sur les essais cliniques de médicaments dans les Etats membres et vise à coordonner l'évaluation des essais cliniques en Europe. Depuis 2009, ce groupe propose aux promoteurs une évaluation coordonnée et simultanée des essais cliniques multinationaux par les autorités compétentes nationales concernées par l'essai clinique sur la base d'une procédure appelée « *Voluntary Harmonisation Procedure* » (VHP). Cette procédure permet une évaluation en 108 jours calendaires de l'essai clinique auxquels s'ajoutent 10 jours pour la phase nationale[1150].

L'accélération des délais d'instruction des demandes d'essais clinique a un impact certain sur l'accès des patients aux thérapies cellulaires. En parallèle, il convient d'adapter la conduite de l'essai clinique à la réalité des thérapies cellulaires.

---

[1146] Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 abrogeant la directive 2001/20/CE

[1147] ANSM, Mise en application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicament : bilan à 18 mois de la phase pilote - Point d'information, juin 2017
Site Web : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-enapplication-du-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-de-medicaments-bilan-a-18-mois-de-la-phasepilote-Point-d-Information

[1148] En juillet 2020

[1149] 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

[1150] ANNEXE 5 : Les différentes procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments de thérapie innovante

*2. Une association de la recherche et du soin dans le cadre de l'essai clinique*

Les thérapies cellulaires ne semblent pas s'inscrire dans le cadre classique de la conduite des essais cliniques et de nouveaux plans de développement clinique sont souvent nécessaires[1151]. L'administration de thérapies cellulaires peut provoquer des effets à long terme, de ce fait, l'inclusion de volontaires sains en phase I de l'essai clinique semble injustifiable compte tenu des risques que la thérapie cellulaire comporte. De plus, des patients peuvent réagir négativement aux traitements existants ou être sans solution de traitement efficace. Afin de pallier cela, des essais de phase précoce peuvent permettre d'accélérer la mise à disposition de nouvelles molécules. Ces essais ont la particularité de regrouper les caractéristiques d'essais de phase I et de phase II et possèdent une évaluation concomitante de la sécurité du dosage et de l'efficacité. C'est pourquoi cet essai semble allier la recherche et le soin[1152]. De plus, ces essais cliniques précoces sont réalisés sur une population de patients malades. Ces essais sont utilisés en majorité en cancérologie et ne concernent qu'un faible nombre de patients[1153] susceptibles de répondre à la particularité des thérapies innovantes car elles traitent généralement une pathologie affectant une petite partie de la population. Par exemple, le médicament Glybera®, une thérapie génique disposant du statut orphelin, a été approuvé après deux essais cliniques menés sur 19 sujets. Afin de se rendre compte de l'importance de ces essais précoces, il peut être étudié le tableau des médicaments développés avec le soutien de l'AFM-Téléthon étant une association possédant un rôle majeur dans le cadre des thérapies innovantes[1154]. Sur 38 essais cliniques à venir ou en cours, 26 concernent des thérapies innovantes ; 5 sont des thérapies cellulaires et 2 sont en phase I/II ; 21 sont des thérapies géniques et 10 sont en phase I/II. Il apparaît important de souligner que les autres essais concernant les thérapies géniques sont en phase de développement pré-clinique et sont donc susceptibles de suivre cette même logique.

Les autorités ont été conscientes du bénéfice apporté par les essais précoces afin de développer les médicaments innovants dans le but de garantir un accès plus égalitaire des personnes malades. Ces essais précoces représentent l'un des objectifs poursuivis dans les plans cancers avec la mise en place des centre d'essais cliniques de phase précoce (CLIPP) en 2010 labellisés par l'INCa.

---

[1151] LMA. FIEVET, Etat de l'art sur le développement des médicaments de thérapie innovante : enjeux et perspectives, Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie, 2018, p.28

[1152] SENAT, Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, par Y. DAUDIGNY, C. DEROCHE, V. GUILLOTIN, n°569, 2018

[1153] Institut Curie - Comprendre les essais cliniques précoces : tester les médicaments de demain
Site web : https://curie.fr/page/comprendre-les-essais-cliniques-precoces-tester-les-medicaments-de-demain (consulté en septembre 2020)

[1154] Voir Annexe 5 : Tableau des médicaments développés avec le soutien de l'AFM, Septembre 2020

Actuellement 16 CLIPP existent dont 7 ont été labellisés en oncologie adulte et pédiatrique pour la période 2019-2024[1155]. Selon l'INCa, ce dispositif vise à améliorer l'accès à l'innovation et à améliorer la viabilité et l'attractivité des centres français de recherche. Ces dernières années, le nombre d'essais précoces s'est multiplié. Toutefois, les critères d'inclusion dans ces essais précoces sont très stricts, tous les patients ne peuvent en bénéficier. La surveillance médicale est plus intense que pour des essais standards. De plus, l'Inca a souhaité développer les Partenariats Publics Privé (PPP) avec les laboratoires pharmaceutiques visant à mettre à disposition de ces CLIPP des molécules innovantes. L'objectif est de conduire des essais cliniques précoces à promotion académique dans des indications n'étant pas encore explorées et en dehors des plans de développement clinique propres aux laboratoires. Dans ce cadre, l'Inca propose des appels à projet et les laboratoires pharmaceutiques mettent à disposition des CLIPP des molécules issues de leurs portefeuilles de médicament ne disposant pas d'AMM. Cela permet aux chercheurs académiques de proposer des essais cliniques pour de nouvelles indications qui n'auraient pas été investiguées par les laboratoires. Ce principe permet de garantir un accès précoce aux malades à des thérapies innovantes. Ce principe a été approuvé par le Comité de déontologie de l'Inca en 2011[1156] et actualisé en 2015[1157]. Dans ce cadre, sur la période 2011/2018, l'INCa a lancé 14 appels à projets portant sur 28 molécules et 19 projets d'essais cliniques ont été financés, dont 14 cofinancés par la Fondation ARC[1158].

Néanmoins, ce dispositif peut engendrer des inégalités d'accès. En effet, les essais cliniques pédiatriques sont plus compliqués à mettre en oeuvre et présentent des risques importants pour les promoteurs bien que les besoins de recherche de cette population soient importants. De plus, tous les centres de cancérologie ne participent pas à des essais cliniques. Ces essais cliniques sont principalement concentrés dans une quarantaine de centres[1159]. L'accessibilité géographique aux essais cliniques est d'ailleurs l'un des enjeux des plans Cancers.

---

[1155] Site de l'Institut national du Cancer (INCa) - Appels à projets, résultats - Labellisation de centres d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie adulte/pédiatrique - CLIP² 2019-2024
Site Web : https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-resultats/ CLIPP-2019

[1156] Institut National du Cancer, Comité de déontologie et d'éthique, Avis du 27 juin 2011 sur la la collaboration avec l'industrie pharmaceutique « Accès aux molécules innovantes »

[1157] Institut National du Cancer, Comité de déontologie et d'éthique, Avis n° 2015-01 du 24 mars 2015 relatif à la collaboration avec l'industrie pharmaceutique « Accès aux molécules innovantes »

[1158] Institut National du Cancer, Site, « Les Centres labellisés de phase précoce »

Site Web : https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Structuration-de-larecherche-clinique/Les-CLIP2#toc-partenariats-avec-les-laboratoires-pharmaceutiques

[1159] M. LIGNER, L'accès précoce au médicament innovant en France : modalités et enjeux face à l'arrivée d'une innovation de rupture, l'immunothérapie spécifique en oncologie, Thèse de Pharmacie, 2019

Afin d'améliorer l'attractivité de la France pour ces essais précoces, au niveau de l'ANSM, une cellule dédiée aux essais précoces au sein de la Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation a été créée en 2017. Cette cellule instruit les essais cliniques de phase précoce mais les essais portant sur les produits de thérapie génique et cellulaires, les tissus, les organes et les cellules, les vaccins et les dispositifs médicaux sont exclus du périmètre de la cellule.

Au côté de ces essais cliniques précoces, il faut souligner le développement de nouveaux *designs* d'essais cliniques. Le modèle de l' '*evidence-based medicine*' en recherche clinique consiste à utiliser les meilleures données actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge des patients. Cette prise en charge est basée sur les résultats d'essais cliniques contrôlés et randomisés et sont menés sur de grands effectifs. Ces essais constituent le standard dans la méthodologie des essais cliniques. Toutefois, il apparait légitime dans le cadre des thérapies innovantes de se demander si le standard actuel en matière d'essais cliniques s'avère efficace. En effet, il s'agit aujourd'hui de garantir un accès plus rapide aux traitements pour les patients et de faciliter l'usage des connaissances développées durant l'essai car ces données sont la preuve de la performance du traitement[1160]. De plus, les essais aujourd'hui sont surtout liés à l'oncologie, avec le développement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie visant à améliorer la réponse du système immunitaire de façon à ce qu'il élimine lui-même les cellules cancéreuses. Il ne s'agit plus de classer les cancers selon l'organe touché. Les essais incluent des patients présentant des cancers distincts. C'est alors « *la cartographie génétique de la tumeur* »[1161] qui décide de l'inclusion du patient dans l'essai clinique. Toutefois, actuellement, les essais cliniques sont basés sur une seule molécule concernant une seule maladie. Afin de répondre aux enjeux de la médecine personnalisée, il est envisagé de mettre en place des essais cliniques adaptés à l'exploration de ces nouvelles thérapies. L'objectif est d'accumuler de l'information au fur et à mesure de l'essai et réagir aussitôt[1162]. De plus, les essais cliniques s'adaptent au fait que les traitements sont de plus en plus individualisés notamment dans le cadre du traitement du cancer. Ainsi, de nouveaux designs ont été mis en place. Par exemple les essais « *panier* »[1163] visent à évaluer un seul traitement dans plusieurs types de cancers présentant une ou plusieurs altérations communes ciblées par le traitement. Les indications de prescription peuvent ainsi être élargies dans différents types de cancers. A l'inverse, ce type d'essai permet de

---

[1160] LEEM, Innovation & Santé, Santé 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé, Chantier 1 : un accès des patients à l'innovation le plus précoce possible, 2019

[1161] *Ibid*

[1162] *Ibid*

[1163] Institut National du Cancer, Accès aux nouveaux traitements
Site Web : https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapiespecifique/Acces-aux-nouveaux-traitements

remarquer que le traitement n'a aucun intérêt dans certain cancer. Il peut également être cité les essais « *parapluie* »[1164]. Ces essais testent l'efficacité de plusieurs traitements sur différentes anomalies mais dans un seul type de cancer. Le traitement sera alors fonction des anomalies moléculaires de la tumeur du patient.

Enfin, il apparait intéressant de souligner la mise en place d'essais cliniques individuels '*nof-1*' ou essai taille 1. Ce type d'essai est défini comme un essai conduit chez un unique individu. Il se situe réellement entre le soin et la recherche clinique. En effet, il s'agit dans le cadre de cet essai d'apporter des données bénéficiant directement au patient. Toutefois, la combinaison de l'ensemble de ces données permet également d'avoir des informations plus générales. Ces informations permettent de confirmer des données obtenues dans des essais randomisés classiques et seraient alors utiles à l'évolution de la recherche clinique. Toutefois, leur réalisation apparaît fastidieuse. La conduite de l'essai nécessite davantage de rigueur et une forte implication du patient. De plus, ce processus coûte plus cher qu'un essai classique. L'individualisation de la prise en charge du patient ainsi qu'un ciblage comme proposé par cet essai serait le meilleur moyen de réduire les dépenses de santé. Néanmoins, son coût serait relativement compensé par les bénéfices escomptés d'une individualisation du traitement dans le cadre des maladies chroniques.

Ainsi, il faut reconnaitre que les autorités compétentes françaises visent à favoriser l'accès des patients aux thérapies innovantes. D'ailleurs, quant à l'accès des patients aux traitements innovants, l'ANSM estime que « *les essais cliniques et les ATU peuvent répondre à cette problématique et sont déjà des dispositifs d'accès aux traitements innovants* »[1165]. Toutefois, ces réponses apportées n'empêchent pas les risques de dérives profitant du désespoir des patients et du manque d'accès concret aux thérapies innovantes.

## SECTION 2 : Les dérives engendrées par les difficultés d'accéder aux thérapies cellulaires

Bien que de nombreux processus soient mis en place afin de garantir au mieux un accès aux thérapies cellulaires aux patients tout en assurant leur sécurité, cela ne semble pas suffire. Faute d'accès suffisant, ces dernières années, un « *tourisme médical* » ou « *tourisme cellulaire* » s'est

---

[1164] *Ibid*

[1165] SENAT, Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, par Y. DAUDIGNY, C. DEROCHE, V. GUILLOTIN, n°569, 2018

développé consistant en l'utilisation de thérapies cellulaires non éprouvées (PARAGRAPHE 1). Ces nouvelles pratiques questionnent les politiques juridiques actuelles. Certaines actions envisagées par les pouvoirs publics ou les institutions intervenant dans le cadre des thérapies cellulaires peuvent contribuer à limiter ces pratiques (PARAGRAPHE 2).

## PARAGRAPHE 1 : Le développement de l'utilisation des thérapies cellulaires non-éprouvées

Il est possible pour un patient d'accéder à des traitements innovants en Europe ou à l'échelle internationale (A). Toutefois cet accès peut s'avérer dangereux car la thérapie cellulaire peut ne pas être validée sur le plan scientifique et réglementaire. Ces pratiques sont toutefois alimentées par les espoirs suscités par les thérapies cellulaires et largement diffusés par différents moyens de communication (B).

### A. Les moyens d'accès des patients aux thérapies cellulaires

Tout patient peut se déplacer à l'étranger, en Europe ou hors Europe afin d'obtenir des soins. En Europe, cette liberté de circulation peut être utilisée pour accéder aux thérapies[1166] qu'une entreprise a choisi de ne pas commercialiser dans un Etat. En Europe, l'adoption le 28 février 2011 de la directive sur les soins transfrontaliers questionne cette possibilité (1). Toutefois, l'espoir que suscitent les thérapies cellulaires contribue à alimenter un réseau d'utilisation de thérapies cellulaires non-éprouvées en Europe et à l'international (2).

#### *1. Un accès aux thérapies cellulaires permis par la liberté de circulation reconnue aux patients en Europe*

En Europe, le laboratoire qui détient l'AMM va entreprendre des négociations de prix et initier des procédures de prise en charge par l'assurance maladie dans les Etats membres où il souhaite commercialiser son médicament[1167]. Ainsi, bien que l'obtention d'une AMM centralisée permette un accès sur l'ensemble du territoire des Etats membres de l'Union Européenne, la commercialisation de la thérapie en France dépend de la volonté du laboratoire détenteur de l'AMM et des négociations avec l'Etat. De ce fait, le laboratoire ne choisira que les pays sur la base d'une stratégie commerciale ce qui induit que les patients peuvent ne pas avoir accès à la thérapie.

---

[1166] Pour rappel, les MTI et donc les thérapies cellulaires entrant dans ce cadre doivent bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché centralisée. Cette autorisation est valable ainsi dans tous les Etats membres de l'UE.

[1167] Partie 2, Titre 2, Chapitre 1

Les patients ont la possibilité de se déplacer à l'intérieur des frontières de l'Union européenne afin de recourir aux thérapies cellulaires. L'Union a en effet établi un cadre permettant aux patients d'accéder à des soins de santé dispensés dans d'autres Etats membres de l'Union européenne[1168].

La directive 2011/24/UE du 9 mars 2011[1169] relative à l'application des droits des patients en matière de soins transfrontaliers permettrait aux patients souhaitant recourir aux MTI dans un autre Etat membre d'en bénéficier. En effet, cette directive permet au patient d'avoir un remboursement des soins de santé effectués dans un Etat membre au même titre que le remboursement prévu pour le même traitement ou pour un traitement similaire par le système de santé de l'Etat d'affiliation du patient. Ainsi, un patient pourrait obtenir un MTI dans un autre Etat membre que son pays d'affiliation, si le produit est pris en charge dans son pays d'affiliation sauf s'il invoque des raisons impérieuses d'intérêt général. L'Etat membre d'affiliation peut soumettre à autorisation préalable le remboursement des coûts des soins de santé transfrontaliers sous des conditions prévues par la directive. L'administration d'un MTI peut entrer dans ces cas de soumission à autorisation préalable car cette administration nécessite des équipements lourds et coûteux et un séjour à l'hôpital[1170]. De plus, il est prévu des motifs de refus d'autorisation préalable au remboursement des coûts des soins de santé transfrontaliers mais étant difficilement justifiés dans le cas des MTI[1171]. Néanmoins, ce droit d'accès aux soins transfrontaliers semble compromis si le MTI n'est pas pris en charge en France puisqu'il ne le sera pas non plus si la thérapie est administrée dans un autre Etat membre de l'Union ce qui contribue à limiter le tourisme médical.

*2. Un accès problématique aux thérapies cellulaires*

Le tourisme médical peut se définir comme « *le comportement des patients qui se déplacent dans un autre pays que celui où ils résident pour se faire soigner à moindre coût ou obtenir des soins qui*

---

[1168] L. DUBOUIS, La libre circulation des patients hospitaliers, une liberté sous conditions, RDSS, 2001, Vol. 37, n°4, p721-726

[1169] Directive 2011/24/UE du Parlement européen et du conseil du 9 mars 2011relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers, JOUE L88 du 4 avril 2011

[1170] Article 8§2 de la directive 2011/24/UE : *« a) sont soumis à des impératifs de planification liés à l'objectif de garantir sur le territoire de l'Etat membre concerné un accès suffisant et permanent à une gamme équilibrée de soins de qualité élevée ou à la volonté d'assurer une maîtrise des coûts et d'éviter autant que possible tout gaspillage de ressources financières, techniques et humaines et: i) impliquent le séjour du patient concerné à l'hôpital pour au moins une nuit ; ou ii) nécessitent un recours à des infrastructures ou à des équipements médicaux hautement spécialisés et coûteux ; b) impliquent des traitements exposant le patient ou la population à un risque particulier, ou c) sont dispensés par un prestataire de soins de santé qui, au cas par cas, pourrait susciter des inquiétudes graves et spécifiques liées à la qualité ou à la sûreté des soins, à l'exception des soins de santé soumis à la législation de l'Union garantissant un niveau minimal de sûreté et de qualité sur le territoire de l'Union* »

[1171] A. MAHALATCHIMY, L'impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit.

*n'existent pas dans leur pays d'origine*. »[1172] Toutefois, ce tourisme médical peut représenter des risques importants pour les patients et semble assez développé. En 2016, dans le journal Cell Stem Cell est publié un article relatant l'intérêt des cliniques aux Etats-Unis pour l'utilisation de thérapies non éprouvées à base de cellules souches dans un cadre assez large[1173]. Les auteurs ont recensé plus de 300 sociétés américaines proposant des thérapies cellulaires à 570 cliniques aux Etats-Unis.

Il peut être présenté plusieurs sortes de tourisme médical.

Premièrement, le patient peut se déplacer à l'étranger afin d'avoir recours aux thérapies qui ne sont pas autorisées en France mais dans un autre pays et peut financer la thérapie. Cela peut engendrer des questionnements par rapport à la procédure d'autorisation des produits et nécessite une transparence entre les autorités compétentes[1174]. En ce sens, suite à la possible adoption d'une proposition de loi en Chine en 2020, les patients pourraient se procurer des thérapies cellulaires expérimentales développées à partir de leurs propres cellules afin de traiter des maladies comme le cancer sans avoir besoin d'une approbation préalable de l'organisme national de régulation des produits médicamenteux chinois[1175]. Cette proposition de loi arrive à la suite de la condamnation par le gouvernement de vente de thérapies cellulaires « sauvages » ayant conduit à la mort d'un étudiant ayant suivi une de ces thérapies. Des scientifiques ont pu vanter les mérites de cette proposition car elle permettrait aux patients d'avoir un accès rapide à des traitements potentiellement efficaces. Selon cette nouvelle loi, quelques hôpitaux sélectionnés chinois seraient autorisés à vendre des thérapies sans les tester. « *Cette régulation permettra de promouvoir l'innovation et l'industrie de la thérapie cellulaire ce qui sera bénéfique pour les patients* »[1176].

Deuxièmement, les patients peuvent avoir recours à des thérapies n'étant ni validées scientifiquement ni autorisées par les autorités conformément aux règles de sécurité, de qualité et d'efficacité. Il apparait plus difficile dans ce cadre de recenser le nombre de cliniques exerçant ce type de pratiques surtout qu'elles se délocalisent généralement dans le monde. L'EMA au travers du

---

[1172] T. SENE, Comment encadrer le « tourisme médical » en Europe ?, Nouvelle Europe, 2011
Site Web : http://www.nouvelle-europe.eu/node/1127, consulté le 29 juillet 2020

[1173] L.TURNER, P. KNOEPFLER, Selling Stem Cells in the USA : Assessing the Direct-to-Consumer Industry, Cell Stem Cell, Volume 19, Issue 2, 2016, p.154-157

[1174] A. MAHALATCHIMY, L'impact du droit de l'Union européenne sur la règlementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, Op. Cit.

[1175] D. CYRANOSKI, Chinese hospitals set to sell experimental cell therapies, Nature, 2019

[1176] D. CYRANOSKI, Chinese hospitals set to sell experimental cell therapies, Nature, 2019, Interview de M. JIE, spécialiste en immunologie du cancer, directeur du centre de biothérapie de l'Hôpital de Pékin «*The regulation will promote innovation and industry in cell therapy, which will eventually benefit patients* »

CAT établit souvent des communications visant à prévenir les patients contre l'utilisation de thérapies cellulaires non-éprouvées. La dernière date d'avril 2020. A ce titre, le CAT insiste sur les risques de l'utilisation de ce type de thérapies cellulaires et recommande de recourir aux thérapies cellulaires ayant été prouvées[1177].

Le développement de l'utilisation des thérapies cellulaires non-éprouvées est alimenté certainement inconsciemment.

**B. L'existence de pratiques contribuant au recours aux thérapies cellulaires non-éprouvées**

Le développement des thérapies cellulaires non-éprouvées semble facilité par les articles de presse relatant les exploits des traitements de thérapie cellulaire (1) et par les réseaux de communication (2).

*1. L'exagération médiatique des résultats de recherche des thérapies cellulaires*

La presse non scientifique rapporte très souvent des essais portant sur l'application de cellules souches alors qu'ils concernent très peu de patients et de petites sociétés de biotechnologies[1178]. En effet, un article ayant pour titre « *Tuer le cancer : la révolution des thérapies cellulaires* »[1179] a suscité beaucoup d'attention et d'espoir autour des thérapies cellulaires. Cet article évoquait les cellules CAR-T. Ces cellules constituent une découverte assez récente dont il est permis d'espérer des traitements efficaces dans le futur[1180]. Pour rappel, des cellules sont modifiées génétiquement afin de reconnaitre les cellules cancéreuses dans l'objectif de les éliminer. Il s'agit d'utiliser les cellules immunologiques du patient et de les modifier afin qu'elles disposent d'un récepteur chimérique spécifique ciblant les cellules cancéreuses[1181]. L'utilisation de ces cellules lors d'essais

---

1177 EMA, EMA warns against using unproven cell-based therapies, EMA/CAT/94295/2020, Committee for Advanced Therapies, 2020

1178 OPECST, Rapport sur la recherche sur les cellules souches, par CLAEYS (Alain), VIALATTE (JeanSébastien), députés, 2010, Assemblée Nationale n°2718, Sénat n°652, audition publique de Philippe Menashé, p.50

1179 V. BOY-LANDRY , « Tuer le cancer : la révolution des thérapies cellulaires », Paris Match, 2018, https://www.parismatch.com/Actu/Sante/Tuer-le-cancer-la-revolution-des-therapies-cellulaires-1519181, Consulté le 15 juillet 2020

1180 E. RIAL-SEBBAG, C. CHABANNON, Enjeux juridiques et pour le système de santé du développement d'une nouvelle classe de médicaments de thérapies innovantes en onco-immunologie : les "Car-T Cells", Journal International de Bioéthique et d'éthique des sciences n°spécial « Les médicaments innovants », n°2, 2018

1181 V. CATROS, Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux, Médecine/sciences, n°35, 2019, p.316

cliniques s'est révélée assez positive et prometteuse. Néanmoins, elles comportent également de nombreux risques et peuvent être à l'origine d'oedème cérébral par exemple[1182]. Toutefois, ces articles non scientifiques tendent à généraliser les résultats en cours d'acquisition et incitent à banaliser l'usage des cellules tout en suscitant des espoirs démesurés alors que leur utilisation clinique n'en est qu'à ses prémices. En effet, les cliniques proposant des thérapies cellulaires non-éprouvées utilisent le potentiel du traitement en masquant les effets néfastes et en font la promotion par le biais de réseaux de communication auprès de patients souvent désespérés et impatients de trouver une solution à leur maladie.

*2. Le recours aux réseaux de communication*

Ces cliniques se vantent de recourir aux dernières découvertes scientifiques comme celle des cellules iPS. Pour ce faire, ces cliniques recourent au réseau internet et utilisent des témoignages pour vendre leurs thérapies cellulaires sur leurs sites web et font témoigner des célébrités. Ainsi, par exemple, en Australie, des patients peuvent apparaitre à la télévision afin de discuter de leur expérience personnelle. A ce titre, un patient ayant bénéficié d'un traitement à base de cellules souches a pu déclarer que la thérapie lui avait redonné vie[1183]. Un autre exemple peut être donné concernant les pratiques développées par la clinique Beike Biotechnology se situant en Chine. Elle utilise de multiples témoignages de patients ayant eu recours à ses services afin de soigner par exemple une dystrophie musculaire ou pour limiter les conséquences d'un accident vasculaire cérébral et n'hésite pas à utiliser les enfants malades afin d'attendrir d'éventuels patients[1184]. De plus, ce groupe affiche de nombreuses accréditations afin de justifier la sécurité de leurs pratiques. Néanmoins, après avoir mené une recherche approfondie sur les pratiques de cette clinique, un sérieux doute subsiste quant à leur sécurité et leur fiabilité. Sur la base de données regroupant l'ensemble des essais cliniques conduits dans le monde (ClinicalTrials.gov), il faut remarquer que cette clinique apparait impliquée dans sept essais cliniques dont cinq disposent d'un statut inconnu alors que les essais ont débuté entre 2010 et 2015[1185]. De plus, ces cliniques sont aidées dans leur

---

[1182] V. CATROS, Art. Cit., p.321

[1183] A. MCLEAN, C. STEWART, I. KERRIDGE, The emergence and popularisation of autologous somatic cellular therapies in Australia : Therapeutic innovation or regulatory failure?, *Journal of Law and Medicine*, Vol. 22 , n°1, 2014, p.72

[1184] https://stemcelltreatmentnow.com/patient-stories/

[1185] Site Web: https://clinicaltrials.gov/ct2/resultscond=&term=BEIKE+BIOTECHNOLOGY&cntry=CN&state=&city=&dist=

démarche par l'existence de nombreux sites de crowdfunding comme GoFundMe[1186] pouvant être utilisés pour financer des thérapies cellulaires. Il s'agit de plateformes de financement participatif permettant de collecter des fonds. Elles mettent en relation un projet dont la réalisation fait face à des problèmes financiers et un investisseur. A ce titre, des patients désireux d'accéder à une thérapie cellulaire mais n'en ayant pas les moyens peuvent faire appel à la participation des internautes afin de financer leur projet. Par exemple, GoFundMe a relayé sur son site une demande de financement d'un père pour son fils souffrant d'une paralysie. Le traitement par thérapie cellulaire n'étant pas disponible dans son pays d'origine, au Royaume-Uni, il souhaite traiter son fils au Panama[1187].
Face au développement de ces thérapies cellulaires non-éprouvées, les Etats tentent de les limiter.

## PARAGRAPHE 2 : La contre-offensive des pouvoirs publics face aux thérapies cellulaires non-éprouvées

Les cliniques offrant des thérapies cellulaires non-éprouvées sont implantées dans des pays qui protègent à moindre degré les patients en comparaison avec la France où la protection du patient fait partie des priorités. Elles ont pu être signalées aux Etats-Unis, en Chine mais également en Europe comme en Ukraine[1188]. Les Etats concernés tentent d'agir afin de limiter ces pratiques. Actuellement, par exemple, la Food and Drug Administration (FDA) a exercé un recours contre une clinique qui aurait rendu plusieurs patients aveugles suite à une injection de cellules souches dans les yeux[1189]. La procédure utilisée par la clinique avait été enregistrée dans le répertoire électronique des essais cliniques « ClinicalTrials.gov » mais a par la suite été retirée en 2015, avant que les patients soient inclus dans le protocole. Une des victimes a indiqué qu'elle pensait être incluse dans un essai clinique après vérification sur le site des essais cliniques. En réalité, le consentement mentionné dans le contrat stipulait simplement qu'elle donnait son accord pour recevoir le traitement[1190]. Les patients ont alors été clairement trompés à ce sujet. Ces cliniques profitent des différentes possibilités d'interprétation des lois ou de l'existence de faiblesses juridiques. Par exemple, en Australie, un vide juridique qui exclut les thérapies cellulaires

---

[1186] Lien du site internet de la plateforme de crowdfunding, GoFundMe https://fr.gofundme.com/mvc.php?route=homepage_norma/search&term=cell%20therapy (Consulté le 24 août 2020).

[1187] Lien d'une proposition de crowdfunding
https://www.gofundme.com/f/JakeForeman (Consulté le 24 août 2020).

[1188] Site Web d'une clinique offrant des thérapies cellulaires non-éprouvées en Ukraine. https://www.emcell.com (Consulté le 31 août 2020).

[1189] L.MCGINLEY, W.WAN, This clinic's experimental stem cell treatment blinded patients. Years later, the government is still trying to stop it, Health & Science, The Washington Post, 2019

[1190] M. GOZLAN, art. cit.

autologues de la réglementation en tant que médicaments biologiques[1191] a contribué à favoriser le tourisme cellulaire.

En France, il peut être étudié deux points pouvant limiter le recours au tourisme cellulaire. Premièrement, il s'agit de rendre le patient véritablement acteur de la chaine de la thérapie cellulaire (A). Les actions menées en ce sens ne visent pas explicitement à limiter le tourisme cellulaire mais dans le cadre de cette étude, il apparait qu'elles peuvent y contribuer.

Deuxièmement, le gouvernement français s'est penché sur cette question du tourisme cellulaire et a pu proposer des solutions (B).

**A. Des patients-acteurs de la thérapie cellulaire**

Dans la chaîne de la thérapie cellulaire, le patient constitue l'élément majeur. Son rôle dans le développement de traitements et dans l'organisation du système de santé s'est consolidé ces dernières années. Favoriser la voix des patients dans le processus de développement des thérapies cellulaires apparait pertinent afin d'apporter plus de transparence à la chaine de la thérapie cellulaire et afin de faire prendre conscience aux patients des enjeux du développement de cette thérapie et des risques que cette thérapie comporte. Ainsi, on peut faire l'hypothèse que des patients mieux informés et plus impliqués seront mieux préparés pour évaluer les offres de thérapies cellulaires non-éprouvées. Ainsi, en France, l'association des patients ou de leurs représentants apparait importante dans le cadre de la recherche clinique (1). En Europe, des actions sont également entreprises contribuant à rendre le patient expert dans l'accès à l'innovation thérapeutique (2).

*1. Une meilleure association des patients dans la chaine de la thérapie cellulaire : l'exemple de la recherche clinique*

Cette association des patients ou de leurs représentants dans le cadre de la recherche est très souvent proposée notamment dans le cadre des Plans Cancer. En effet, dans le Plan cancer de 2009 à 2013, il était recommandé de « *Prendre l'avis des comités de patients sur les protocoles de recherche clinique en articulation avec la consultation des comités de protection des personnes (CPP).*»[1192] Dans le plan cancer de 2014 à 2019, il était proposé d' «*Associer les patients et leurs représentants*

[1191] A.MCLEAN, C.STEWART, I.KERRIDGE, art. cit., p.65.

[1192] Plan cancer 2009-2013, mesure 4.3

*aux essais cliniques et dans le parcours permettant l'accès à ces recherches.* »[1193] De plus, était soulignée la nécessité d' « *Améliorer l'information sur les essais cliniques en cancérologie.* »[1194]

Premièrement, une meilleure association des patients à la recherche passe par une meilleure transparence dans les documents destinés aux patients. Pour ce faire, par exemple, le laboratoire Roche a pu mettre en place une collaboration avec le Comité de patients en recherche clinique de la Ligue contre le cancer afin d'améliorer la compréhension des documents d'information relatifs aux études que ce laboratoire effectue. Les patients sont alors mieux informés. Un autre exemple peut être cité : le Comité de patients en recherche clinique de la Ligue contre le cancer qui a été créé en 1997 dans l'objectif de relire les protocoles des études cliniques et les documents d'information destinés aux patients souhaitant participer à ces études, lorsque ces documents sont fournis par le promoteur en amont d'un essai clinique. La relecture de l'ensemble des documents est réalisée dans un délai assez court, avant le passage du protocole devant le Comité de Protection des Personnes. Ce Comité pourra proposer des pistes d'amélioration du document. Enfin, le Comité des patients de la Ligue souhaite, désormais, être impliqué plus en amont, dans la construction des études. Pour Marie Lanta, coordinatrice de ce comité, « *Les représentants des patients qui siègent au Comité pourraient faire gagner un temps considérable aux promoteurs en donnant leur avis éclairé sur les conditions d'inclusion et d'exclusion, les critères de jugement ou le rythme et la nature du suivi médical pendant l'étude* »[1195]. Pour ce faire, un Guide du relecteur de protocole clinique a été publié par le Comité de patients. Ceci contribue à améliorer l'accessibilité et la clarté des informations délivrées aux patients et contribue à une meilleure association du patient dans les protocoles de recherche.

Deuxièmement, cette volonté de transparence se manifeste aussi par une plus large part donnée aux patients dans le cadre de la recherche. Le Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain[1196] introduit très clairement la possibilité d'impliquer les patients ou leurs représentants dès la conception des protocoles d'études. L'Association Française des entreprises de la recherche clinique et épidémiologique (AFCROs), représente 70% de l'activité de recherche clinique et épidémiologique externalisée en France. Elle oeuvre pour développer la qualité et l'attractivité de la recherche clinique et épidémiologique. Elle s'est engagée en faveur de

---

[1193] Plan cancer 2014-2019, action 5.4

[1194] *Ibid*, action 7.16

[1195] Innov'Asso, Site internet, Espace Ateliers, Accéder à l'innovation médicale https://www.innovasso.fr/acceder-innovation-medicale/

[1196] Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, Op. Cit.

l'apport du point de vue des patients dans les protocoles d'études et s'est engagée à mettre en œuvre toute mesure facilitant sa mise en pratique dans le futur[1197].

Au-delà de l'action des représentants des patients en France, l'UE contribue également à favoriser le rôle du patient dans ce cadre.

*2. Les actions européennes contribuant au développement du patient-expert en innovation*

Afin de pouvoir devenir véritablement des experts dans l'accès à l'innovation, à l'échelle européenne, l'Académie Européenne des Patients pour l'Innovation Thérapeutique '*European Patients' Academy on Therapeutic Innovation*' (EUPATI)[1198] a vu le jour. C'est un projet financé via l'IMI. C'est un partenariat-public-privé multipartite. Il a été lancé en 2012 et a été financé jusqu'en 2017. Il vise à favoriser le rôle des patients en tant que défenseurs ou consultants dans les essais cliniques. Il s'agit de fournir des informations et une formation accessibles et fiables aux patients sur la recherche et le développement de médicaments et autres innovations thérapeutiques. Pour ce faire, EUPATI rend accessible du matériel éducatif sur la recherche et le développement de nouveaux médicaments et de thérapies et collecte des ressources pédagogiques dans les treize langues les plus couramment parlées en Europe et les regroupe dans une boite à outils créée en 2016 en libre accès et ayant servi plus de 4 millions d'utilisateurs à travers le monde[1199]. Des formations et ateliers sont également développés. Ils apportent un éclairage sur le processus de développement d'un médicament, les objectifs et le déroulement des essais cliniques, la sécurité des médicaments et l'économie de la santé. En 2020, les activités d'EUPATI ont été accueillies par une fondation créée aux Pays-Bas. Autant de matériel que les associations pourront utiliser pour se former et informer les patients, les rendant ainsi davantage acteurs du circuit de l'accès à l'innovation thérapeutique.

Il y a un réel consensus sur le fait que l'engagement des patients à différents stades du cycle de vie des médicaments est essentiel pour favoriser l'accès des patients aux produits. Suite à ce constat, un projet lancé en mars 2018 jusqu'en août 2020 a été mis en place. Il s'agit du projet '*Patients Active in Research and Dialogues for an Improved Generation of Medicines*' (PARADIGM)[1200]. Il est

---

[1197] AFCROs, Publication du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, Communiqué de presse, 2014
https://www.afcros.com/images/Communiques_Presse/10_Réglement_européen.pdf

[1198] https://eupati.eu

[1199] Site EUPATI - Toolbox
Site Web : https://eupati.eu/national-platforms/resources/?lang=fr

[1200] https://imi-paradigm.eu

également financé par l'IMI. L'objectif est de développer des processus et des outils indispensables sur trois domaines principaux : l'établissement des priorités de recherche, la conception des essais cliniques et le dialogue précoce. PARADIGM intégrera les besoins et les attentes de tous les acteurs impliqués et produira un ensemble de mesures afin d'évaluer l'impact de l'engagement des patients dans ces trois domaines.

Dans le même esprit, il peut être évoqué les « *communautés de patients* ». A ce titre, la plateforme collaborative Carenity offre un espace d'échanges aux patients partageant la même pathologie et met en lien les patients, leurs familles, les associations de malades et les laboratoires pharmaceutiques. A partir de questionnaires, il permet de connaitre les besoins et les attentes des patients.

Cette meilleure association des patients au développement des innovations thérapeutiques, susceptible alors d'intéresser la chaîne de la thérapie cellulaire, contribue très certainement à améliorer la perception des enjeux de la thérapie cellulaire auprès des patients, de les tenir informer de la réalité du développement de ces produits et des risques qu'ils comportent. Cependant ces actions, tout aussi louables qu'elles soient, ont une effectivité limitée ce qui rend donc nécessaire l'établissement d'une politique juridique plus large établie par les pouvoirs publics. Ainsi, face au développement du tourisme cellulaire, le gouvernement français notamment a proposé plusieurs solutions visant à favoriser un accès rapide aux thérapies cellulaires, susceptibles de questionner l'encadrement actuel de la chaîne de la thérapie cellulaire ayant pour socle le principe de précaution.

**B. Le développement des droits des patients**

En France, à la suite de l'inquiétude générée face au développement des thérapies cellulaires non-éprouvées, des députés ont pu faire plusieurs recommandations afin de limiter cette propagation et afin d'éviter que les patients français n'utilisent cette voie. Ils ont insisté sur l'importance de l'information du public sur les risques de ces pratiques et ont également proposé d'instaurer une veille sur ces pratiques[1201]. Néanmoins, ces recommandations n'ont pas été suivies. Ainsi, les associations et le personnel médical semblent avoir un rôle important à jouer auprès des patients afin de les informer sur les risques encourus dans ce cadre. Les sociétés savantes quant à elles, agissent à titre consultatif afin de donner des pistes visant à limiter ces pratiques et conseiller les

[1201] OPECST, « Rapport sur la recherche sur les cellules souches », par CLAEYS (Alain), VIALATTE (JeanSébastien), députés, 2010, Assemblée Nationale n°2718, Sénat n°652 p.52.

pouvoirs publics[1202]. Ces acteurs ont un rôle particulièrement important dans ce cadre car l'adoption d'une régulation à large échelle encadrant le tourisme cellulaire apparait improbable en raison de l'hétérogénéité des législations nationales. La mise en place d'actions d'information visant à la prise de conscience du danger du tourisme cellulaire apparait plus judicieuse. Il s'agit d'utiliser la voie de la communication. Les géants d'Internet se sont également saisis de cette question et agissent afin de limiter ces pratiques. Ainsi, Google a décidé d'interdire les publicités en faveur des thérapies cellulaires non éprouvées[1203]. Néanmoins, cette action présente des limites car dans le cadre de cette étude, il n'a pas été très difficile de trouver des cliniques offrant des thérapies cellulaires non-éprouvées afin de démontrer leur action de communication dans l'objectif d'attirer des patients désespérés. L'adoption d'une politique forte en la matière apparait alors indispensable. La France semble avoir fait le choix comme d'autres Etats touchés par le tourisme cellulaire d'essayer d'encadrer ces pratiques en proposant un autre dispositif d'accès semblant plus souple que ceux évoqués jusqu'à présent (1). De plus, face aux pressions exercées de la part des patients, à l'image de ce qui a pu se passer en Italie avec l'affaire Stamina, il a pu être proposé d'adopter un droit d'accès à l'innovation (2).

*1. Des dispositifs d'accès aux thérapies cellulaires*

Face à la recrudescence du tourisme cellulaire, les Etats touchés ont pu mettre en place des dispositifs spéciaux d'accès aux thérapies innovantes.

A ce titre, aux Etats-Unis, a été mis en place le « *right to try* »[1204] qui peut couvrir l'offre de thérapie cellulaire. Cette procédure permet aux patients atteints de maladies, d'affections graves ou mettant leur vie en danger et qui ne peuvent pas accéder aux produits expérimentaux par le biais d'essais cliniques, d'accéder à des traitements non approuvés par la Food and Drug Administration. Le produit doit avoir fait l'objet d'un essai clinique de phase I. Autrement dit, la sécurité a été approuvée mais pas l'efficacité.

En France, des propositions semblables ont pu être discutées comme « *l'utilisation testimoniale éclairée et surveillée* ». Cette possibilité a été étudiée lors d'un rapport d'information sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé et a fait l'objet de l'article du projet de loi

---

[1202] La Société Internationale pour la Thérapie Cellulaire, « Positionnement de la communauté scientifique sur les thérapies cellulaires non validées : Les perspectives 2015 de la Société Internationale pour la Thérapie Cellulaire », Rapport, 2015.

[1203] A. BIDDINGS, A new policy on advertising for speculative and experimental medical treatments, 2019. https://support.google.com/google-ads/answer/9475042. Consulté le 16 juillet 2020.

[1204] S. 204 - Trickett Wendeler, Frank Mongiello, Jordan McLinn and Matthew Bellina Right to Try Act of 2017, 115th U.S. Congress, 1st session, Public Law 115-176, 2018

pour le financement de la sécurité sociale de 2019[1205]. Cette procédure concerne les spécialités pharmaceutiques dès l'issue de la phase I des essais cliniques et prévoit un accès sous conditions : en cas d'absence d'alternative thérapeutique, d'impossibilité pour le patient de bénéficier du traitement dans le cadre des essais cliniques et d'absence de traitement exposant le patient à des conséquences graves, dégradantes ou invalidantes. Ce dispositif visait notamment les patients atteints de maladies neurodégénératives placés dans des situations critiques et prenant la responsabilité d'accepter un traitement innovant peu évalué. Cependant, cette nouvelle procédure n'a pas été adoptée car elle ne prévoit pas de prise en charge explicite de ces traitements par l'Assurance Maladie et soulève surtout un fort enjeu de sécurité et d'éthique. Le Sénat dans un rapport d'information a précisé que le recours à un tel dispositif « *doit se concevoir avec une certaine vigilance car il conduit à mettre à la disposition des patients des médicaments très peu évalués et aux effets secondaires méconnus ou sous-évalués. Comme le souligne la HAS, une grande incertitude règne à cette étape particulièrement précoce du développement, ce qui implique, compte tenu des risques encourus, une approche éthique de l'accord que le patient donnerait à son utilisation, même si cet accord était parfaitement éclairé.* »[1206]. Selon l'ANSM, « *Si un tel dispositif concernant l'utilisation testimoniale des innovations pharmaceutiques pourrait être mis en oeuvre, il conviendrait que ce dispositif soit particulièrement encadré afin de ne pas être en concurrence avec l'encadrement des essais cliniques*. »[1207] Les associations semblent toutefois contre l'émergence d'un tel dispositif. Par exemple, France Assos France estime que ce type d'accès aux traitements remettrait en cause « *les principes collectifs de notre système d'évaluation du bénéfice-risque, d'accès aux traitements et de recueil des données.* »[1208]

Ce type d'accès aux médicaments apparait être une autorisation expéditive et pose une limite quant à l'information sur la sécurité et l'efficacité des produits, ce qui induit une hausse des risques pris pour les patients mais également pour les autorités compétentes devant s'assurer de la sécurité des patients.

Une autre voie est actuellement en cours de discussion et vise à reconnaitre un droit d'accès aux médicaments innovants aux patients.

---

[1205] Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2019, n° 1408, Article 42 BIS A, Amendement n° AS94

[1206] SENAT, Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce, Op. Cit.

[1207] *Ibid*

[1208] Assemblée Nationale, Rapport fait au nom de la commission es affaires sociales en nouvelle lecture, sur le projet de loi, modifié par le Sénat, après engagement de la procédure accélérée, de financement de la sécurité sociale pour 2019, n°1440, Tome 1, Avant-propos et commentaires d'articles, Article 42 bis

*2. Vers la reconnaissance d'un droit d'accès aux médicaments innovants ?*

Il existe une revendication très forte des patients afin de pouvoir accéder aux thérapies innovantes, qu'elles soient validées ou non sur le plan scientifique et réglementaire à l'image de ce qu'a provoqué l'arrêt de la méthode Stamina en Italie. Cette méthode visait à transformer les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse des patients en cellules souches neurales dans le but de traiter des pathologies neurodégénératives. Ce traitement a été administré à plusieurs patients en 2006 dans plusieurs cliniques sans que son efficacité et sa sécurité n'aient été prouvées et sans l'approbation des autorités italiennes. A la suite de nombreuses procédures menées afin d'encadrer l'utilisation de cette méthode, elle a finalement été interdite. Cette affaire a été portée devant la Cour européenne des droits de l'homme en 2014[1209]. M. Durisotto a saisi la CEDH afin que sa fille puisse bénéficier de cette méthode Stamina sous un usage compassionnel. Il estimait que plusieurs articles de la Convention européenne des droits de l'homme avaient été violés, notamment l'article 2 disposant du droit à la vie, l'article 8 consacré au droit au respect de la vie privée et enfin l'article 14 sur le droit de la non-discrimination. La Cour a donc recherché si suite aux principes de la Convention européenne des droits de l'homme, cet usage compassionnel pouvait être autorisé. La Cour a fini par rejeter la requête du demandeur en estimant qu'il n'est pas discriminatoire d'interdire l'accès à cette méthode à partir du moment où l'objectif de cette interdiction consistait à protéger la santé. Toutefois, l'accès à ces traitements a continué à être revendiqué sur la base des droits de la personne et notamment le droit à la vie. En effet, il existe une revendication des patients très forte sur les conditions de l'accès aux thérapies innovantes en général qui n'hésitent pas à se fonder sur les droits qui leur sont reconnus. Néanmoins, ces droits ont avant tout été adoptés afin de les protéger. Il faut alors se demander s'il n'existerait pas un éventuel droit d'accès à l'innovation permettant aux patients de pouvoir recourir aux thérapies n'étant pas encore éprouvées afin de pouvoir pallier le délai d'attente entre l'étude de la thérapie cellulaire et son véritable accès aux patients. Cette possibilité a pu être discutée[1210]. En effet, le législateur doit contrebalancer l'exigence de sécurité du produit et du patient recherchée dans l'administration de la thérapie cellulaire avec ce besoin d'accès à ce nouveau traitement. L'existence du droit à l'accès à l'innovation imposerait une action rigoureuse du législateur visant à protéger les droits reconnus à la personne comme le droit à la protection de la santé. Dans ce cadre, une proposition de loi n°2153 visant à garantir à chacun un droit d'accès aux médicaments et aux dispositifs innovants a été

---

[1209] CEDH, Durisotto vs Italy, n°62804/13

[1210] E.RIAL-SEBBAG, Le droit d'accès à l'innovation : un nouveau droit de l'Homme ?, in Sciences et droits de l'Homme, sous la direction de Alexandra Bensamoun, Rafael Encinas de Munagorri, Estelle Brosset, MarieAnne Cohendet, Mare & Martin, collection Presses universitaires de Sceaux, 2017

déposée en 2019[1211]. A la suite de l'article L1110-1-1 du Code de la santé publique, il est proposé un article L1110-1-2 prévoyant que « *Toute personne a le droit de pouvoir accéder, chaque fois que son état de santé le justifie, aux traitements et techniques les plus innovants et les plus récents et ce dans les délais les plus courts sans qu'à aucun moment les délais et procédures administratifs ne puissent y faire obstacle. Ce droit est opposable à l'État par toute voie judiciaire habituelle.* » Actuellement, cette proposition de loi n'a toujours pas été examinée mais permet de s'interroger sur les attentes des patients et le rôle que la loi pourrait avoir.

L'adoption d'un droit d'accès aux médicaments innovants conduit à mettre en balance les situations de perte de chance d'accéder aux traitements innovants pour les patients, l'existence des possibilités d'accès aux traitements innovants étant encore à l'étude et les délais d'accès à ces produits dus à la longueur des procédures administratives encadrant la chaine de la thérapie cellulaire[1212]. A ce titre, la loi du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie dispose que «*Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir, sur l'ensemble du territoire, les traitements et les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire et le meilleur apaisement possible de la souffrance au regard des connaissances médicales avérées.*»[1213]

Toutefois, selon le point de vue du patient ou du législateur la notion de perte de chance ne sera pas la même. En effet, du côté du patient, il s'agira d'une perte de chance d'utiliser un traitement innovant étant susceptible de traiter sa pathologie. Du point de vue du législateur, il s'agit d'éviter de faire courir des risques au patient. Le législateur se doit alors de jauger entre la volonté des patients et la garantie de leur sécurité.

Cette perte de chance dans l'accès aux médicaments innovants peut s'apprécier à différents niveaux.

Premièrement il s'agit de l'accès géographique. L'accès du patient dépend de son lieu de prise en charge et de la capacité budgétaire du centre hospitalier[1214]. Si la HAS émet un avis négatif quant au remboursement du produit, le produit n'est accessible au patient que si le centre hospitalier en a les moyens. Il a pu être vu que les médicaments les plus innovants sont considérés par la HAS comme

---

[1211] Proposition de loi n° 2153 visant à garantir à chacun un droit d'accès aux médicaments et dispositifs innovants, Assemblée Nationale, Enregistrée le 17 juillet 2019

[1212] Partie 2

[1213] Loi n°2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie, JORF n°0028 du 3 février 2016

[1214] Voir Partie 2, Titre 2, Chapitre 1, Section 2, Paragraphe 1, A

ayant un niveau de preuves trop faible[1215] alors que d'autres Etats européens adoptent des solutions intermédiaires visant à attendre des données complémentaires.

Deuxièmement, il s'agit de l'accès financier dans le sens où le prix du produit doit être raisonnable. Il s'agit de concilier les intérêts industriels et les intérêts des patients. Dans ce cadre, il apparait intéressant d'analyser le mouvement '*Benefit Corporation*'. En plus du statut économique des entreprises, il s'agirait de leur intégrer un statut visant à effectuer des missions d'intérêt général et entre autres, proposer des médicaments à un prix raisonnable permettant un accès plus rapide aux patients. Actuellement, des sociétés peuvent être certifiées '*B Corp*' lorsqu'elles intègrent dans leur modèle économique des objectifs sociaux, sociétaux et environnementaux. Ce mouvement s'est installé en France en 2015 à l'initiative du cabinet Utopies. A la suite d'une recherche personnelle sur les différents entreprises certifiées B Corp, il a été remarqué la présence du groupe Chiesi. Ce groupe est un laboratoire international axé sur la recherche. Il a pu être récompensé lors de la cérémonie des EURORDIS[1216] Black Pearl Awards en 2019[1217]. Chiesi a été nommé dans ce cadre pour son engagement au service des malades, pour son soutien dans l'élaboration des politiques publiques, pour sa capacité à mettre sur le marché des traitements. Ce groupe a participé au développement d'une thérapie cellulaire, Holoclar®.

Troisièmement, il s'agit de garantir un accès « temporel ». Le produit innovant doit être disponible dans des délais raisonnables et il faudrait éviter tout interruption dans la délivrance du traitement. Toutefois, s'agissant de ce troisième accès, de nombreuses revendications existent de la part des patients. Par exemple, une pétition circule sur internet afin de rendre accessible l'immunothérapie en France pour les Cancers du sein triple négatif[1218].

---

[1215] Partie 2, Titre 2, Chapitre 1, Section 1, Paragraphe 2, A

[1216] Site internet : eurordis.org
EURORDIS est une alliance non gouvernementale, dirigée par des patients et des organisations de patients, représentant 932 organisations de patients atteints de maladies rares dans 73 pays. Cette alliance représente plus de 30 millions de personnes touchées par des maladies rares dans toute l'Europe.

[1217] Site du groupe Chiesi
Site Web : https://www.chiesi.fr/chiesi-recompensee-par-un-award-eurordis-black-pearl-pour-son-innovationdans-les-maladies-rares

[1218] L'étude IMpassion131 visait à démontrer l'intérêt de l'atezolizumab combiné au nabpaclitaxel dans le cadre d'une ATU délivrée par l'ANSM. Toutefois, les résultats de l'étude sont considérés comme un échec. En mars 2020, la HAS a rendu un avis défavorable au remboursement de l'atezolizumab en association au nab-paclitaxel dans le traitement du cancer du sein triple négatif. De ce fait, il n'existe aucun accès possible à l'immunothérapie par atezolizumab pour les patientes atteintes du cancer du sein triple négatif en France, et aucune autre immunothérapie n'est disponible. Alors qu'aux Etats-Unis ou en Allemagne, des traitements ont été adaptés avec cette immunothérapie car comme il a pu l'être mentionné ci-dessus il n'existe pas un seul type de cancer, mais des cancers avec leurs particularités et chaque cas est différent, et chaque patient réagit différemment au traitement. Suite à cela, « *de plus en plus de femmes se ruinent pour aller à l'étranger, notamment en Allemagne, afin de recevoir ces immunothérapies extrêmement coûteuses, qu'elles payent de leur propre poche, dans des conditions difficiles, avec des allers-retours incessants entre les 2 pays, et avec des combinaisons de médicaments non validés. Cette situation n'est pas acceptable et l'absence d'accès à l'atezolizumab va aggraver cela* », ce qui contribue à alimenter encore le tourisme cellulaire.
Site MesOpinions, Pétitions, Santé, l'accès à l'immunothérapie en France pour les cancers du sein triple négatif, interview du professeur M. SAGHATCHIAN, oncologie spécialiste du cancer du sein https://www.mesopinions.com/petition/sante/acces-immunotherapie-france-cancers-sein-triple/100206

Enfin, il faut souligner qu'afin de pouvoir apprécier cette perte de chance et contribuer au développement d'un droit d'accès aux médicaments innovants, il est très souvent proposé par des associations de patients de créer un observatoire indépendant visant à analyser les délais et l'accès des patients français en matière d'innovation thérapeutique[1219].

**CONCLUSION :**

L'accès des patients aux thérapies cellulaires semble actuellement complexe au regard de l'environnement dans lequel les thérapies cellulaires peuvent être développées et constitue un véritable enjeu de santé publique face au développement des thérapies cellulaires non-éprouvées. Toutefois, une action à l'échelle nationale semble peu pertinente en la matière, suite aux délocalisations des cliniques proposant ces thérapies cellulaires non-éprouvées. Ainsi, une action européenne semblerait plus judicieuse visant dans un premier temps, à collecter des données sur la réalité de ces pratiques sur les Etats touchés et sur les conditions de réalisation de ces pratiques, avant d'envisager des actions internationales dans un second temps.

[1219] C'est le cas par exemple de l'association Pierre ENJALRAN Fibrose Pulmonaire Idiopathique
Site Web: https://fpi-asso.com/acces-aux-traitements-medicaux-innovants-il-faut-accelerer-les-delais/

## CONCLUSION DU TITRE 2

Au travers de ce titre, il apparait que l'accès des patients aux thérapies cellulaires est limité. D'une part, l'accès des thérapies cellulaires au marché français fait l'objet de nombreuses difficultés. Ceci questionne l'efficacité du système de santé français en la matière. Toutefois, la problématique du coût des thérapies cellulaires est réelle et ce coût semble compliqué à mettre en adéquation avec l'impératif de maitrise des dépenses de santé face à des ressources sans cesse plus limitées. Une action européenne est très souvent proposée visant à harmoniser en plus des méthodes d'évaluation des produits, les méthodes de fixation du prix des produits. D'autre part, l'accès des thérapies cellulaires au patient constitue une véritable problématique pouvant avoir de lourdes répercussions. En effet, l'accès aux patients aux thérapies cellulaires est actuellement compliqué suite à l'environnement dans lequel les thérapies cellulaires peuvent être développées. Le développement de pratiques douteuses se produisant en parallèle remet en cause cet environnement. De plus, ces pratiques risquent de discréditer l'ensemble de la recherche entreprise afin de permettre le développement des thérapies cellulaires et également l'ensemble des mesures prises visant à favoriser leur véritable accès aux patients comme les autorisations temporaires d'utilisation. Il apparait ainsi un cercle vicieux qu'il conviendrait de rompre.

## CONCLUSION DE LA PARTIE 2

Le délai entre la découverte d'une thérapie cellulaire et sa mise sur le marché est long. A ce délai s'ajoute un délai supplémentaire afin que le patient puisse bénéficier réellement de la thérapie. Ce retard s'explique par de profondes limites ainsi que par des blocages culturels dans notre système institutionnel, réglementaire et industriel. En effet, alors que la France dispose d'un solide vivier de compétences dans cette filière de la thérapie cellulaire, ces produits n'arrivent pas à être développés convenablement et ne parviennent pas aux patients. Plusieurs rapports ont été publiés relatant l'importance de l'innovation en santé, ainsi des actions gouvernementales ont pu être mises en place récemment et ne peuvent ainsi être évaluées à ce jour.

Ce cadre compliqué de développement des thérapies cellulaires se conjugue également avec l'absence de reconnaissance des spécificités de la thérapie cellulaire dans le modèle de régulation français des médicaments. Jusqu'à l'arrivée des produits de thérapies innovantes, le modèle de régulation français des médicaments bénéficiait d'une légitimité assurant un bon accès aux soins tout en respectant les contraintes budgétaires[1220]. Toutefois, l'actuel système de régulation est arrivé dans le débat public avec la mise sur le marché de plusieurs thérapies à des prix exorbitants. Le système d'évaluation actuel ne tient pas compte des spécificités des thérapies cellulaires. En ce sens, ces thérapies sont susceptibles de concerner des populations restreintes souffrant de pathologies sévères. Ceci rend complexe la mise en place d'essais cliniques. De plus, les thérapies cellulaires peuvent permettre de réaliser d'importantes économies « *en termes de ressources rares* »[1221]. A ce titre, par exemple le traitement actuel dans le cas de la bêta-thalassémie dépendante de transfusion consiste en une transfusion mensuelle[1222]. Si un traitement permettait de guérir la maladie ou tout du moins de réduire le nombre de transfusions, le sang non transfusé pourrait bénéficier à d'autres patients[1223]. Enfin, les thérapies cellulaires sont un traitement de nature différente des traitements composés d'une molécule chimique et nécessitent encore de faire l'objet de nombreuses recherches. C'est ainsi que l'analyse du produit en utilisant les données de vie réelle semble primordiale dans l'évaluation du produit. Or, elle est peu développée en France.

---

[1220] Institut Montaigne, Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir, Rapport, 2019, p.3

[1221] ASTERES, Thérapies cellulaires et géniques : Les implications d'un changement de paradigme, Working Paper n°1, 2019

[1222] SL. THEIN, Pathophysiology of beta thalassemia - a guide to molecular therapies, Hematology The Education Program, n° 1, 2005

[1223] AA. Thompson, MC. WALTERS, J. KWIATOWSKI, et al, Gene Therapy in Patients with TransfusionDependent B-Thalassemia, New England Journal of Medicine, n° 378, 2018

La question du prix a fait par la suite émerger celle de l'accès aux thérapies innovantes revendiqué notamment par des associations de patients[1224].

L'accès à ce traitement est rendu possible grâce aux essais cliniques et aux autorisations temporaires d'utilisation. Les essais cliniques sont indispensables au développement de nouveaux médicaments. Sur le plan individuel, ils permettent un accès précoce aux traitements et leur encadrement garantit un suivi rigoureux. Les autorisations temporaires d'utilisation, quant à elles, permettent aux médicaments n'étant pas encore disponibles dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché d'être prescrits garantissant alors un accès précoce aux traitements.

Toutefois, les différentes actions mises en œuvre visant à favoriser le développement et l'accès des thérapies cellulaires ne règlent pas le fond de la problématique concernant les thérapies cellulaires. Il s'agit davantage de créer une véritable filière en la matière[1225] plutôt qu'adopter des actions parcellaires.

---

[1224] Association Française des Malades du Myélome Multiple remarque que « *la plupart des médicaments concernés sont dès à présent commercialisés dans d'autres pays Européens* » et dénonce le fait qu'en « *matière d'accès aux médicaments innovants, notre pays est dans une situation de décrochage* » in Institut Montaigne, Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir, Op. Cit., p.8

[1225] Institut Montaigne, Innovation en santé : soignons nos talents, Rapport, Mars 2018, p.5

# CONCLUSION GENERALE

Suite à l'analyse de la réglementation des thérapies cellulaires et à l'identification des atouts et faiblesses des politiques et actions concernant le développement de ces thérapies, notre thèse démontre que les thérapies cellulaires sont clairement une réalité contemporaine et que leur environnement est encadré juridiquement. Toutefois, cet encadrement peine à s'accorder avec le développement de ces thérapies.

Cette étude met en exergue les limites de l'actuelle réglementation des thérapies cellulaires. En effet, elle semble sectorisée par étape du cycle de vie de la thérapie. De plus de nombreux enjeux subsistent à propos des aspects réglementaires. En effet, le cadre juridique national et européen des produits de thérapies cellulaires est complexe et surtout peu connu des acteurs de la chaine de la thérapie cellulaire et notamment des PME, qui restent les principaux développeurs des thérapies cellulaire. Ces complexités sont présentes sur l'ensemble de la chaine de la thérapie cellulaire et impactent la capacité des acteurs à s'engager plus massivement, et dans des conditions de sécurité juridique satisfaisantes, dans le développement de la thérapie cellulaires et ce malgré l'intérêt croissant qui leur est porté par les patients et leurs représentants.

A ce titre, nous avons montré que de nombreuses thérapies sont en développement à différentes phases d'essais cliniques et que de nombreux investissements sont réalisés afin de promouvoir la recherche et soutenir les entreprises de biotechnologie dans le domaine. A cet égard, les équipes françaises de recherche ont une taille critique afin d'être visible à l'échelle internationale et les entreprises françaises apparaissent bien positionnées. Afin d'assurer la production de ces thérapies, plusieurs plateformes sont présentes en France, par exemple CellForCure[1226]. De plus, l'EFS est un acteur majeur du développement des thérapies cellulaires au travers notamment de sa plateforme de production de médicaments de thérapie innovante, Atlantic Bio GMP qui est le premier établissement pharmaceutique de statut public en France et une plateforme innovante dédiée à la production de médicament pour les phases I et II des essais cliniques en partenariat avec l'Association française contre les myopathies, l'Inserm et le CHU de Nantes. De plus, la région Occitanie/Pyrénées-Méditerranée ayant fait l'objet de plusieurs développements dans cette thèse, possède une forte légitimité dans ce domaine. Toutefois, le développement du marché des thérapies cellulaires est relativement récent et il reste de nombreux défis à relever. En effet, les coûts de développement restent élevés et les PME peinent à accéder aux financements publics et privés étant susceptibles de les intéresser afin de développer leur thérapie cellulaire, d'autant plus qu'il n'existe pas en France de fonds publics dédiés directement à la thérapie cellulaire ou même plus

[1226] https://www.cellforcure.com/about/about-cellforcure/

généralement aux thérapies innovantes. Néanmoins, le développement de ces thérapies requiert des moyens financiers, humains, de savoir-faire et d'expertise rigoureux faisant alors défaut aux acteurs les moins outillés tels que les PME.

La réponse française quant à cette problématique se manifeste par des actions parcellaires et spécifiques dans plusieurs domaines comme le droit ou l'économie. Ceci implique des décisions étroites sur des aspects précis des thérapies innovantes. Cette réponse n'est alors pas efficace, et apparait illisible. De plus, la nécessaire protection des patients dans le cadre de cette filière innovante, ainsi que la volonté croissante des pouvoirs publics de maitriser les dépenses de santé ont contribué à créer un cadre réglementaire omniprésent[1227]. Si ce cadre, permet de remplir certains objectifs, il semble de moins en moins adapté au développement des thérapies cellulaires. A ce titre, il a été proposé de conduire un audit de l'ensemble de la réglementation en santé et réévaluer celle-ci afin de l'adapter aux enjeux de l'innovation[1228]. A cet égard, il semble pertinent de garantir une vision d'ensemble de l'innovation en santé et de mener une véritable stratégie française d'innovation en santé à long terme. Enfin, il faut souligner que le développement de cette filière de la thérapie cellulaire, semble également nécessaire dans le contexte de pandémie actuel. En effet, l'EFS dans le cadre de deux projets[1229] souhaite utiliser des cellules afin de combattre la COVID-19 ou SARS-CoV2. Le projet Covi-TRaC[1230] « *consiste à isoler les lymphocytes T afin de pouvoir les reprogrammer les armer et les utiliser contre les cellules infectées par le SARS-COV2* »[1231]. Il s'agit de développer une immunothérapie cellulaire. Ce processus devrait être avantageux notamment pour les patients immunodéprimés pour lesquels un vaccin ne serait pas applicable. Ce projet est actuellement en phase préclinique. Le second projet intitulé GENIUSVAC-COV[1232] étant également en phase préclinique, associe la plateforme de l'EFS de production de médicaments de thérapie innovante de Saint Ismier. Ce projet vise à utiliser une stratégie vaccinale afin de développer un certain type de lymphocytes visant à aider au contrôle de l'infection par le SARS-CoV2. Ces études intégrant l'utilisation des cellules et étant menées dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 touchant le monde entier, témoignent fortement de l'intérêt scientifique de ces éléments du corps humain et vient confirmer dès lors leur impact potentiel.

---

[1227] Institut Montaigne, innovation en santé : soignons nos talents, Rapport, 2018, p.91

[1228] *Ibid*, p. 101

[1229] Site de l'EFS - projets de recherche en cours
Site Web : https://www.efs.sante.fr/projets-de-recherche-en-cours

[1230] Ce projet est mené par M. DESCHAMPS et C. FERRAND dont leurs travaux sont basés sur les cellules CAR-T. (EFS BFC- Inserm U1098, équipe RIGHT - Université de Franche-Comté)

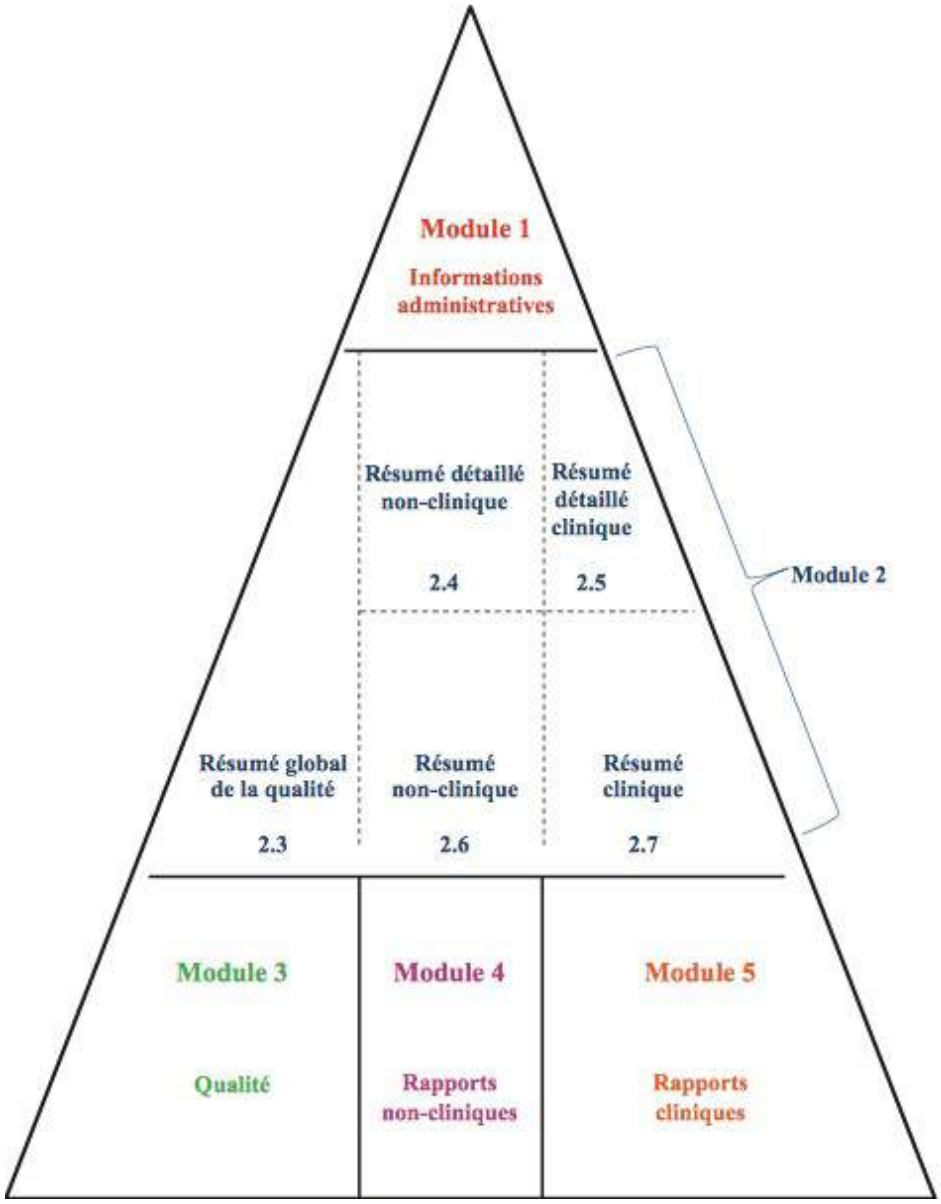
[1231] TEMIS TECHNOPOLE, COVI-TRAC : Armer nos cellules immunitaires contre le SARS-CoV2, temis.org

[1232] Ce projet est mené par L. CHAPEROT dont les travaux sont basés sur l'immunobiologie et l'immunothérapie dans les maladies chroniques (Inserm U1209, CNRS 1253 EFS)

Ainsi, si la France et ses entreprises souhaitent garantir leur compétitivité dans le domaine de la thérapie cellulaire, il est maintenant urgent qu'une feuille de route globale, soutenue financièrement par des dispositifs transparents et accessibles aux PME et intégrant les attentes des patients, puisent être adoptée. Cette démarche passe probablement par l'adoption de mesures politiques et économiques fortes mais également par la clarification du cadre juridique qui doit venir en soutien de ces transformations (l'adoption de la nouvelle loi de bioéthique va en ce sens).

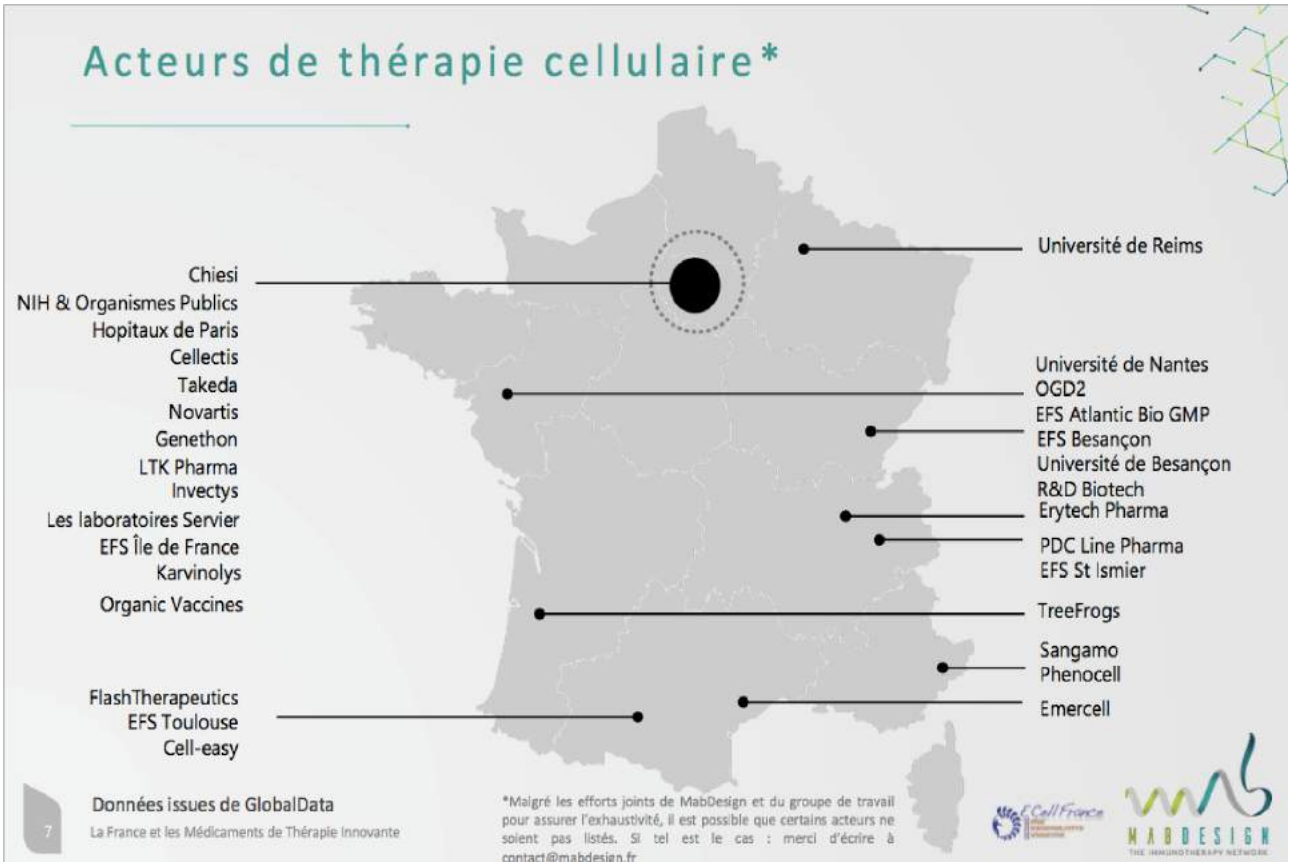
# ANNEXES

## ANNEXE 1 : La structure du '*Common Technical Document*' (CTD)[1233]



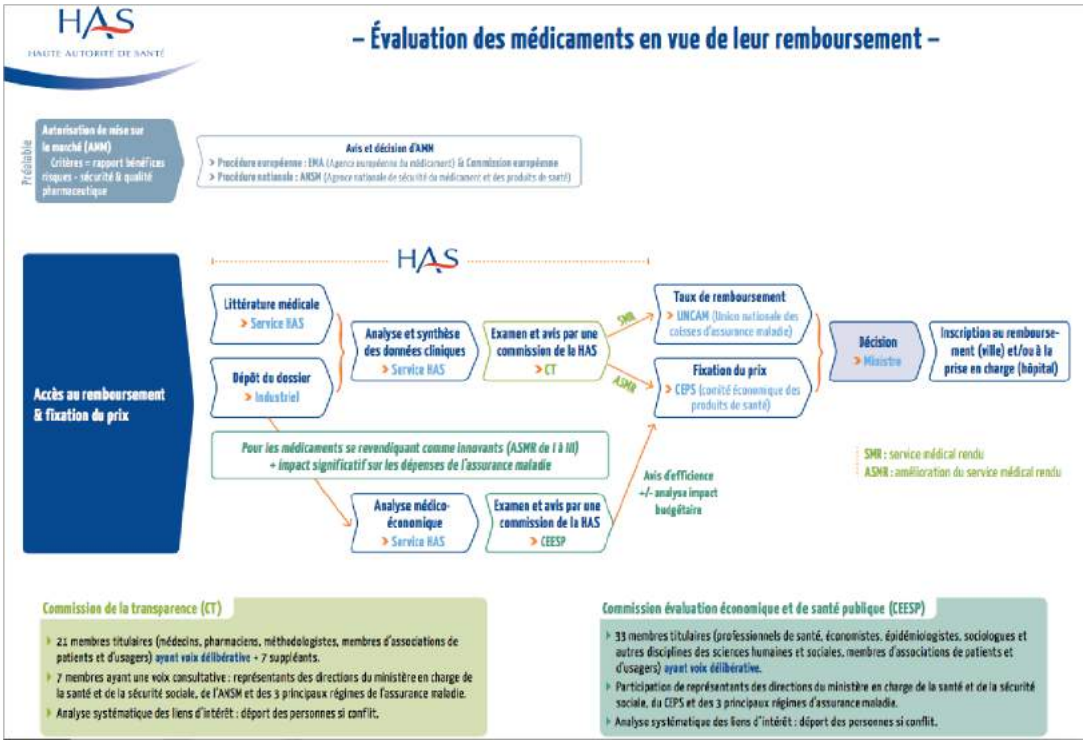

[1233] www.ich.org

# ANNEXE 2 : Les développeurs de la thérapie cellulaire[1234]



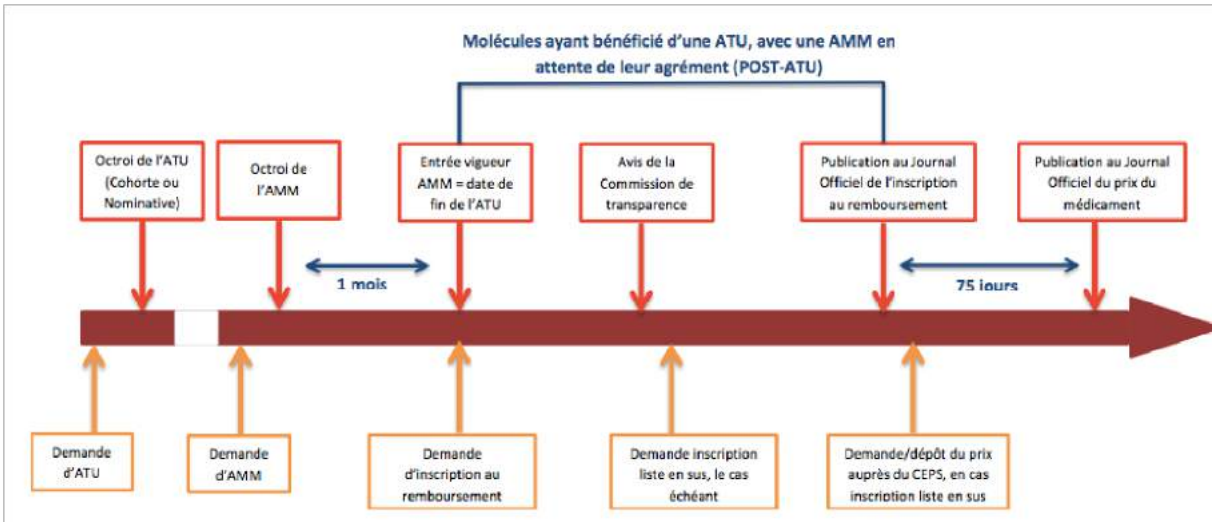

[1234] MABDESIGN, La France et les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI), Etude réalisée pour le compte du Leem, 2019

# ANNEXE 3 : Processus d'évaluation des médicaments par la HAS[1235]



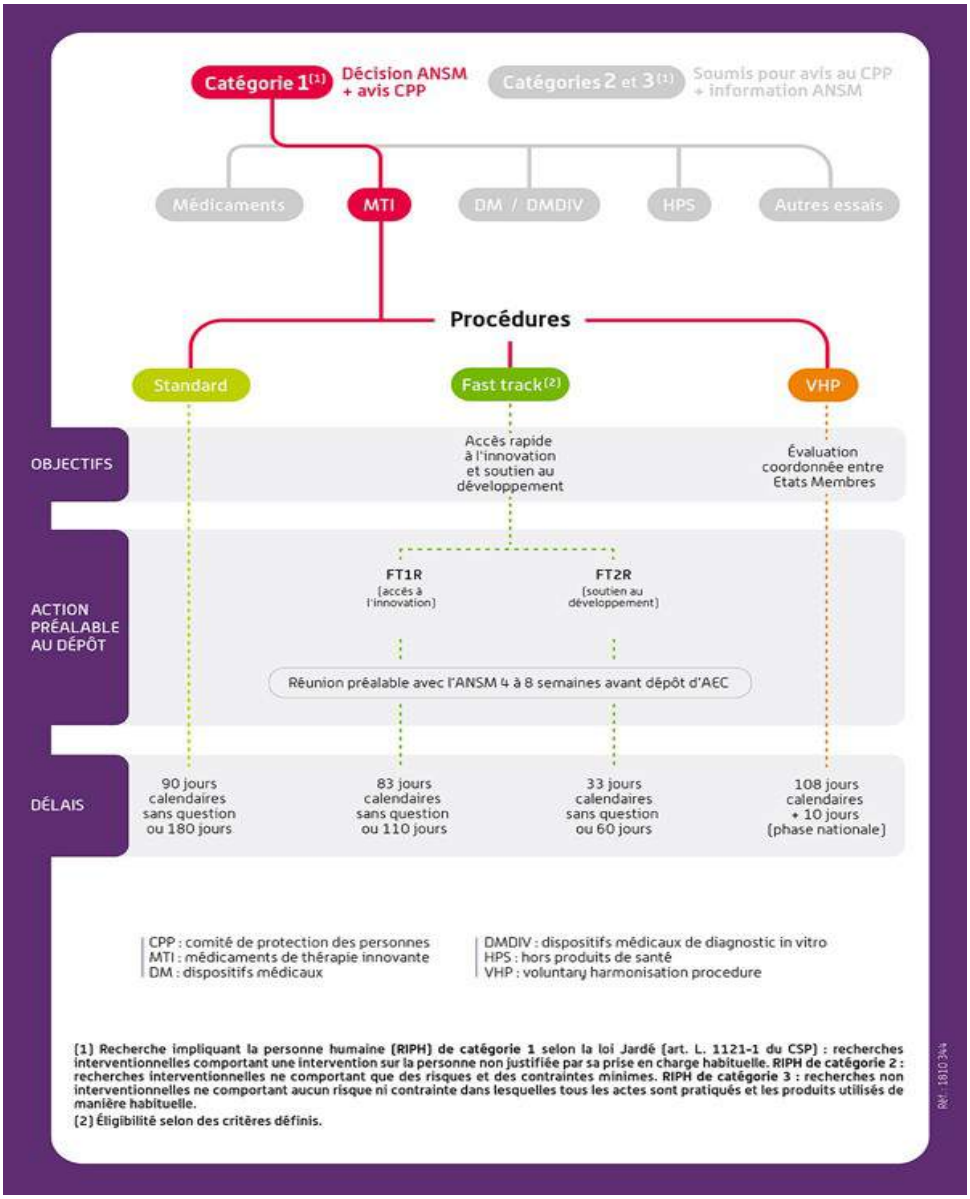

1235 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13okcircuit_medicament_ct_ceesp-160317.pdf

# ANNEXE 4 : Le circuit du médicament bénéficiant d'une ATU[1236]




[1236] Cour des comptes de la Sécurité sociale - Rapport Septembre 2017

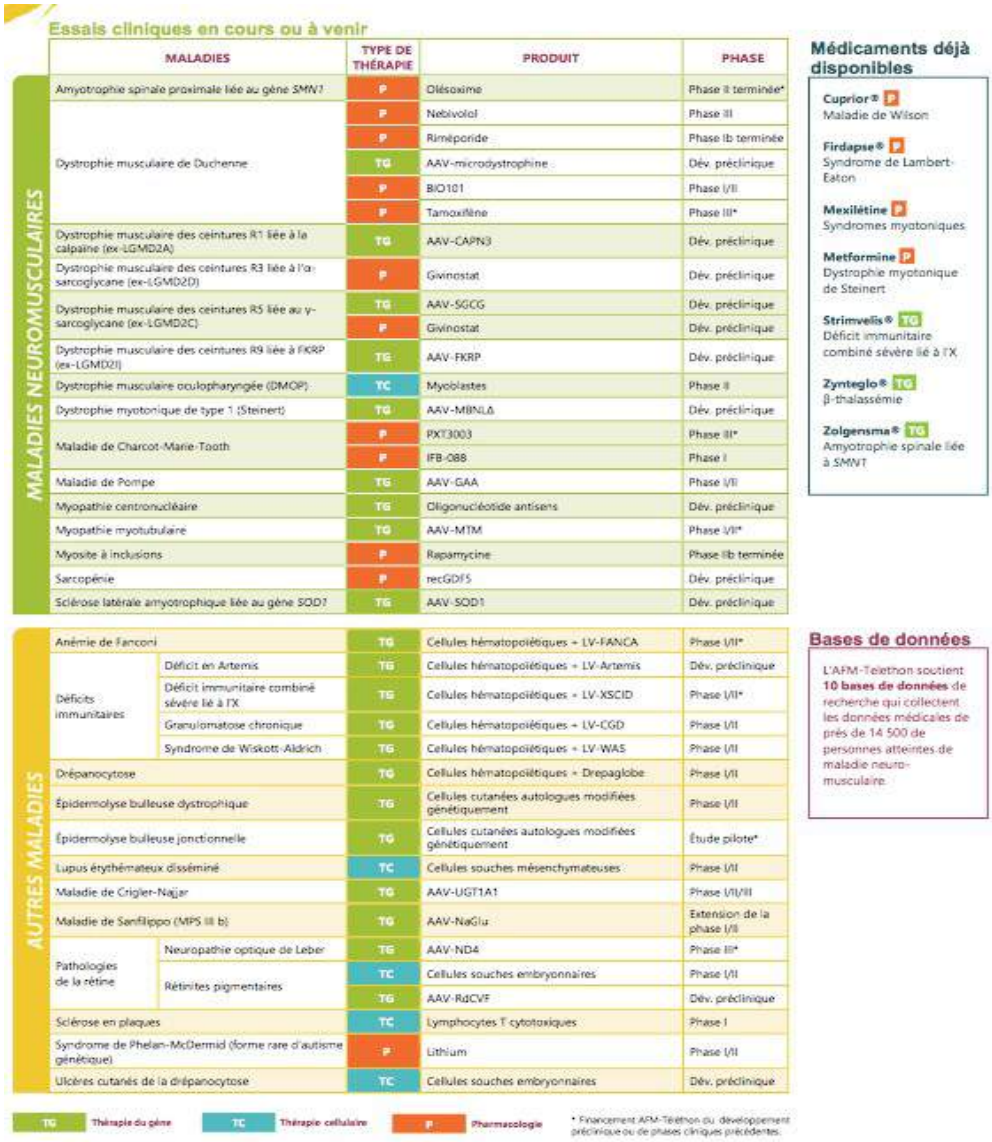
# ANNEXE 5 : Les différentes procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 sur les MTI[1237]




1237 Site de l'ANSM

Site Web: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-proceduresde-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments-de-theraphie-innovante/(offset)/2

# ANNEXE 6 : Les médicaments développés avec le soutien de l'AFM-Téléthon[1238]



Essais cliniques en cours ou à venir

| | MALADIES | TYPE DE THÉRAPIE | PRODUIT | PHASE |
|---|---|---|---|---|
| MALADIES NEUROMUSCULAIRES | Amyotrophie spinale proximale liée au gène SMN1 | P | Oléoxime | Phase II terminée* |
| | Dystrophie musculaire de Duchenne | P | Nebivolol | Phase III |
| | | P | Riméporide | Phase Ib terminée |
| | | TG | AAV-microdystrophine | Dév. préclinique |
| | | P | BIO101 | Phase I/II |
| | | P | Tamoxifène | Phase III* |
| | Dystrophie musculaire des ceintures R1 liée à la calpaïne (ex-LGMD2A) | TG | AAV-CAPN3 | Dév. préclinique |
| | Dystrophie musculaire des ceintures R3 liée à l'α-sarcoglycane (ex-LGMD2D) | P | Givinostat | Dév. préclinique |
| | Dystrophie musculaire des ceintures R5 liée au γ-sarcoglycane (ex-LGMD2C) | TG | AAV-SGCG | Dév. préclinique |
| | | P | Givinostat | Dév. préclinique |
| | Dystrophie musculaire des ceintures R9 liée à FKRP (ex-LGMD2I) | TG | AAV-FKRP | Dév. préclinique |
| | Dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP) | TC | Myoblastes | Phase II |
| | Dystrophie myotonique de type 1 (Steinert) | TG | AAV-MBNL0 | Dév. préclinique |
| | Maladie de Charcot-Marie-Tooth | P | PXT3003 | Phase III* |
| | | P | IFB-088 | Phase I |
| | Maladie de Pompe | TG | AAV-GAA | Phase I/II |
| | Myopathie centronucléaire | TG | Oligonucléotide antisens | Dév. préclinique |
| | Myopathie myotubulaire | TG | AAV-MTM | Phase I/II* |
| | Myosite à inclusions | P | Rapamycine | Phase IIb terminée |
| | Sarcopénie | P | recGDF5 | Dév. préclinique |
| | Sclérose latérale amyotrophique liée au gène SOD1 | TG | AAV-SOD1 | Dév. préclinique |
| AUTRES MALADIES | Anémie de Fanconi | TG | Cellules hématopoïétiques + LV-FANCA | Phase I/II* |
| | Déficits immunitaires : Déficit en Artemis | TG | Cellules hématopoïétiques + LV-Artemis | Dév. préclinique |
| | Déficits immunitaires : Déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X | TG | Cellules hématopoïétiques + LV-XSCID | Phase I/II* |
| | Déficits immunitaires : Granulomatose chronique | TG | Cellules hématopoïétiques + LV-CGD | Phase I/II |
| | Déficits immunitaires : Syndrome de Wiskott-Aldrich | TG | Cellules hématopoïétiques + LV-WAS | Phase I/II |
| | Drépanocytose | TG | Cellules hématopoïétiques + Drepaglobe | Phase I/II |
| | Épidermolyse bulleuse dystrophique | TG | Cellules cutanées autologues modifiées génétiquement | Phase I/II |
| | Épidermolyse bulleuse jonctionnelle | TG | Cellules cutanées autologues modifiées génétiquement | Étude pilote* |
| | Lupus érythémateux disséminé | TC | Cellules souches mésenchymateuses | Phase I/II |
| | Maladie de Crigler-Najjar | TG | AAV-UGT1A1 | Phase I/II/III |
| | Maladie de Sanfilippo (MPS III b) | TG | AAV-NaGlu | Extension de la phase I/II |
| | Pathologies de la rétine : Neuropathie optique de Leber | TG | AAV-ND4 | Phase III* |
| | Pathologies de la rétine : Rétinites pigmentaires | TC | Cellules souches embryonnaires | Phase I/II |
| | | TG | AAV-RdCVF | Dév. préclinique |
| | Sclérose en plaques | TC | Lymphocytes T cytotoxiques | Phase I |
| | Syndrome de Phelan-McDermid (forme rare d'autisme génétique) | P | Lithium | Phase I/II |
| | Ulcères cutanés de la drépanocytose | TC | Cellules souches embryonnaires | Dév. préclinique |

TG Thérapie du gène — TC Thérapie cellulaire — P Pharmacologie

* Financement AFM-Téléthon du développement préclinique ou de phases cliniques précédentes.

Médicaments déjà disponibles

**Cuprior®** P
Maladie de Wilson

**Firdapse®** P
Syndrome de Lambert-Eaton

**Mexilétine** P
Syndromes myotoniques

**Metformine** P
Dystrophie myotonique de Steinert

**Strimvelis®** TG
Déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X

**Zynteglo®** TG
β-thalassémie

**Zolgensma®** TG
Amyotrophie spinale liée à SMN1

Bases de données

L'AFM-Téléthon soutient **10 bases de données** de recherche qui collectent les données médicales de près de 14 500 de personnes atteintes de maladie neuro-musculaire.

[1238] Site de l'AFM - Tableau des médicaments développés avec le soutien de l'AFM-Téléthon, Septembre 2020 https://www.afm-telethon.fr/guerir/traitements-638

# BIBLIOGRAPHIE

# ACTES LEGISLATIFS ET REGLEMENTAIRES FRANÇAIS

Code Civil

Code de la santé publique

Code de l'environnement

Code de déontologie médicale

Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946

Loi n°49-890 du 7 juillet 1949 permettant la pratique de la greffe de la cornée grâce à l'aide de donneurs d'yeux volontaires, JORF du 8 juillet 1949

Loi n°75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse, JORF du 18 janvier 1975

Loi n°76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes, JORF du 23 décembre 1976

Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament, JORF n°288 du 11 décembre 1992

Loi n°1994-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain, JORF n°175 du 30 juillet 1994

Loi n°1994-054 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, JORF n°175 du 30 juillet 1994

Loi n°96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire, JORF n°123 du 29 mai 1996

Loi n°98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, JORF n°151 du 2 juillet 1998

Loi n°99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche, JORF n°160 du 13 juillet 1999

Loi 99-641 du 27 juillet 1999 portant création d'une couverture maladie universelle, JORF n° 0172 du 28 juillet 1999

Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, JORF du 5 mars 2002

Loi n°2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004, JORF n°293 du 19 décembre 2003

Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JORF n°185 du 11 août 2004

Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie, JORF n° 95 du 23 avril 2005

Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, JORF n° 49 du 27 février 2007

Loi n°2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008, JORF n°0296 du 21 décembre 2007

Loi n°2008-776 du 4 août 2008 de modernisation de l'économie, JORF n° 0181 du 5 août 2008

Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, JORF n°0167 du 22 juillet 2009

Loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques, JORF n° 0074 du 29 mars 2011

Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, JORF n°0157 du 8 juillet 2011

Loi n°2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012, JORF n°0296 du 22 décembre 2011

Loi du 6 août 2013 tendant à modifier la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, JORF n° 0182 du 7 août 2013

Loi n°2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche, JORF n°0169 du 23 juillet 2013

Loi n°2014-58 du 27 janvier 2014 de modernisation de l'action publique territoriale et d'affirmation des métropoles, JORF n° 0023 du 28 janvier 2014

Loi n° 2015-991 portant nouvelle organisation territoriale de la République, JORF 8 août 2015

Loi n°2015-29 du 16 janvier 2015 relative à la délimitation des régions, aux élections régionales et départementales et modifiant le calendrier électoral, JORF n° 0014 du 17 janvier 2015

Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, JORF n°0022 du 27 janvier 2016

Loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie, JORF n° 0028 du 3 février 2016

Loi n°2019-180 du 8 mars 2019 visant à renforcer la prise en charge des cancers pédiatriques par la recherche, le soutien aux aidants familiaux, la formation des professionnels et le droit à l'oubli, JORF n°0059 du 10 mars 2019

Loi n°2019-486 du 22 mai 2019 relative à la croissance et la transformation des entreprises, JORF n° 0119 du 23 mai 2019

Loi n° 2019-222 du 23 mars 2019 de programmation 2018-2022 et de réforme pour la justice, JORF n° 0071 du 24 mars 2019

Décret n° 64-727 du 18 juillet 1964 INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE (ANCIENNEMENT INSTITUT NATIONAL D'HYGIENE), JORF du 19 juillet 1964

Décret n°67-441 du 5 juin 1967 relatif aux conditions de remboursement des médicaments aux assurées sociaux, JORF du 6 juin 1967

Décret n° 94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique, JORF n°159 du 10 juillet 1994

Décret n°99-915 du 27 octobre 1999 relatif aux médicaments remboursables, JORF n°253 du 30 octobre 1999

Décret n°2008-1354 du 18 décembre 2008 relatif aux critères permettant de déterminer la catégorie d'appartenance d'une entreprise pour les besoins de l'analyse statistique et économique, JORF n° 0296 du 20 décembre 2008

Décret n° 2008-328 du 9 avril 2008 portant création d'un comité de réflexion sur le Préambule de la Constitution, JORF n° 0085 du 10 avril 2008

Décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de Santé, JORF n°0231 du 4 octobre 2012

Décret n° 2014-1518 du 16 décembre 2014 relatif au mode de désignation et aux missions du mandataire prévu à l'article L. 533-1 du code de la recherche, JORF n° 0292 du 18 décembre 2014

Décret n°2°16-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L.162-22-7 du Code de la sécurité sociale, JORF n°0072 du 25 mars 2016

Décret n° 2016-1118 du 11 août 2016 relatif aux modalités d'expression du refus de prélèvement d'organes après le décès, JORF n° 0189 du 14 août 2016

Décret n°2019-539 du 29 mai 2019 portant application de l'article 47 de la loi n° 2019-486 du 22 mai 2019 relative à la croissance et la transformation des entreprises, JORF n° 0125 du 30 mai 2019

Décret n° 2020-24 du 13 janvier 2020 relatif à la gestion de la copropriété des résultats de recherche, au mode de désignation et aux missions du mandataire unique prévu à l'article L. 533-1 du code de la recherche, JORF n° 0012 du 15 janvier 2020

Ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée, JORF n°98 du 25 avril 1996

Ordonnance n° 2014-135 du 17 février 2014 modifiant la partie législative du code de la recherche, JORF n° 0041 du 18 février 2014

Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine, JORF n°0140 du 17 juin 2016

Arrêté du 29 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à la conservation, à la transformation et au transport des tissus d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques, JORF du 8 janvier 1999

Arrêté du 16 août 2016 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches en matière de prélèvement d'organes et de tissus, JORF n° 0197 du 25 août 2016

Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L1121-1 du Code de la santé publique

Circulaire du 2 août 2005 relative à la mise en oeuvre des pôles de compétitivité, JORF n°182 du 6 août 2005

Décision n° 94-343/344 DC du 27 juillet 1994, Loi relative au respect du corps humain et loi 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, 1994

Décision n° 2001-446 DC du 27 juin 2001, Loi relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception

Décision du 27 octobre 2010, définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire, publiée au BOS N°2010/11 du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé du 15 décembre 2010 ; la décision du 5 mai 2017 du directeur général de l'ANSM modifie les bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.

## PROJETS ET PROPOSITIONS DE LOIS

Amendement Millet, Assemblée Nationale n°2871, Projet de loi Sapin relatif au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, 1992

SENAT, Rapport fait au nom de la commission des Affaires sociales sur le projet de loi adopté par l'Assemblée National, relatif au don et à l'utilisation des parties et produits du corps humain, à la procréation médicalement assistée et au diagnostic prénatal ainsi qu'au comité

consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, par J. CHERIOUX, Rapport n° 236, 1994

SENAT, Proposition de loi relative aux conditions de développement des thérapies génique et cellulaire, article 13, Rapport n°111 de C. HURIET fait au nom de la commission des affaires sociales, 6 décembre 1995

Proposition de loi constitutionnelle visant à modifier la Charte de l'environnement pour exprimer plus clairement que le principe de précaution est également un principe d'innovation, n°183, Enregistré à la Présidence du Sénat le 3 décembre 2013

Texte n° 703 de Mme Brigitte LHERBIER et ses collègues, déposé au Sénat le 29 juillet 2019, Proposition de loi visant à laisser la liberté de choix à toute femme enceinte quant à la conservation du cordon ombilical lors de l'accouchement

Proposition de loi n° 2153 visant à garantir à chacun un droit d'accès aux médicaments et dispositifs innovants, Assemblée Nationale, Enregistrée le 17 juillet 2019

Texte n° 2658 transmis à l'Assemblée nationale, modifié par le Sénat, relatif à la bioéthique, le 5 février 2020

Texte n° 474 adopté avec modification par l'Assemblée nationale, en deuxième lecture, relatif à la bioéthique, le 31 juillet 2020

**TRAVAUX D'INSTITUTIONS PUBLIQUES**

- ***ABM***

ABM, Rapport sur l'application de la loi de bioéthique, janvier 2018

- ***ANSM***

ANSM, Médicaments de thérapie innovante, Médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement et préparations : Synthèse du cadre réglementaire applicable pour la fabrication, le développement et la mise sur le marché de ces produits, Version 1 du 30 mars 2012, Mise à jour le 5 juin 2012

ANSM, Décision du 11 décembre 2019 fixant la forme et le contenu des rapports d'activités annuels des établissements ou organismes autorisés en applications des articles L4211-9-1 et L4211-9-2 du CSP

- ***Conseil Constitutionnel***

CONSEIL CONSTITUTIONNEL, Décision n° 94-343/344 DC du 27 juillet 1994, Loi relative au respect du corps humain et loi 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

CONSEIL CONSTITUTIONNEL, Décision n° 94-345 DC du 29 juillet 1994

CONSEIL CONSTITUTIONNEL, Décision n° 2001-446 DC du 27 juin 2001, Loi relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception, 2001

CONSEIL CONSTITUTIONNEL, Décision n°2013-674 DC du 1er août 2013, Loi tendant à modifier la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires

CONSEIL CONSTITUTIONNEL, Décision n° 2015-727 DC, 21 janvier 2016

- ***CESE***

CESE, La France face au défi des biotechnologies : quels enjeux pour l'avenir ? Avis, 1998

- ***Conseil d'Etat***

Conseil d'Etat, Etude : Les lois de la bioéthique : cinq ans après, 1999

Conseil d'Etat, Sciences de la vie, de l'éthique au droit, La Documentation Francaise, 1998

Conseil d'Etat, Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ?, Rapport, 2018

- ***CCNE***

CCNE, Avis sur les prélèvements de tissus d'embryons et de foetus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques, Avis n°1, 22 mai 1984

CCNE, Avis sur les problèmes posés par le développement des méthodes d'utilisation de cellules humaines et de leurs dérivés, avis n° 9, 1987

CCNE, Avis sur la non-commercialisation du corps humain, Avis n°21, 1990

CCNE, Les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche, Avis n°74, 2002

CCNE, Commercialisation des cellules souches humaines et autres lignées cellulaires, Avis n°93, 2006

CCNE, Utilisation des cellules souches issues du sang de cordon ombilical, du cordon lui-même et du placenta et leur conservation en biobanques. Questionnement éthique, Avis n°117, 2012

CCNE, Contribution du CCNE à la révision de la loi bioéthique, Avis n° 129, 2018

CCNE, Données massives et santé : une nouvelle approche des enjeux éthiques, Avis n°130, 2019

- ***Cour des comptes***

Cour des comptes, Rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale, 2017

- ***France stratégie***

France Stratégie par H. BEN HASSINE, C. MATHIEU, Evaluation de la politique des pôles de compétitivité : la fin d'une malédiction ?, Février 2017

- ***HAS***

HAS, Rapport d'activité CEESP, 2017

HAS, Evaluation des médicaments - Doctrine de la commission de la transparence, 2018

HAS, Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants, 2020

- ***HCAAM***

HCAAM, Innovation et système de santé, Rapport, Tome 1, 2016

- ***IGAS***

IGAS, Evaluation médico-économique en santé, Rapport établi par M. JEANTET, A. LOPEZ, et le concours de N. DESTAIS, 2014

- ***Institut National du Cancer***

INCa, Innovation médicamenteuse en cancérologie/Etude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation, 2018

- ***OPECST***

C. HURIET, A. CLAEYS, Rapport fait au nom de l'OPECST, L'application de 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 protection et au diagnostic prénatal, n°1407 Assemblée Nationale, n°232 Sénat, 1999

A. CLAEYS, Les recherches sur le fonctionnement des cellules humaines, Rapport fait au nom de l'OPECST, Rapport n°3498 Assemblée Nationale, n°101 Sénat, 2006

A. CLAEYS, JB. VIALATTE, « Rapport sur la recherche sur les cellules souches », Rapport fait au nom de l'OPECST, Assemblée Nationale n°2718, Sénat n°652, 2001

JY. LE DEAUT, Rapport sur la place des biotechnologies en France et en Europe, Rapport fait au nom de l'OPECST, n°2046, Assemblée Nationale, n°158 Sénat, 2005

C. BIRRAUX, JY. LE DEAUT, Rapport sur l'innovation à l'épreuve des peurs et des risques, Rapport fait au nom de l'OPECST, Assemblée Nationale n°4214, Sénat n°286, 2012

JY LE DEAUT, B. SIDO sur le principe d'innovation, Rapport fait au nom de l'OPECST, Assemblée Nationale n°2409, Sénat n°133, 2014

JF ELIAOU, et A. DELMONT-KOROPOULIS, Rapport sur l'évaluation de l'application de la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, fait au nom de l'OPECST, 2018

- ***PIPAME***

PIPAME, Industrie du Futur : enjeux et perspectives pour la filière industries et technologies de santé, Rapport, 2019

- ***Sénat, Assemblée Nationale et Parlement***

SENAT, Garantir les conditions du développement et la sécurité sanitaire des produits de thérapies génique et cellulaire, Rapport d'information fait au nom de la commission des Affaires sociales fait par C. HURIET, n°53, 1995

C. BLANC, Pour un écosystème de la croissance, Rapport, Assemblée Nationale, 2004
Rapport d'information fait par Mme MT. HERMANGE, Le sang de cordon : collecter pour chercher, soigner et guérir, fait au nom de la commission des affaires sociales, Sénat n° 79, novembre 2008

A. CLAEYS, JP. GORGES, P. LASBORDES, Rapport d'information par la Commission des finances, de l'économie générale et du contrôle budgétaire en conclusion des travaux de la Mission d'évaluation et de contrôle sur les perspectives de pôles de compétitivité, Assemblée Nationale, n°1930, 2009

C. VILLANI, Donner un sens à l'intelligence artificielle, pour une stratégie nationale et européenne, Mission confiée par le Premier Ministre E.PHILIPPE, Mission parlementaire du 8 septembre 2017 au 8 mars 2018, 2018

SENAT, Rapport fait au nom de la commission des Affaires sociales sur le projet de loi adopté par l'Assemblée National, relatif au don et à l'utilisation des parties et produits du corps humain, à la procréation médicalement assistée et au diagnostic prénatal ainsi qu'au comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, par J. CHERIOUX, Rapport n° 236, 1994

Rapport d'information de MM. J. KERGUERIS, C. SAUNIER, fait au nom de la délégation du Sénat pour la planification, Recherche et innovation en France : surmonter nos handicaps au service de la croissance, n°392, 2008

SENAT, Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, par Y. DAUDIGNY, C. DEROCHE, V. GUILLOTIN, n°569, 2018

• ***Rapports ministériels***

JC PELISSOLO, La biotechnologie, demain ? Rapport au Premier ministre, Secrétariat d'Etat à la recherche, Paris : La Documentation Francaise, 1980

H. GUILLAUME, Rapport de mission, La technologie et l'innovation, Paris : La Documentation française, mars 1998

JL. BEFFA, Pour une nouvelle politique industrielle, 2005

PL. FAGNIEZ, Cellules souches et choix éthiques, Rapport au Premier ministre, La Documentation Francais, Paris, 2006

S. BERGER, Les réformes dans l'écosystème industriel français, Rapport à Monsieur le Secrétaire d'Etat à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche, Monsieur le Ministre de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique, remis en 2016

P. TIBI (avec la collaboration de P. ENGLEBERT), Financer la quatrième révolution industrielle, Rapport au Ministre de l'Economie et des Finances, juillet 2019

B. POTIER, Faire de la France une économie de rupture technologique, Rapport public aux Ministres de l'Economie et des Finances et Ministre de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'innovation, 7 février 2020

Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, Technologies Clés 2015, Direction générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services, 2011, p.272 (regroupe 85 technologies clés)

Ministère de l'économie de l'industrie et du numérique, Technologies clés préparer l'industrie du futur 2020, Direction Générale des Entreprises, 2016 (regroupe 47 technologies clés)

**RAPPORTS D'ORGANISATIONS PROFESSIONNELLES ET THINK TANK**

Institut Montaigne, Santé : faire le parti de l'innovation, Rapport, 2013

Institut Montaigne, Innovation en santé, soignons nos talents, Rapport, 2018

Institut Montaigne, Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir, Rapport, 2019

Le G5 Santé, 20 propositions pour 2017, Faire de la France un grand pays des industries de santé, Rapport, 2017

LEEM, santé 2030, une analyse prospective de l'innovation en santé, Rapport, 2019

LEEM, THINK TANK FUTURIBLES, SANTE 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé, Rapport, 2019

**ARTICLES**

L. JOSSERAND, La personne humaine dans le commerce juridique, Recueil Dalloz, 1932

A. MOSCONA, H. MOSCONA, The dissociation and aggregation of cells from organ rudiments of the early chick embryo, Journal of Anatomy, n° 86, 1952, p. 287-301

JG RHEINWALD, H. GREEN, Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells, Cell, Vol.6, n°3, 1975, p. 331-343

NE. O'CONNOR, JB. MULLIKEN, S. BANKS-SCHLEGEL, O. KEHINDE, Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells, Lancet, 1981, n° 317, p. 75-78

E. BELL, HP. EHRLICH, DJ. BUTTLE, T. NAKATSUJI, Living tissue formed in vitro and accepted as skin- equivalent tissue of full thickness, Science, Vol.211, n°4486, 1981, p. 1052-1054

B. EDELMAN, Expérimentation sur l'homme : une loi sacrificielle, la recherche, n°235, 1991

J. ROSTAND, in I. ARNOUX, Les droits de l'être humain sur son corps, Presses universitaires de Bordeaux, 1994

D. THOUVENIN, les lois n°94-548 du 1er juillet 1994 et lois n°94-654 du 29 juillet 1994 ou comment construire un droit de la bioéthique, ALD, 1995

B. MATHIEU, Pour une reconnaissance de principes matriciels en matière de protection constitutionnelle des droits de l'homme, Recueil Dalloz, Dalloz, 1995

B. MATHIEU, La protection du droit à la santé par le juge constitutionnel - A propos et à partir de la décision de la Cour constitutionnelle italienne n°185 du 20 mai 1998, Cahiers du Conseil constitutionnel, n°6, Second semestre 1998

H. GAUMONT-PRAT, Aspect éthique des banques de tissus humains, Recueil Dalloz, Dalloz, 1999

L. DUBOUIS, La libre circulation des patients hospitaliers, une liberté sous conditions, RDSS, Vol. 37, n°4, 2001

V. PLANAT-BENARD, J.S. SILVESTRE, B. COUSIN, M. ANDRE, M. NIBBELINK, R. TAMARAT, M. CLERGUE, C. MANNEVILLE, C. SAILLAN-BARREAU, M. DURIEZ, A. TEDGUI, B. LEVY, L. PENICAUD, L. CASTEILLA, Plasticity of Human Adipose Lineage Cells Toward Endothelial Cells- Physiological and Therapeutic Perspectives, n°109, Circulation, 2004

B. LEMOINE, La genèse d'un médicament : complexité et coûts croissants pour une innovation sans prix, Presses de Sciences Po : Les tribunes de la santé, 2004

D. ENCAOUA, D. FORAY, A. HATCHUEL, J, MAIRESSE, Les enjeux économiques de l'innovation. Bilan du programme CNRS, Revue d'économie politique, Vol.114, n°2, 2004

C. BRECHOT, La recherche translationnelle en santé, un nouveau paradigme, Médecine/ Sciences, Vol.20, n°10, 2004 ;

A. THOUVENIN, La loi relative à la bioéthique ou comment accroitre l'accès aux éléments biologiques d'origine humaine, Recueil Dalloz 2005

V. TOURNAY, Lorsque réglementer et standardiser se confondent. Le contrôle qualité des produits de cellules humaines : vers une fabrique des thérapies cellulaires, Sciences Sociales et Santé, 2007

E. THERVET, Recherche translationnelle: une nouvelle approche de la médecine moderne ?, Le Courrier de la transplantation, Vol.9, n°1, 2009

P. DE MONTALIVET, La dignité de la personne humaine, Dans l'influence du droit européen sur les catégories du droit public, Paris, Dalloz, Collection Thèmes et commentaires, 2010

J. BACHRI, La protection de la santé face aux risques industriels, Revue Droit & Santé, Hors-série, n° 50, 2013

F. HOVAGUIMIAN, Les PME membres des pôles de compétitivité nouent plus de partenariats internationaux pour innover que les autres PME, Le 4 pages de la DGCIS, n°29, Septembre 2013

A. BLASSIME, E. RIAL-SEBBAG, Regulation of Cell-Based Therapies in Europe : Current Challenges and Emerging Issues, Stem Cell and Development, n° 22, 2013

PJ. EVERS, Early access to medicinal products : potential and limits, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2014

J. A.DOUDNA, E. CHARPENTIER, The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9, Science, n°349, 2014

KF. PEARCE, M. HILDEBRANDT, H. GREINIX et al. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia, Cytotherapy, Vol.16, n° 3, 2014

C. CHABANNON, F. SABATIER, E. RIAL-SEBBAG, B. CALMELS, J. VERAN, G. MAGALON, C. LEMARIE, A. MAHALATCHIMY, Les unités de thérapie cellulaire à l'épreuve de la réglementation sur les médicaments de thérapie innovante, Médecine/ Sciences, n°5, 2014

JR. BINET, Respect et protection du corps humain - Elements et produits du corps humain - Cadre général de la réglementation, JurisClasseur, Fascicule 20, 2015

AB. CAIRE, Le corps gratuit : réflexions sur le principe de gratuité en matière d'utilisation de produits et d'éléments du corps humain, RDSS, 2015

C. LASSALAS, L'interdiction de conserver les cellules souches du cordon ombilical pour une utilisation personnelle : une règle de droit difficile à justifier, Les Petites Affiches, 28 novembre 2016

B. MATHIEU, Recherche sur l'embryon : une jurisprudence en demi-teinte, JCP, 2013, p. 1560 N. REBOUL-MAUPIN, Pour une rénovation de la summa divisio des personnes et des biens, Lextenso Personnes/Famille, 2016
A. DEGRASSAT-THEAS, F. BOCQUET, Les recommandations temporaires d'utilisation pour les médicaments ou comment concilier enjeux de santé publique et enjeux économiques ?, Médecine & Droit, Vol. 2016, n° 137, Mars-Avril 2016

L.TURNER, P. KNOEPFLER, Selling Stem Cells in the USA : Assessing the Direct-to-Consumer Industry, Cell Stem Cell, Volume 19, Issue 2, 2016, p.154-157

E.RIAL-SEBBAG, Le droit d'accès à l'innovation : un nouveau droit de l'Homme ?, in Sciences et droits de l'Homme, sous la direction de Alexandra Bensamoun, Rafael Encinas de Munagorri, Estelle Brosset, Marie-Anne Cohendet, Mare & Martin, collection Presses universitaires de Sceaux, 2017

Y. YANG, B. LIU, J. XY, J. WANG et al, Derivation of Pluripotent Stem Cells with In Vivo Embryonic and Extraembryonic Potency, Cell, Vol. 169, n°2, Avril 2017

E. RIAL-SEBBAG, A. MAHALATCHIMY, AM. DUGUET, Cells' Safety in the European towards an Ethical Safety, International Journal of Bioethics, Diffusion Eska, 2017

A. MARAIS, L'embryon, une chose particulière, Journal international de bioéthique et d'éthique des sciences, Vol.28, n°4, 2017

R. ARDAILLOU, B. JARRY, JF. STOLTZ, Le passage à l'échelle industrielle de la production de cellules souches à usage thérapeutique, Bulletin Académie Nationale de Médecine, 2017

M. BENCHOUFI, P. RAVAUD, Blockchain technology for improving clinical research quality, Trials, 2017

C. BENOIT C., E. NOUGUEZ, De l'administration des prix à la régulation du marché : enjeux et modalités de la fixation des prix des médicaments en France depuis 1948, Revue Française des Affaires Sociales, n°3, 2018

C. LASSALAS, Le refus d'autoriser des biobanques privées à finalité thérapeutique : une exception française ? Revue droit & santé, LEH édition, n°82, 2018

A. MAHALATCHIMY, N. DE GROVE-VALDEYRON, Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante: quel avenir pour la réglementation européenne?. Journal International de Bioéthique, ESKA, 2018

V. TOURNAY, A. LEIBING, A. MAHALATCHIMY, C. MOUNET, G. SAEZ, Ceci n'est pas une cellule souche. Du laboratoire au musée : le défi de la compréhension de la complexité biologique, RDST, N°17, 2018

A. PETRE, N. HAI, Opportunités et enjeux de la technologie blockchain dans le secteur de la santé, Médecine/sciences, 2018

G. BOUVENOT, Fixation du prix des médicaments en France, Faut-il conserver le modèle actuel jusqu'à son implosion ? Santé & Société, La revue du praticien, Vol. 69, 2019

A. DUREUIL, Essais cliniques : améliorer le recrutement des patients avec les outils numériques, dossier finances et acteurs publics, mind health, n°52, 2019

C. CHATELAIN, Révision de la loi de bioéthique : La France peut-elle autoriser des manipulations sur le génome humain, Entretien avec B. BEVIERE-BOYER, Science et Avenir, n°867, 2019

A. CYRANOSKI, Chinese hospitals set to sell experimental cell therapies, Nature, 2019

G. ADOURIAN, Toutes nos cellules contiennent-elles le même ADN ? Science & Vie, 3 avril 2020

R. MILCHIOR, Qui sera le mandataire unique ?, Revue Propriété Industrielle, n°3, Lexis Nexis, Mars 2020

A. GAMET, Industrie 4.0 : L'IA Optimise Les Processus De Production, Technologie, Forbes, 2020

E. SECCHI, L'Italie Championne de la production pharmaceutique en Europe, Technologie, Forbes, 2020

**THESES**

G. MANNONI-CHAINE, Le régime juridique de l'innovation biotechnologie médicale, problèmes spécifiques posés par la thérapie cellulaire et par la thérapie génique, thèse, 2001

S. DESMOULINS, L'animal entre science et droit, Presses universitaires d'Aix-Marseille, Thèse, 2006

AS. PAQUEZ, Les politiques publiques des biotechnologies médicales en Allemagne, en France et au Royaume-Uni, Thèse IEP PARIS, 2007

A. DEGRASSAT-THEAS, Prix, concurrence et régulation : soutien à l'innovation et prix des médicaments à l'hôpital, Thèse de l'Université Paris Dauphine, 2013

MX. CATTO, Le principe d'indisponibilité du corps humain : limite de l'usage économique du corps, Thèse, 2014

A. MAHALATCHIMY, L'impact du droit de l'Union européenne sur la réglementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni, Thèse, 2015

M. MELLERIN, La complexité croissante des études cliniques : analyse et adaptation des laboratoires pharmaceutiques, Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie, 2017

LMA. FIEVET, Etat de l'art sur le développement des médicaments de thérapie innovante : enjeux et perspectives, Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie, 2018

T. COUSIN, Impact de la réglementation sur le développement et l'accès aux médicaments de thérapie innovante, Thèse en Sciences pharmaceutiques, 2018

M. LIGNER, L'accès précoce au médicament innovant en France : modalités et enjeux face à l'arrivée d'une innovation de rupture, l'immunothérapie spécifique en oncologie, Thèse de Pharmacie, 2019

**OUVRAGES**

JL. BAUDOUIN, C. LABRUSSE-RIOU, Produire l'homme - De quel droit ?, Etude juridique et éthique des procréations artificielles, PUF, 1987

B. EDELMAN, Ni chose ni personne, Le corps humain en question, Editions Hermann, 2009

D. SICARD, L'éthique médicale et la bioéthique, « Que sais-je ? », n°2422, 2009

J. ROCHFELD, Les grands notions du droit privé, Thémis PUF, 2011

A. LAUDE, B. MATHIEU, D. TABUTEAU, Droit de la santé, 3ème édition mise à jour, 2012

Les nouveaux enjeux de la politique pharmaceutique européenne, Pour des produits de santé sûrs, innovants et accessibles, Journées Louis Dubouis, sous la direction de N. DE-GROVE VALDEYRON, Les Actes de la Revue du droit de l'Union européenne, Editions Clément Juglar, 2019

**POSTERS**

D.PICHEREAU, E. RIAL-SEBBAG, Quality and security of blood, cells and tissus in the EU legislation: choice of the legal instrument a challenge ?, Poster, European Immunogenetics and Histocompatibility (EFI), 2017

D. PICHEREAU, C. CHABANNON, E. RIAL-SEBBAG., Developing CAR-T cells therapies : Is the European law adequate ? Conference: 51st Conference of the EuropeanSociety-of-Human-Genetics (ESHG) in conjunction with the European Meeting on Psychosocial Aspects of Genetics (EMPAG) Location: Milan, ITALY Date: JUN 16-19, 2018, EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS Volume: 27 Supplement: 1 Pages: 605-606 Meeting Abstract

## ACTES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES DE L'UNION EUROPEENNE

Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, Journal officiel des Communautés européennes, L 213, 30 juillet 1998

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Journal officiel des Communautés européennes L311 du 28 novembre 2001

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, JO L 121 du 1er mai 2001

Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JOUE L159/46 du 27 juin 2003

Directive 2006/17/CE de la Commission, du 8 février 2006, portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine, JO L 38 du 09/02/2006

Directive 2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers, JOUE L 88 du 4 avril 2011

Directive 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance, JOUE L 299 du 27 octobre 2012

Règlement (CE) n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, JO L 18 du 22 janvier 2000

Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, JOUE L378 du 27 décembre 2006

Règlement (CE) n°73/2008 du Conseil du 20 décembre 2007 portant création de l'entreprise commune pour la mise en œuvre de l'initiative technologique conjointe en matière de médicaments innovants, JOUE L 30 du 4 février 2008

Règlement (CE) n° 765/2008 du Parlement européen et du Conseil du 9 juillet 2008 fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produits et abrogeant le règlement (CEE) n° 339/93 du Conseil, JOUE L 218 du 13 août 2008

Règlement (UE) n°1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante, JOUE L 348 du 31 décembre 2010

Règlement (UE) n°1291/2013 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2013 portant établissement du programme-cadre pour la recherche et l'innovation « *Horizon 2020* » (2014-2020) et abrogeant la décision n°1982/2006/CE, JOUE L 347 du 20 décembre 2013

Règlement (UE) n°1301/2013 du Parlement Européen et du Conseil du 17 décembre 2013 relatif au Fonds européen de développement régional et aux dispositions particulières relatives à l'objectif « Investissement pour la croissance et l'emploi », et abrogeant le règlement (CE) n° 1080/2006, JOUE L 347 du 20 décembre 2013

Règlement (UE) n°282/2014 portant établissement d'un troisième programme d'action de l'Union dans le domaine de la santé (2014/2020), JOUE L 86 du 21 mars 2014

Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, JOUE L158 du 27 mai 2014

Règlement (UE) n°557/2014 du Conseil du 6 mai 2014 portant établissement de l'entreprise commune « *Initiative en matière de médicaments innovants 2* », JOUE L 169 du 7 juin 2014

Règlement (UE) n° 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE, JOUE L 117 du 5 mai 2017

**<u>TRAVAUX DE LA COMMISSION EUROPEENNE</u>**

Commission staff working document- Annex to the proposal for a regulation on advanced therapy medicinal products impact assessment – COM (2005) 567 final/ SEC/2005/1444/

European Commission, Study on the competitiveness of the European biotechnology industry- The financing of the biopharmaceutical product development in Europe, 2009

Rapport de la Commission au Parlement européen et au Conseil conformément à l'article 25 du règlement (CE) n° 1394/2007 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, COM (2014) 188 final, 28 mars 2014

Commission européenne, Direction générale pour la recherche et l'innovation, Open Innovation Open Science Open to the World - a vision for Europe, 2016

Commission Staff Working Document, Evaluation of the Union legislation on blood, tissues and cells,{SWD(2019) 376 final}, 2019

**TRAVAUX DE L'EMA**

EMA, EMEA/CHMP/96268/2005, Guidelines on risk management systems for medicinal products for human use, 14 novembre 2005

EMA, Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, EMA/CAT/600280/2010 rev.1, 21 mai 2015

EMA, CHMP, Guideline on human-cell-based medicinal products, EMEA/CHMP/410869/2006

EMA, CHMP, Guidelines on xenogeneic cell-based medicinal products, 22 octobre 2009, EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009

EMA, Procedural advice on the provision of scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products in accordance with article 17 of regulation (EC) n° 1394/2007, EMA/CAT/99623/2009 Rev.1, 13 décembre 2013

EMA, Reflection paper on clinical aspects related to tissues engineered products, 2014, EMA/CAT/573420/2009

EMA, Revised framework for interaction between the European Medicines Agency and patients and consumers and their organisations, EMA/637573/2014

EMA, EMEA/108979/2009 Benefit-Risk Methodology Project, Annex 1, Proposed changes and guidance for the benefit risk assessment section of the CHMP assessment reports
EMA, EMA/276376/2016, Final report on the adaptive pathways pilot, 28 juillet 2016

EMA/CPMP/ICH/2887/1999, ICH guideline M4E(R2) - Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – Efficacy -, entrée en vigueur en Europe au 31 janvier 2017

EMA/191955/2017, Outcome Report on Pilot to involve patients in benefit/risk discussions at CHMP meetings, 3 mars 2017

EMA, EMA/191104/2015, European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme, EMA/191104/2015, 2018

EMA, Annual Report 2018, The European Medicine Agency's contribution to science, medicines and health in 2018, 2018

**ACTES JURIDIQUES D'ETATS MEMBRES DE L'UNION EUROPEENNE**

Constitution Italienne, 1947

Constitution Espagnole, 1978

Décret royal (espagnol) 1301/2006 du 10 novembre 2006

Loi Allemande sur le médicament de 1976

**ACTES INTERNATIONAUX**

Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne, JOCE C364, 18 décembre 2000

Unesco, Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme, 19 octobre 2005

Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, Conseil de l'Europe, Série des traités européens n° 164, Oviedo, 1997 ; Adoptée en 1996, et ouverte à la signature le 4 avril 1997, la France l'a ratifiée le 13 décembre 2011

Protocole additionnel à la Convention de sauvegarde des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, portant interdiction du clonage d'êtres humains, ouvert à la signature le 12 janvier 1998

Protocole additionnel à la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine, ouvert à la signature le 24 janvier 2002

Protocole additionnel à la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales, ouvert à la signature le 27 novembre 2008

OMS, Améliorer la transparence des marchés de médicaments, de vaccins et d'autres produits sanitaires, Projet de résolution, 2019

OMS, Guide d'élaboration d'une politique et d'une stratégie nationales relatives à la qualité, 2019

Conseil de l'OCDE, Série sur les principes de bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces principes, C(97)198/Final, 1997

Conseil de l'Europe, Guide pour la mise en œuvre du principe d'interdiction du profit relatif au corps humain et à ses parties provenant de donneurs vivants ou décédés, mars 2018

OCDE, EUROSTAT, Oslo Manual 2018 : Guidelines for Collecting, Reporting and Using Data on Innovation, 4th Edition, collection Editions OCDE, Paris/Eurostat, Luxembourg, 2018

ONU, Convention relative aux droits des personnes handicapées, entrée en vigueur le 3 mai 2008

**JURISPRUDENCES**

Cour de cassation, arrêt Teyssier rendu le 28 janvier 1942 par la chambre des requêtes, Gazette du Palais, n° 1, 1942, p. 177

TA de Poitiers, 9 avril 1997, Centre hospitalier de la Rochelle CE, 10 mars 2004, n°251594

CAA de Paris, 3ème chambre, Formation B, du 9 mai 2005, 03PA00950, Lebon ; Dalloz 2006
Tribunal administratif de Clermont-Ferrand, jugement n° 1102199 du 13 mars 2012 ; décision confirmée par la Cour Administrative d'Appel de Lyon, 6ème chambre, décision n° 12LY01188 du 4 juillet 2013

CAA de Versailles du 12 mars 2019, saisie par la Fondation Jérôme Lejeune contre deux jugements du tribunal administratif de Montreuil, n° 17VE02492

CE, 5ème - 6ème chambre réunies, 28 septembre 2020, 419303

CEDH, CR c/ Royaume-Uni, Requête n° 20190/92, 22 novembre 1995

CEDH, Parrillo c. Italie, Requête n° 46470/11, Grande chambre, 27 août 2015, CEDH, C. GOODWIN c/ Royaume-Uni, requête n° 28957/95, 11 juillet 2002

CEDH, KA et AD c/ Belgique, 2005

CEDH, Codarcea c/ Roumanie, Requête n° 31675/04, Troisième section, 2009

CEDH, 28 mai 2014, Durisotto c. Italie, n°62804/13 CJUE, 7 décembre 2017 ; C-329/16, décision préjudicielle introduite par le CE, Syndicat national de l'industrie des technologies médicales, Philips France contre Premier ministre, Ministre des Affaires sociales et de la santé, 8 juin 2016

Tribunal de l'Union, Artegodan GmBH contre Commission européenne, Troisième chambre, 19 avril 2012

**SITES INSTITUTIONNELS**

Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN)
Site Web : http://www.aviesan.fr/fr/aviesan/accueil/menu-header/vademecum- reglementaire/medicament-evaluation-clinique

Site du Ministère des Solidarités et de la Santé, Système de santé et médico-social, Recherche et innovation, Innovation en santé
Site Web : *https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-etinnovation/innovation-en-sante/article/innovation-en-sante-le-ministere-s-engage*

Site du Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, Lancement du plan national pour l'innovation
Site Web : *https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/pid29941-cid74820/www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid74820/lancement-du-plan-national-pour-linnovation.html*
Site du gouvernement, le Conseil de l'Innovation
Site Web : *https://www.gouvernement.fr/le-conseil-de-l-innovation*

Cour des comptes, La politique des pôles de compétitivité, 2016
Site Web : *https://www.ccomptes.fr/fr/publications/la-politique-des-poles-de-competitivite*

Gouvernement français, compétitivité
Site Web : https://www.gouvernement.fr/enjeu/redonner-de-la-competitivite-aux-entreprises

ANR
Site Web : https://anr.fr/

ANSM - Médicaments et produits biologiques - Les différentes procédures de gestion des essais cliniques cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments de thérapie innovante
Site Web: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Lesdifferentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-lesmedicaments-de-theraphie-innovante/(offset)/2

Site de l'EFS - projets de recherche en cours
Site Web: https://www.efs.sante.fr/projets-de-recherche-en-cours

HAS, Dossier Type relatif aux demandes de prises en charge précoce : Médicament, 2019
Site Web: https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3115509

Commission européenne
Site Web : https://ec.europa.eu/info/index_fr

EATRIS
Site Web : https://eatris.eu/

EMA - Human regulatory - Marketing authorisation - Advanced therapy classification - Applying for ATMP classification
Site Web : https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification

Eudravigilance
Site Web : https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance

IMI, Introducing IMI, The budget
Site Web : http://www.imi.europa.eu/content/mission

INCA
Site Web : http://www.e-cancer.fr/

NICE
Site Web : http://www.nice.org.uk/about/what-we-do
OCDE
Site Web : http://www.oecd.org/

OMS
Site Web : https://www.who.int/fr

Portail français du programme européen pour la recherche et l'innovation, Horizon 2020
Site Web : http://www.horizon2020.gouv.fr/cid72678/medicaments-innovants-imi.html

Région Occitanie/Pyrénées-Méditerranée
Site Web : https://www.laregion.fr

Région Occitanie/Pyrénées-Méditerranée - Stratégie régionale de l'innovation
Site Web : https://www.sri-occitanie.fr

**SITES D'ENTREPRISES, ORGANISATIONS D'ENTREPRISES ET ASSOCIATIONS**

AFM-Téléthon
Site Web : https://www.afm-telethon.fr

Cell Easy
Site Web : https://cell-easy.com/fr/

EFPIA
Site Web : https://www.efpia.eu/

Innov'Asso, Site internet, Espace Ateliers, Accéder à l'innovation médicale
Site Web : https://www.innovasso.fr/acceder-innovation-medicale/

Seintinelles
Site Web : https://www.seintinelles.com

LEEM
Site Web : https://www.leem.org/

France Biotech
Site Web : http://www.france-biotech.fr/

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE ..... 7
SECTION 1 : L'appréhension de la notion de transformation des cellules humaines ..... 11
PARAGRAPHE 1 : L'intérêt progressif pour l'utilisation des cellules humaines ..... 11
A. Le mouvement de balancier dans l'utilisation des éléments du corps humain à visée thérapeutique ..... 11
B. L'intérêt scientifique porté aux cellules ..... 12
PARAGRAPHE 2 : La transformation des cellules ..... 15
A. Les diverses applications thérapeutiques des cellules ..... 15
B. Les conséquences de la qualification juridique ..... 19
SECTION 2 : Les enjeux d'organisation du système de santé ..... 22
PARAGRAPHE 1 : L'organisation du système de santé ..... 22
A. L'administration du système de santé ..... 22
B. La divergence des intérêts des acteurs du système de santé ..... 25
PARAGRAPHE 2 : L'appréhension du caractère innovant par le système de santé ..... 28
A. L'appréhension du médicament innovant ..... 29
B. Les conséquences de l'appréciation de l'innovation thérapeutique ..... 32
PARTIE 1 : L'ENCADREMENT DE L'UTILISATION DES CELLULES ..... 34
TITRE 1 : La protection des cellules au titre de la protection du corps et de ses éléments ..... 35
CHAPITRE 1 : La qualification de la cellule ..... 36
SECTION 1 : L'appréhension juridique de la cellule ..... 36
PARAGRAPHE 1 : La spécificité de l'opération de qualification de la cellule ..... 37
A. Les enjeux de l'utilisation du corps humain dans une fonction thérapeutique ..... 37
1. Concilier des intérêts antagonistes ..... 37
2. La remise en question de la summa divisio ..... 39
B. La création du statut juridique du corps humain ..... 42
1. La distinction du corps, des éléments et produits ..... 42
2. La confusion volontaire entre les produits et les éléments du corps humain ..... 43
PARAGRAPHE 2. L'établissement d'un régime juridique de la cellule ..... 45
A. La distinction des éléments ..... 45
1. L'absence de critère de distinction des éléments ..... 46
2. L'évolution des connaissances scientifiques impliquant un changement de qualification juridique ..... 47
B. Les critères de qualification de la cellule ..... 48
1. Les enjeux de qualification de la cellule ..... 48
2. Une qualification basée sur les résultats des opérations menées sur la cellule ..... 49
SECTION 2 : La détermination juridique de l'accès aux cellules ..... 49
PARAGRAPHE 1 : L'appréhension de la nature de la cellule ..... 50
A. Le détachement de la cellule du corps humain ..... 50

1. Les cellules facilement détachables du corps humain....50
2. Les cellules difficilement détachables du corps humain....51
B. Une nécessaire prise en compte de la potentialité des cellules : le cas des cellules souches embryonnaires..52
1. La modification du régime de recherche sur les cellules souches embryonnaires....52
2. Une extension de l'utilisation des cellules souches embryonnaires....53
PARAGRAPHE 2 : L'appréhension des usages des cellules....54
A. Les modifications apportées aux cellules par l'Homme....54
1. L'utilisation de cellules devenues immortelles....55
2. L'utilisation de cellules devenues pluripotentes....55
B. L'établissement des finalités comme réponse aux évolutions des connaissances scientifiques....58
1. L'accès au corps humain dans un intérêt thérapeutique....59
2. Des finalités établies en fonction de l'atteinte au corps humain....60
CHAPITRE 2 : L'affirmation des principes de protection....64
SECTION 1 : L'affirmation de principes de protection du corps humain applicables aux cellules....65
PARAGRAPHE 1 : La protection accordée au corps par le principe de dignité....65
A. La consécration du principe de dignité....65
1. La référence au principe de dignité à l'échelle internationale et européenne....65
2. L'inscription française du principe de dignité....67
B. La déclinaison du principe de dignité....69
1. Le principe de dignité, un principe matriciel....69
2. La portée de ces principes face à l'utilisation des cellules....70
PARAGRAPHE 2 : La légitimité de l'atteinte au corps par le consentement....74
A. Le recueil encadré du consentement....75
1. La nécessité du recueil du consentement....76
2. Les caractéristiques du recueil du consentement....76
B. La nécessité d'une adaptation du recueil du consentement à l'évolution des connaissances scientifiques....78
1. L'établissement de deux catégories de consentement....78
2. Une évolution nécessaire du consentement pour l'utilisation des cellules en recherche....79
SECTION 2 : La protection des cellules au titre de leur caractère humain....81
PARAGRAPHE 1 : L'établissement d'un arsenal juridique encadrant l'utilisation des cellules humaines....81
A. L'encadrement strict du don de cellules....82
1. La non-reconnaissance du principe d'indisponibilité du corps humain....82
2. Les principes régissant le don solidaire....83
B. Elargir les possibilités de faire un don....85
1. L'élargissement du cercle des donneurs : les cas du mineur et du majeur protégé....86
2. Les possibilités d'utilisation autologue des cellules....90
PARAGRAPHE 2 : Vers de nouvelles possibilités d'opérations menées sur l'embryon....92
A. Un encadrement juridique ne suivant pas l' évolution des connaissances sur l'embryon....93

1. La protection de l'embryon au titre de sa qualification de « personne humaine potentielle »....93
2. Le manque de rigueur dans l'encadrement des recherches effectuées sur l'embryon....95
B. De potentielles nouvelles recherches permises sur l'embryon : la modification du génome....97
1. L'absence de disposition juridique s'opposant à l'édition du génome dans le cadre de la recherche....97
2. L'influence de la communauté internationale....98
CONCLUSION DU TITRE 1....101
TITRE 2 : Les principes de protection de la cellule au regard des produits de santé....102
CHAPITRE 1 : La transformation des éléments du corps humain en produits de santé....104
SECTION 1 : Le processus de qualification en produit de santé....106
PARAGRAPHE 1 : La transformation des cellules humaines en produit de santé....107
A. Les frontières incertaines de la notion de transformation....107
1. Le manque de précision de la législation française....108
2. L'établissement de critères en droit de l'Union européenne....109
B. L'impact de la qualification de médicament sur le droit des personnes....111
1. L'importance du consentement éclairé....111
2. L'évolution des principes applicables à la cellule transformée....114
PARAGRAPHE 2 : La détermination du cadre juridique applicable....116
A. L'exigence des critères européens....116
1. La fabrication industrielle....116
2. La destination du produit....117
B. L'existence d'un régime national dérogatoire....120
1. L'encadrement des médicaments de thérapie innovante préparés-ponctuellement....120
2. Le médicament de thérapie innovante préparé-ponctuellement : une notion floue....121
SECTION 2 : La qualification du produit final....123
PARAGRAPHE 1 : L'adaptation de la qualification aux spécificités de la cellule....123
A. La qualification basée sur la nature des cellules....123
1. L'origine des cellules....124
2. La viabilité des cellules....125
B. L'importance de l'action des cellules dans la qualification....126
1. La distinction entre les MTI composés de cellules....127
2. La distinction entre les MTI et les dispositifs médicaux combinés de thérapie innovante....129
PARAGRAPHE 2 : L'assurance de la « bonne » qualification du produit....130
A. L'éventuelle évolution de la qualification....130
1. La réalité du changement de qualification....131
2. Une distinction basée sur la destination du produit....132
B. L'intervention d'experts dans la qualification du produit....133
1. La définition d'une procédure précise de classification du produit....133
2. L'importance pratique des recommandations scientifiques....134

CHAPITRE 2 : Les processus d'évaluation ....137
SECTION 1 : L'encadrement des risques garanti par le principe d'autorisation ....137
PARAGRAPHE 1 : La minimisation des risques de l'utilisation des cellules ....138
A. L'indispensable autorisation des établissements pour la conduite d'opérations sur les cellules ....138
1. L'autorisation de mener des opérations sur les cellules délivrée aux établissements ....139
2. L'établissement d'autorisations spécifiques au produit développé ....141
B. La standardisation des pratiques menées sur les cellules ....143
1. L'adoption de règles générales ....144
2. L'adoption de règles particulières ....145
PARAGRAPHE 2 : Une évaluation du MTI fondée sur le risque ....150
A. L'évaluation initiale des risques du MTI en vue de l'AMM ....150
1. Une approche basée sur le risque ....151
2. Une évaluation de la balance des bénéfices/risques du produit ....153
B. L'évaluation rigoureuse du MTI en vue de sa mise sur le marché ....156
1. La constitution du dossier ....156
2. La présence d'acteurs renforçant le poids de la décision d'AMM ....157
SECTION 2 : L'appréhension du besoin d'accès dans l'autorisation de mise sur le marché ....159
PARAGRAPHE 1 : L'accélération des délais d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché ....160
A. L'adaptation de l'évaluation du produit dans le temps ....160
1. Le programme « PRIority Medicines » ....160
2. L'existence de plusieurs procédures d'AMM ....162
B. Les enjeux posés par les différentes procédures d'AMM permettant un accès précoce du produit ....164
1. La prise en compte de nouvelles données sur les produits : les licences fractionnées ....164
2. Le recours nécessairement justifié aux différentes procédures d'AMM ....165
PARAGRAPHE 2 : L'adaptation des données à recueillir pour l'évaluation des risques du MTI ....166
A. Le rôle crucial du recueil de données ....167
1. Les mécanismes de recueil de données ....167
2. Le type de données recueillies ....169
B. Le rôle du patient dans l'évaluation du produit ....172
1. La garantie de la transparence dans l'évaluation des produits à l'échelle française ....172
2. La garantie de la transparence dans l'évaluation des produits à l'échelle européenne ....173
CONCLUSION DU TITRE 2 ....176
CONCLUSION DE LA PARTIE 1 ....177
PARTIE 2 : LA VALORISATION DE L'UTILISATION DES CELLULES ....178
TITRE 1 : Le soutien au développement des thérapies cellulaires ....180
CHAPITRE 1 : Les stratégies publiques en faveur du développement des thérapies cellulaires en France ....183
SECTION 1 : La volonté de mettre en place des actions coordonnées en faveur de l'innovation en santé ....186
PARAGRAPHE 1 : L'adoption multi-ministérielle de stratégies de promotion de l'innovation en santé ....187

A. L'interconnexion des Ministères chargés de la Recherche et de la Santé dans la définition de leurs stratégies en faveur de l'innovation. ....188

1. La stratégie nationale de recherche : le fondement d'une stratégie implicite en faveur des innovations en santé ....188

2. L'influence de la stratégie nationale de recherche sur la stratégie nationale de santé....189

B. La définition d'une stratégie industrielle interministérielle....190

1. L'établissement d'une stratégie générale en faveur de l'innovation ....191

2. La détermination de secteurs stratégiques....192

PARAGRAPHE 2 : Des stratégies françaises coordonnées avec les stratégies européennes....193

A. La mise en place de stratégies européennes transversales de promotion de l'innovation en santé ....194

1. La mise en place de stratégies européennes de promotion de l'innovation en santé....194

2. La volonté politique européenne d'action au profit des médicaments innovants....197

B. La coordination entre l'Union européenne, l'échelon national et régional : l'exemple de la région Occitanie/ Pyrénées-Méditerranée ....198

1. La mise en place de la stratégie Europe 2020 en France et au sein de ses régions....198

2. L'application de la stratégie Europe 2020 au sein de la région Occitanie/Pyrénées-Méditerranée....200

SECTION 2 : L'établissement d'une feuille de route lisible répondant aux besoins....201

PARAGRAPHE 1 : La prise de conscience des besoins par les autorités publiques ....202

A. L'essai d'une simplification par l'adoption d'une politique d'innovation en faveur des MTI ....202

1. La démonstration d'un intérêt spécifique pour le développement des MTI....202

2. Vers la reconnaissance du principe d'innovation ?....204

B. L'indispensable accompagnement régional pour le développement des sociétés de biotechnologies....206

1. La région, un échelon adapté à la traduction des stratégies en faveur des thérapies cellulaires ....206

2. Les métropoles ....208

PARAGRAPHE 2 : L'implication des acteurs de la thérapie cellulaire dans l'élaboration des stratégies en faveur de l'innovation en santé ....209

A. L'intervention des industriels dans le développement des thérapies cellulaires....209

1. L'impact des industries de la santé sur le développement des produits de santé ....209

2. L'établissement d'une relation singulière entre l'industrie et l'Etat....211

B. La place croissante des associations dans le développement des innovations en santé....212

1. La volonté d'intégrer les associations de patients dans le processus politique ....212

2. La mise en place de plans thématiques....215

CHAPITRE 2 : L'organisation de la chaine de la thérapie cellulaire....219

SECTION 1 : L'incitation aux synergies entre les acteurs de la thérapie cellulaire....220

PARAGRAPHE 1 : La création d'un écosystème partenarial ....220

A. La politique française des pôles de compétitivité....221

1. La création des pôles de compétitivité....222

2. Le développement des pôles de compétitivité ....223

B. Un écosystème favorable au développement industriel ....226

1. Les apports de l'appartenance au pôle de compétitivité ....226

2. Le rayonnement international des PME favorisé ....228
PARAGRAPHE 2 : La mise en place de partenariats stratégiques....230
A. La mise en place d'un accompagnement personnalisé des acteurs de la thérapie cellulaire ....230
1. La création éparse de structures de valorisation des résultats de la recherche ....230
2. Un apport de lisibilité manqué ....232
B. Le développement mutualisé des thérapies cellulaires....234
1. La promotion du partenariat de la recherche vers le monde économique....234
2. L'existence d'accords répondant aux besoins des sociétés de biotechnologies ....237
SECTION 2 : Les défis des acteurs du développement dans la gestion du partenariat....238
PARAGRAPHE 1 : Les enjeux de la réussite du partenariat ....239
A. La détermination des droits d'exploitation....239
1. La gestion du coût des droits d'exploitation ....240
2. La gestion des brevets présentant plusieurs titulaires....241
B. L'inadéquation des financements publics susceptibles d'intéresser la thérapie cellulaire....243
1. Les financements mis en place par les pouvoirs publics : une source de complexité pour les développeurs de thérapie cellulaire ....243
2. Des soutiens financiers éphémères ....249
PARAGRAPHE 2 : Favoriser la recherche et la production des thérapies cellulaires....252
A. Une gestion attractive de la recherche clinique....253
1. Améliorer le recrutement des patients par l'utilisation de l'Intelligence Artificielle ....254
2. Les enjeux de l'utilisation des données de santé ....256
B. La production industrielle des thérapies cellulaires visant à l'indépendance de la France....258
1. Les défis de la production industrielle des thérapies cellulaires....259
2. L'indépendance française dans la production industrielle de thérapies ....261
CONCLUSION DU TITRE 1 ....266
TITRE 2 : L'accès aux thérapies cellulaires....267
CHAPITRE 1 : La définition d'un prix raisonnable de la thérapie cellulaire ....268
SECTION 1 : La procédure d'évaluation et de fixation du prix de la thérapie innovante....269
PARAGRAPHE 1 : La nécessaire évolution de la procédure de prise en charge du médicament innovant....270
A. La détermination de la performance du produit par la Haute Autorité de Santé....270
1. L'évaluation de l'intérêt et de l'apport thérapeutique du produit menée par la Commission de la Transparence....271
2. La mesure informationnelle de l'efficience du produit....273
B. L'ambigüité de la fixation conventionnelle du prix....276
1. L'encadrement de la fixation du prix....276
2. La détermination du prix par le CEPS....278
PARAGRAPHE 2 : La nécessaire adaptation de l'évaluation du prix des médicaments biologiques ....281
A. La réduction des délais de la procédure d'évaluation ....281
1. La nécessaire réduction des délais de l'évaluation du produit....281

2. La nécessaire évolution des critères d'évaluation du produit innovant ....284
B. Les enjeux de la procédure d'évaluation du produit de thérapie innovante ....285
1. L'adaptation de la procédure d'évaluation à la réalité des thérapies innovantes....285
2. Les limites de la procédure d'évaluation du produit quant au développement du produit de thérapie innovante : l'exemple des cellules CAR-T ....288
SECTION 2 : L'appréhension du coût des médicaments innovants....289
PARAGRAPHE 1 : La limitation de l'impact du coût des médicaments innovants....290
A. La prise en charge du coût du produit innovant à l'hôpital....291
1. L'établissement d'un financement dérogatoire visant à pallier le coût des produits innovants administrés à l'hôpital ....291
2. Le manque d'adaptation de la liste en sus aux thérapies innovantes ....293
B. L'établissement d'un paiement à la performance du produit....295
1. L'utilité des contrats de performance....295
2. La mise en pratique des contrats de performance....297
PARAGRAPHE 2 : Garantir une meilleure anticipation de l'arrivée sur le marché des produits innovants ....301
A. L'établissement d'un cadre de prospection des médicaments innovants....301
1. L'éclatement des études prospectives visant l'arrivée des innovations ....303
2. La centralisation des études prospectives....305
B. L'établissement d'une politique européenne d'évaluation de l'efficacité comparative des médicaments....306
1. L'établissement d'un réseau d'évaluation des technologies de la santé....307
2. Une coordination profitable entre l'évaluation réglementaire et l'évaluation des technologies de la santé ..309
CHAPITRE 2 : Favoriser l'accès des patients aux thérapies cellulaires ....312
SECTION 1 : Les initiatives favorisant un accès précoce aux thérapies cellulaires....313
PARAGRAPHE 1 : La mise en place des Autorisations Temporaires d'Utilisation....313
A. La promotion de l'usage compassionnel en France ....314
1. L'encadrement de l'ATU ....314
2. Le changement de nature du dispositif d'ATU ....317
B. L'adaptation du dispositif d'ATU favorisant un accès rapide aux traitements innovants....320
1. L'inadéquation du fonctionnement de l'ATU aux médicaments innovants ....321
2. L'évolution récente et complexe de l'application de l'ATU ....323
PARAGRAPHE 2 : La recherche clinique comme voie d'accès principale....326
A. La garantie de la sécurité des patients dans le cadre de la recherche clinique....326
1. Les différentes catégories de recherche établies ....327
2. L'encadrement sécuritaire de la recherche clinique prévu pour les thérapies innovantes ....329
B. La conduite de la recherche clinique adaptée au besoin d'accès des patients aux traitements innovants....331
1. L'accélération des délais d'instruction des demandes d'essais cliniques ....331
2. Une association de la recherche et du soin dans le cadre de l'essai clinique....333
SECTION 2 : Les dérives engendrées par les difficultés d'accéder aux thérapies cellulaires....336
PARAGRAPHE 1 : Le développement de l'utilisation des thérapies cellulaires non-éprouvées ....337

A. Les moyens d'accès des patients aux thérapies cellulaires ..... 337
1. Un accès aux thérapies cellulaires permis par la liberté de circulation reconnue aux patients en Europe ..... 337
2. Un accès problématique aux thérapies cellulaires ..... 338
B. L'existence de pratiques contribuant au recours aux thérapies cellulaires non-éprouvées ..... 340
1. L'exagération médiatique des résultats de recherche des thérapies cellulaires ..... 340
2. Le recours aux réseaux de communication ..... 341
PARAGRAPHE 2 : La contre-offensive des pouvoirs publics face aux thérapies cellulaires non-éprouvées ..... 342
A. Des patients-acteurs de la thérapie cellulaire ..... 343
1. Une meilleure association des patients dans la chaine de la thérapie cellulaire : l'exemple de la recherche clinique ..... 343
2. Les actions européennes contribuant au développement du patient-expert en innovation ..... 345
B. Le développement des droits des patients ..... 346
1. Des dispositifs d'accès aux thérapies cellulaires ..... 347
2. Vers la reconnaissance d'un droit d'accès aux médicaments innovants ? ..... 349
CONCLUSION DU TITRE 2 ..... 353
CONCLUSION DE LA PARTIE 2 ..... 354
CONCLUSION GENERALE ..... 356
ANNEXES ..... 359
BIBLIOGRAPHIE ..... 366

**Résumé**

Les cellules humaines sont aujourd'hui utilisées suite à leur potentiel thérapeutique afin de traiter des maladies jusqu'alors incurables. Ceci peut engendrer des enjeux juridiques et éthiques car les cellules sont avant tout des éléments du corps humain qu'il convient de protéger. A ce titre, le régime des droits fondamentaux de protection de la personne leur est applicable. Cette utilisation d'éléments issus du corps humains ne vient pas remettre en cause l'approche fondée sur les droits fondamentaux mais nécessite de la percevoir autrement. Cette thèse présente alors les enjeux juridiques, éthiques et pour le système de santé de la possible transformation des cellules humaines en produit de santé. Sur le plan du droit, une première question tient au degré de transformation de ces cellules et à leur qualification et régime juridique, une fois transformées en produit de santé. Au niveau éthique ce travail s'interroge sur la place et l'effectivité de l'éthique de la recherche appliquée au domaine de la thérapie cellulaire. Enfin, sur le plan des pratiques et du système de santé, nous interrogeons la place des différents acteurs (acteurs publics, privés et patients) pour l'accompagnement et le développement de l'usage des cellules en thérapie de manière sécuritaire. Cette étude portera ainsi sur les conditions juridiques du développement de la thérapie cellulaire mais en dépassant ce cadre afin d'appréhender globalement la gouvernance actuelle de cette filière innovante. Cette gouvernance de la thérapie cellulaire s'avère complexe car la France n'a envisagé que récemment une politique globale de soutien pour la valorisation de l'utilisation des cellules en thérapie. Ainsi, le système de santé apparait fragile afin d'accueillir ces produits prometteurs ce qui soulève alors des enjeux en terme d'accès de ces thérapies pour les patients.

**Abstract**

Human cells are currently used because of their therapeutic potential to treat previously incurable diseases. This may raise legal and ethical issues, as cells are part of the human body which use is protected. Thus, fundamental rights for the protection of the individual is applicable to them. This use of elements derived from the human body does not question the fundamental rights-based approach but requires a different perception of it. This thesis, then, presents the legal, ethical and health system implications of the possible transformation of human cells into health products. From a legal point of view, the degree of transformation of these cells and their qualification and legal status once transformed into a health product constitute a first issue. At the ethical level, this work questions the place and effectiveness of research ethics applied to the field of cell therapy. Finally, on the level of health practices and of the health system, we question the role of the different actors (public, private actors and patients) for supporting and developing the safe use of cells in therapy. This study will, therefore, focus on the legal conditions for the development of cell therapy, but is conducted beyond this framework in order to gain an overall understanding of the current governance of this innovative sector. This cell therapy governance is complex because France has only recently envisaged a global support policy for the valorisation of the use of cells in therapy. Thus, the health system appears insecure in order to pave the way for these promising products, as a consequence this raises issues in terms of patients' access to these therapies.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES