

N° 53

---

# SÉNAT

SECONDE SESSION ORDINAIRE DE 1995-1996

---

---

Annexe au procès verbal de la séance du 26 octobre 1995.

## RAPPORT D'INFORMATION

FAIT

*au nom de la commission des Affaires sociales (1) à la suite d'une mission concernant les conditions de **développement des thérapies géniques et cellulaires,***

Par M. Claude HURIET,

Sénateur.

---

(1) Cette commission est composée de : MM. Jean-Pierre Fourcade, *président* ; Jacques Bimbenet, Claude Huriet, Charles Metzinger, Louis Souvet, *vice-présidents* ; Mme Michelle Demessine, M. Charles Descours, Mme Marie-Madeleine Dieulangard, MM. Jacques Machet, *secrétaires* ; José Balarello, *Michel Barnier*, Henri Belcour, Jacques Bialski, Paul Blanc, Mme Annick Bocandé, MM. Eric Boyer, Louis Boyer, Jean-Pierre Cantegrit, Francis Cavalier-Benezet, Gilbert Chabroux, Jean Chérioux, Georges Dessaigne, Mme Joëlle Dusseau, MM. Guy Fischer, Alfred Foy, Serge Franchis, Mme Jacqueline Fraysse-Cazalis, MM. Alain Gournac, Roland Huguet, André Jourdain, Pierre Lagourgue, Dominique Larifla, Dominique Leclerc, Marcel Lesbros, Jean-Louis Lorrain, Simon Loueckhote, Jean Madelain, Michel Manet, René Marquès, Serge Mathieu, Georges Mazars, Georges Mouly, Lucien Neuwirth, Mme Nelly Olin, MM. Louis Philibert, André Pourny, Henri de Raincourt, Gérard Roujas, Bernard Seillier, Martial Taugourdeau, Alain Vasselle, André Vézinhet.



## SOMMAIRE

	<u>Pages</u>
<b>INTRODUCTION</b> .....	9
<b>I. LA FRANCE EST BIEN PLACEE POUR LES RECHERCHES EN THERAPIES GENIQUE ET CELLULAIRE</b> .....	13
<b>A. DEFINITIONS ET PATHOLOGIES CONCERNEES</b> .....	13
1. <i>Définitions</i> .....	13
a) La thérapie génique.....	13
b) La thérapie cellulaire.....	15
2. <i>Les pathologies concernées</i> .....	15
<b>B. MALGRE DES POLITIQUES PUBLIQUES TARDIVES, NOTRE PAYS EST BIEN PLACE DANS CE QUI EST EN PASSE DE CONSTITUER UNE « RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE »</b> .....	17
1. <i>Une révolution thérapeutique</i> .....	17
2. <i>La France est bien placée dans la recherche internationale</i> .....	18
3. <i>Les politiques publiques ont pourtant été bien tardives et le tissu industriel dans le         domaine des biotechnologies n'est pas encore prêt</i> .....	19
<b>II. LA FRANCE RISQUE DE PERDRE SA PLACE : LA LEGISLATION EST CONFUSE ET LACUNAIRE ET ELLE NE GARANTIT PAS LA SECURITE SANITAIRE</b> .....	21
<b>A. LES CHERCHEURS DOIVENT AFFRONTER UN VÉRITABLE « PARCOURS DU COMBATTANT », SANS QUE LES PATIENTS ET LA SOCIÉTÉ SOIENT PROTÉGÉS CONTRE LES RISQUES SANITAIRES</b> .....	21
1. <i>les enjeux de la réglementation des essais : le développement des thérapies génique         et cellulaire</i> .....	21
a) Pour les chercheurs.....	21
b) Pour les malades et au regard de la protection des personnes.....	22
c) Pour la société.....	25
2. <i>Un empilement de législations et de réglementations éparses défavorable aux         chercheurs qui n'apporte pas de garanties sanitaires suffisantes</i> .....	26
a) Il n'existe pas de législation spécifique aux essais de thérapies génique ou cellulaire.....	26
b) ...De multiples commissions ou groupes sont néanmoins chargés de la faire respecter.....	30
<b>B. LE STATUT JURIDIQUE DES PRODUITS DE THÉRAPIES GÉNIQUE ET CELLULAIRE EST INCOHÉRENT</b> .....	31
1. <i>Les régimes juridiques actuellement applicables présentent de graves carences</i> .....	32
a) Première carence : la complexité.....	32
b) Deuxième carence : l'insuffisance.....	33
c) Troisième carence : la sécurité sanitaire n'est pas garantie.....	34
d) Quatrième carence : l'incohérence.....	36
2. <i>Elles sont la conséquence des hésitations et des remords du législateur sur un sujet         neuf et technique</i> .....	36

<b>III. LES OBJECTIFS DE LA PROPOSITION DE LOI : FAVORISER LE DÉVELOPPEMENT DES THÉRAPIES GÉNIQUE ET CELLULAIRE ET GARANTIR LEUR SÉCURITÉ SANITAIRE</b> .....	38
<b>A. IL EST NÉCESSAIRE DE FOURNIR DES RÈGLES DU JEU</b> .....	38
1. <i>Les chercheurs</i> .....	38
2. <i>L'industrie</i> .....	39
3. <i>Les administrations</i> .....	39
<b>B. IL EST POSSIBLE DE FAVORISER LE DÉVELOPPEMENT DES THÉRAPIES GÉNIQUE ET CELLULAIRE EN GARANTISSANT LEUR SÉCURITÉ SANITAIRE</b> .....	40
1. <i>Trois raisons</i> .....	40
2. <i>Trois conditions</i> .....	42
<b>IV. LE DISPOSITIF DE LA PROPOSITION DE LOI</b> .....	46
<b>A. LA PROPOSITION DE LOI DÉFINIT LES PRODUITS DE THÉRAPIES GÉNIQUE ET CELLULAIRE ET LES PLACE SOUS UN RÉGIME JURIDIQUE UNIQUE</b> .....	47
1. <i>Dans sa section 1, la proposition de loi définit les produits de thérapies génique et cellulaire</i> .....	47
2. <i>La proposition de loi place ces produits sous le régime juridique du médicament</i> .....	48
a) <i>L'application du droit du médicament est le seul moyen de garantir la sécurité sanitaire</i> .....	48
b) <i>Rien ne s'oppose au choix de l'assimilation au médicament</i> .....	50
c) <i>Des adaptations et des dérogations sont cependant nécessaires</i> .....	51
d) <i>La proposition de loi tire les conséquences quant à la législation sur la transfusion sanguine</i> .....	51
<b>B. LA PROPOSITION DE LOI PRÉVOIT LA NÉCESSITÉ D'UN AGRÈMENT POUR LA FABRICATION ET LA DISTRIBUTION ; IL EST ACCORDÉ PAR L'AGENCE DU MÉDICAMENT QUI CONTRÔLE L'ENSEMBLE DE LA CHAÎNE THÉRAPEUTIQUE</b> .....	52
1. <i>Dans sa section 2, la proposition de loi prévoit une procédure d'agrément qui met en oeuvre un guichet unique et garantit la sécurité sanitaire</i> .....	53
2. <i>Cette procédure garantit la diversité des établissements ou organismes impliqués dans la fabrication et la distribution</i> .....	55
<b>C. ELLE PRÉVOIT UNE AUTORISATION MINISTÉRIELLE POUR LE PRÉLÈVEMENT ET POUR L'ADMINISTRATION DES PRODUITS DE THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE</b> .....	56
1. <i>Pour le prélèvement des cellules</i> .....	56
2. <i>Pour l'administration des produits</i> .....	57
<b>D. LA PROPOSITION DE LOI PRÉVOIT UNE AUTORISATION DE PROTOCOLES D'ESSAIS CLINIQUES POUR LES THÉRAPIES GÉNIQUE ET CELLULAIRE</b> .....	58
<b>E. LA PROPOSITION DE LOI CLARIFIE LES RÉGIMES D'IMPORTATION ET D'EXPORTATION</b> .....	60
<b>F. LA PROPOSITION DE LOI VEUT DONNER UNE NOUVELLE IMPULSION À LA POLITIQUE FRANÇAISE DE DÉVELOPPEMENT DES THÉRAPIES GÉNIQUE ET CELLULAIRE</b> .....	61
<b>TRAVAUX DE LA MISSION</b> .....	63
<b>I. LISTE DES AUDITIONS</b> .....	63

<b>II. AUDITIONS DU 15 FEVRIER 1995</b> .....	66
A. AUDITION DE M. BERNARD BEGAUD, PRÉSIDENT DU GROUPE D'EXPERTS POUR LES RECHERCHES BIOMÉDICALES .....	66
B. AUDITION DE M. FLORIAN HORAUD, PROFESSEUR EN VIROLOGIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE, CONSEILLER SCIENTIFIQUE DU DIRECTEUR GENERAL DE L'INSTITUT PASTEUR.....	72
C. AUDITION DE M. AXEL KAHN, DIRECTEUR DE RECHERCHE A L'INSERM, PRESIDENT DE LA COMMISSION DE GÉNIE BIOMOLÉCULAIRE, MEMBRE DE LA COMMISSION DE GÉNIE GÉNÉTIQUE ET DU COMITÉ NATIONAL CONSULTATIF D'ÉTHIQUE.....	79
<b>III. AUDITIONS DU 1ER MARS 1995</b> .....	87
A. AUDITIONS DE MME MARTINE RAPHAEL, PRESIDENT DU COMITÉ CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMÉDICALE DE L'HÔPITAL PITIÉ-SALPÉTRIÈRE ET DE M. LE PROFESSEUR PHILIPPE DUROUX, PRESIDENT DU COMITÉ CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMÉDICALE DE L'HÔPITAL KREMLIN-BICÊTRE .....	87
B. AUDITION DE M. LE PROFESSEUR PHILIPPE LAGRANGE, PROFESSEUR EN MICROBIOLOGIE A PARIS VII, CHEF DE SERVICE A L'HOPITAL SAINT- LOUIS.....	97
C. AUDITION DE M. LE PROFESSEUR JEAN-PIERRE ZALTA, PROFESSEUR DE BIOLOGIE GÉNÉTIQUE ET MOLÉCULAIRE À TOULOUSE, PRESIDENT DE LA COMMISSION DE GÉNIE GÉNÉTIQUE.....	103
<b>IV. AUDITION DU 16 MARS 1995</b> .....	108
A. AUDITION DE MME LE PROFESSEUR GENEVIEVE BARRIER, PRESIDENT DU SOUS-GROUPE « AUTRES RECHERCHES BIOMEDICALES » DU GROUPE D'EXPERTS POUR LES RECHERCHES BIOMEDICALES.....	108
B. AUDITIONS DE MME CLAUDE GRAILLOT, RESPONSABLE DE LA DELEGATION A LA RECHERCHE CLINIQUE AU SEIN DE LA DIRECTION PROSPECTIVE ET DE L'INFORMATION MEDICALE A L'ASSISTANCE PUBLIQUE DES HÔPITAUX DE PARIS ET DE M. PHILIPPE CHAUMET- RIFFAUD, RESPONSABLE DE LA CELLULE PROMOTION AU SEIN DE LA DELEGATION.....	118
C. AUDITION DE M. JEAN-HUGUES TROUVIN, CHARGE DE L'UNITE DE BIOTECHNOLOGIE DE LA DIRECTION DE L'EVALUATION A L'AGENCE DU MEDICAMENT.....	128
<b>V. AUDITIONS DU 5 AVRIL 1995</b> .....	140
A. AUDITION DE M. JACQUES GRISONI, CHEF DE LA DIVISION DES EQUIPEMENTS ET DES MATERIELS MÉDICAUX ET DES INNOVATIONS TECHNIQUES, ET DE M. JEAN-MARC LAURENT-VO, DIRECTION DES HÔPITAUX.....	140
B. AUDITION DE M. DIDIER HOUSSIN, DIRECTEUR GENERAL DE L'ETABLISSEMENT FRANCAIS DES GREFFES.....	149

C. AUDITION DE M .PHILIPPE LAZAR, DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'INSERM.....	155
<b>VI. AUDITIONS DU 20 AVRIL 1995.....</b>	<b>161</b>
A. AUDITIONS DE M. THIERRY SOURSAC, VICE-PRESIDENT DE RHÔNE-POULENC RORER, JEAN-BERNARD LE PECQ, DIRECTEUR DES ACTIVITES GENCELL, DIVISION BIOTECHNOLOGIE, ET GILLES NOBECOURT, DIRECTEUR GENERAL POUR L'EUROPE DES OPERATIONS DE LA DIVISION BIOTECHNOLOGIE RHÔNE-POULENC RORER.....	161
<b>VII. AUDITIONS DU 24 MAI 1995.....</b>	<b>182</b>
A. AUDITION DE M. LE PROFESSEUR THOMAS TURSZ, DIRECTEUR DE L'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY.....	182
<b>VIII. AUDITIONS DU MERCREDI 7 JUIN 1995.....</b>	<b>197</b>
A. AUDITION DE M. JEAN MARIMBERT, PRESIDENT DE L'AGENCE FRANCAISE DU SANG.....	197
B. AUDITION DE M. DAVID KLATZMANN, PROFESSEUR AU LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE DE LA PITIE-SALPETRIERE.....	206
C. AUDITION DE M. MICHAEL COURTNEY, DIRECTEUR SCIENTIFIQUE DE TRANSGENE.....	212
<b>IX. AUDITIONS DU MERCREDI 21 JUIN 1995.....</b>	<b>219</b>
A. AUDITION DU PROFESSEUR JEAN-MICHEL ALEXANDRE, PRESIDENT DU COMITE DES SPECIALITÉS PHARMACEUTIQUES AU SEIN DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT, DIRECTEUR DE L'ÉVALUATION A L'AGENCE DU MÉDICAMENT.....	219
B. AUDITION DE M. FRANCOIS GROS, SECRETAIRE PERPETUEL DE L'ACADEMIE DES SCIENCES.....	226
C. AUDITION DE M. PIERRE TAMBOURIN, DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT SCIENCES DE LA VIE DU CNRS.....	231
<b>X. AUDITIONS DU MERCREDI 5 JUILLET 1995.....</b>	<b>236</b>
A. AUDITION DE M. DIDIER TABUTEAU, DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'AGENCE DU MÉDICAMENT.....	236
B. AUDITION DE M. BERNARD BARATAUD, PRÉSIDENT DE L'ASSOCIATION FRANCAISE CONTRE LES MYOPATHIES ET DE M. RENÉ CADORET, DÉLÉGUÉ À LA RECHERCHE.....	245
C. AUDITIONS DE M. MICHEL CIBAUT, DIRECTEUR DE BAXTER FRANCE, DE M. GABRIEL BERDUGO, RESPONSABLE DE PROJETS, DIVISION IMMUNOTHÉRAPIE DE, BAXTER FRANCE, ET DE MME ELISABETH KASZAS, BAXTER USA.....	259
<b>XI. AUDITIONS DU MERCREDI 12 JUILLET 1995.....</b>	<b>267</b>

A. AUDITION DU PROFESSEUR JEAN-FRANÇOIS BACH, PRÉSIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DE LA LIGUE CONTRE LE CANCER .....	267
B. AUDITION DE M. HERVÉ FRIDMAN, MEMBRE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE CONTRE LE CANCER.....	273
C. AUDITION DE M. DANIEL COHEN, DIRECTEUR GÉNÉRAL DU CENTRE D'ETUDE DU POLYMORPHISME HUMAIN.....	278
<b>TRAVAUX DE LA COMMISSION.....</b>	<b>286</b>
<b>I. RAPPORT D'ETAPE .....</b>	<b>286</b>
<b>II. EXAMEN DES CONCLUSIONS DE LA MISSION D'INFORMATION.....</b>	<b>288</b>
<b>PROPOSITION DE LOI .....</b>	<b>292</b>
<b>TABLEAU COMPARATIF.....</b>	<b>298</b>



## INTRODUCTION

Mesdames, Messieurs,

Il y a un an, le Parlement adoptait des lois improprement appelées « bioéthiques » dans la mesure où elles ont précisément substitué, pour des techniques médicales nouvelles, des dispositions législatives protectrices à un encadrement aléatoire par l' « éthique ».

La question de la prise en compte, par le législateur, des progrès de la médecine est à nouveau posée par les conclusions du présent rapport.

Certains diront que les thérapies génique et cellulaire sont encore au stade des essais cliniques ou que le sujet est trop neuf pour que le législateur s'en préoccupe. Pour eux, mieux vaut, pour l'instant, s'en remettre à des recommandations éthiques pour assurer la protection des patients, souvent gravement malades, qui se soumettent aux essais plutôt que de prendre le risque d'entraver le développement des recherches par une législation trop contraignante sur le plan sanitaire.

Ces arguments doivent être écartés.

En effet, ceux qui estiment que le législateur doit « laisser faire la science et l'éthique » avant d'intervenir lui reprocheraient sans doute plus tard de n'avoir pas pris à temps ses responsabilités et d'être ainsi complice des désordres sanitaires ou éthiques qui pourraient survenir.

En outre, faut-il rappeler que des textes législatifs existent déjà. Et une législation qui garantit la sécurité sanitaire peut être beaucoup plus simple et, sur le plan procédural, moins contraignante que le désordre des règles auquel conduit l'actuelle législation qui, nous le verrons, ne présente pas les mêmes garanties.

Enfin, au moment où s'engage une véritable « révolution thérapeutique », les décisions de localisation des recherches et des sites de fabrication des produits de thérapies génique et cellulaire se prennent aujourd'hui. Dans ce contexte, la France a tout à gagner à se doter d'une législation claire qui donne aux produits de thérapies génique et cellulaire le statut qui garantit le mieux les conditions de leur développement.

*Dans la mesure où le sujet de la mission d'information est technique et où il met en jeu la sécurité sanitaire, le Président de la Commission des affaires sociales a souhaité que la mission utilise une méthode de travail inhabituelle en s'entourant d'un comité de référence.*

*Aussi a-t-il demandé aux ministres chargés de la recherche et de la santé ainsi qu'au syndicat national de l'industrie pharmaceutique de bien vouloir désigner, chacun pour ce qui les concerne, des représentants scientifiques et juridiques pour constituer un comité de référence de la mission.*

*Les membres de ce comité, qu'ils soient chercheurs, représentants de l'administration ou de l'industrie, ont participé à toutes les auditions de la mission et ont ainsi permis l'indispensable confrontation permanente des expériences et des points de vue sur tous les sujets abordés par les personnalités auditionnées.*

## COMITE DE REFERENCE

### •Chercheurs :

- M. le Professeur Alain FISHER
- M. le Professeur Dominique MARANINCHI

### •Administrations :

- Mme le Dr. Pascale BRIAND (ministère de l'Education nationale, de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Insertion professionnelle)
- Mme Marie-Thérèse NUTINI (Direction Générale de la Santé, ministère de la Santé publique et de l'Assurance maladie)
- M. Gilles LECOQ (Direction Générale de la Santé, ministère de la Santé publique et de l'Assurance maladie)
- M. le Professeur Jean-Paul CANO (Agence du médicament)
- M. Philippe LAMOUREUX (Agence du médicament)

### •Industrie :

- M. Richard LERAT (Syndicat national de l'Industrie Pharmaceutique)
- M. Olivier AMEDEE-MANESME (Syndicat national de l'Industrie Pharmaceutique)
- Mme Marie-Paule SERRE (Syndicat national de l'Industrie Pharmaceutique)

## **I. LA FRANCE EST BIEN PLACEE POUR LES RECHERCHES EN THERAPIES GENIQUE ET CELLULAIRE**

Cette première partie, essentiellement factuelle, tend à présenter les thérapies génique et cellulaire et montrer que, dans une compétition mondiale d'ores et déjà engagée, la France est bien placée pour les recherches qui les concernent.

Les excellents rapports rédigés, pour la thérapie génique, par MM. les Professeurs Jean-Paul Cano et Alain Fischer, et pour la thérapie cellulaire, par M. le Professeur Dominique Maraninchi assisté par MM. les Professeurs Jean-Paul Cano et Patrick Hervé présentent des définitions, établissent un état des lieux des essais et des structures impliquées et formulent des propositions tendant à favoriser les recherches. Il convient de s'y référer pour avoir une vue exhaustive des techniques et des recherches actuellement utilisées et menées.

Il s'agit ici, dans une perspective plus modeste, de donner les éléments indispensables à la compréhension des problèmes posés par le droit actuellement applicable aux thérapies génique et cellulaire et des moyens de les résoudre.

### **A. DEFINITIONS ET PATHOLOGIES CONCERNEES**

#### **1. Définitions**

##### *a) La thérapie génique*

Selon le rapport Cano-Fischer, la thérapie génique se définit comme « le transfert à des patients d'ADN recombinant contenant au moins un gène à des fins diagnostiques, thérapeutiques ou comme marqueur ».

Il s'agit donc d'introduire un gène dans les cellules du patient, dont plusieurs effets peuvent être attendus.

L'introduction de ce gène peut d'abord avoir pour objet de compenser une anomalie génétique chez le patient.

Elle peut également être réalisée en vue de modifier les fonctions de la cellule dite « cible » (celle qui recevra le gène). En effet, le gène a pour propriété de coder pour la fabrication de protéines. Son transfert dans une cellule pourrait ainsi être utilisé comme vaccin s'il aboutissait à la fabrication d'une protéine immunogène. Il pourrait également servir de traitement pour les

maladies qui peuvent être guéries grâce à des protéines produites grâce à certains gènes.

Enfin, l'introduction d'un gène peut avoir pour objet d'induire le « suicide », l'autodestruction de la cellule cible.

En théorie, deux types de thérapies géniques sont envisageables : les thérapies « germinales » et « somatiques ».

**Les thérapies géniques germinales** ont pour effet d'intervenir, non seulement sur le malade, mais aussi sur sa descendance.

En revanche, **les thérapies géniques somatiques** ont un effet sur le seul malade auquel elles sont administrées, le patrimoine génétique de ses descendants n'étant pas affecté.

En droit, les thérapies géniques germinales sont interdites -ainsi qu'il sera dit plus loin - par le code civil tel qu'il a été modifié par la loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.

Deux techniques de thérapie génique font actuellement l'objet de recherches. Il s'agit des thérapies géniques *in vivo* et *ex vivo*.

En effet, le transfert du gène peut être réalisé « à l'intérieur » ou « à l'extérieur » du patient.

Dans une thérapie génique *in vivo*, le gène est directement injecté dans les cellules du patient.

Dans une thérapie génique *ex vivo*, ces cellules sont d'abord prélevées, puis modifiées par l'introduction d'un gène, puis ré-administrées au patient.

La thérapie génique fait intervenir des « vecteurs », qui vont transporter le gène et parvenir à le transférer dans la cellule cible. Ces vecteurs peuvent être viraux ou non viraux.

Les vecteurs viraux ont été, jusqu'ici, les plus utilisés pour leur propriété bien connue de transfert génétique dans les cellules qu'ils attaquent. Ils sont préalablement traités afin d'éviter tout effet pathogène.

Plus récemment, des vecteurs non viraux ont été utilisés. Il s'agit en particulier des liposomes. Mais la voie la plus prometteuse demeure bien sûr le transfert d'ADN « nu » dans les cellules cibles.

### *b) La thérapie cellulaire*

Selon le Professeur Dominique Maraninchi, 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 ».

En d'autres termes, il s'agit d'utiliser, dans un but thérapeutique, soit les cellules du patient (autologues), soit encore des cellules humaines (allégéniques), soit enfin des cellules animales (xénogéniques). Ces cellules auront été prélevées puis triées et sélectionnées ; elles auront ensuite subi un traitement avant d'être administrées au patient.

Cette définition est très large : elle englobe ainsi une partie de la thérapie génique, à savoir la thérapie génique *ex vivo*.

En effet, l'intersection entre les thérapies génique et cellulaire est constituée par celles des thérapies géniques qui font intervenir un prélèvement de cellules, puis l'administration de ces mêmes cellules modifiées.

La différence entre la thérapie cellulaire *stricto sensu* et la thérapie génique *ex vivo* réside dans le fait que, dans le premier cas, les cellules ont été transformées grâce à des procédés pharmacologiques, alors que, dans le second, elles ont été génétiquement modifiées.

Les cellules utilisées actuellement dans le cadre de la thérapie cellulaire sont principalement des cellules souches hématopoïétiques ou des cellules mononuclées. Les premières sont prélevées, soit dans la moëlle, soit dans le sang de cordon ou le sang périphérique, alors que les secondes proviennent quasi exclusivement du sang périphérique.

## **2. Les pathologies concernées**

La thérapie génique a été imaginée, dans une première étape, pour lutter contre les maladies dites « génétiques », c'est-à-dire des maladies qui résultent, soit de l'absence d'un gène, soit du dysfonctionnement ou de l'anomalie d'un ou plusieurs gènes.

A la différence de la thérapie cellulaire, la thérapie génique se situe actuellement exclusivement à un stade expérimental.

Parmi les maladies génétiques les plus graves qui sont l'objet de recherches en thérapie génique, l'on peut citer la myopathie de Duchenne, la mucoviscidose ou le déficit en adénosine désaminase.

Les indications ont été, depuis, très notablement élargies. Font ainsi, ou feront prochainement l'objet d'essais de thérapie génique le cancer bronchique, les tumeurs cérébrales (gliome kystique), le mélanome malin et le cancer du sein.

Dans le cas de ces maladies, la thérapie génique utilise diverses logiques, telles que le renforcement du système immunitaire, une logique de gène suicide ou encore une action sur les oncogènes qui prédisposent au cancer. Dans ce dernier cas, il s'agit de bloquer la division cellulaire.

Des essais devraient également être entrepris sur le SIDA, grâce à l'injection de gènes qui diminuent les facultés de réplication du VIH.

Enfin, la maladie de Parkinson, les maladies cardiovasculaires et l'hypercholestérolémie intéressent aussi les chercheurs en thérapie génique.

Pour l'instant, les résultats des essais menés en France et dans le monde continuent à être prometteurs sans satisfaire pour autant le fol espoir suscité chez certains patients par l'enthousiasme mal contrôlé de certains médias.

La revue « Nature Médecine » du mois d'octobre 1995 présente, avec prudence, un résultat encourageant pour le traitement du déficit en adénosine-désaminase (ADA). L'équipe du professeur Kohn, en Californie, a ainsi procédé à la manipulation de cellules souches hématopoïétiques qui ont été transfectées par un vecteur apportant le gène codant. Ces cellules ont été greffées chez des nouveaux-nés malades. Les résultats à 18 mois semblent bons, ces enfants ne présentant pas les signes de l'ADA.

Cependant, les résultats de cette étude montrent bien la portée et les limites des thérapies entreprises jusqu'ici :

- d'une part, l'étude n'a été entreprise que sur trois enfants ;
- d'autre part, les enfants ont été traités simultanément par la thérapie génique et par des injections médicamenteuses, ces dernières ayant été réduites progressivement;
- enfin, la technique du transfert de gène doit être améliorée.

Il convient donc de rester prudent, même si les hypothèses théoriques qui sous-tendent la thérapie génique ne sont pas démenties.

**B. MALGRE DES POLITIQUES PUBLIQUES TARDIVES, NOTRE PAYS EST BIEN PLACE DANS CE QUI EST EN PASSE DE CONSTITUER UNE « RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE »**

**1. Une révolution thérapeutique**

Avec les thérapies génique et cellulaire, les frontières auparavant bien établies entre les greffes, le médicament et la transfusion s'estompent pour donner naissance à une véritable révolution thérapeutique. Le médicament, c'est-à-dire, en droit, une « substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives » ou un « produit pouvant être administré (...) en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques » cherche désormais à utiliser le vivant.

Il faut donc, lorsque l'on examine ce sujet, faire un effort pour essayer de dépasser les catégories traditionnelles pour tenter d'appréhender les thérapeutiques de demain.

**Cet effort d'adaptation doit permettre d'éviter toute « crispation » quant au régime juridique choisi pour les produits de thérapies génique et cellulaire.**

Cet effort, le Comité consultatif national d'éthique l'a accompli.

Dans un premier avis rendu le 13 décembre 1990, le comité considérait que « **l'éventuelle application d'une thérapie génique de cellules somatiques chez un sujet malade n'est pas fondamentalement différente de la greffe d'organes, de moëlle en particulier** ».

Il recommandait alors que cette thérapie soit exclusivement réservée à « la correction d'un défaut génétique spécifique conduisant à une pathologie grave », c'est-à-dire aux « maladies résultant d'une anomalie concernant un seul gène (maladies monogéniques) ».

A l'époque où cet avis a été rendu, les essais de thérapie génique venaient de commencer et étaient surtout pratiqués *ex vivo*.

Un nouvel avis a été rendu par le comité le 22 juin 1993. Il considère désormais que « la thérapie génique somatique peut être définie comme **l'utilisation de gènes en tant que médicaments** ».

Evoquant la restriction initiale des thérapies géniques aux techniques *ex vivo*, il prend désormais en considération le fait que « de nombreuses maladies ne pourraient être traitées par une telle approche d'autogreffe de

cellules génétiquement modifiées *ex vivo*, car les cellules à atteindre dans ces cas sont disséminées dans tout le corps, ne peuvent être prélevées et (ou) cultivées. Seul l'apport du gène thérapeutique directement dans l'organisme (*in vivo*) serait alors possible, utilisant des vecteurs viraux ou inertes ».

Le comité souhaite désormais que le champ de la thérapie génique soit réservé aux « malades atteints d'une affection sans traitement efficace disponible et de pronostic suffisamment grave pour justifier les risques potentiels encourus de par l'application d'un traitement encore largement expérimental ». Ce faisant, il élargit ainsi considérablement le champ d'investigation des essais, qu'il avait en 1990 restreint aux seules maladies monogéniques.

## **2. La France est bien placée dans la recherche internationale**

Les recherches sur les thérapies génique et cellulaire sont déjà bien engagées dans le monde et, en particulier, en France.

L'étude Pharmaproject montre que dans l'industrie pharmaceutique mondiale, la thérapie génique arrive en 20ème place dans les domaines thérapeutiques visés par les projets de recherche. Avec 122 projets en 1995, elle gagne 20 places en une seule année (la thérapie génique était 40ème en 1994), le nombre de projets ayant augmenté de près de 50 % en un an.

Grâce notamment à l'effort exceptionnel accompli par des associations de malades qui ont fait appel à la générosité publique et à la qualité des chercheurs français intervenant sur le déchiffrement du génome humain, le travail des chercheurs en thérapie génique a été vivement encouragé.

D'après le rapport élaboré par MM. Cano et Fisher, une cinquantaine de laboratoires -qu'ils appartiennent aux organismes de recherche publique ou qu'ils exercent dans des établissements de santé- et deux industriels -Rhône Poulenc Rorer et Transgène- sont particulièrement impliqués dans cette recherche. Elle est très active en vectorologie.

De nombreux essais cliniques sont en préparation ou déjà en cours : le même rapport indique que 15 dossiers ont été adressés aux commissions de génie génétique et de génie biomoléculaire ont déjà reçu un avis favorable.

Les essais en cours concernent un nombre de malades très faibles, entre 1 et 10 malades par projet.

Ces projets portent notamment sur le déficit en adénosine-désaminase, sur le cancer broncho-pulmonaire, le mélanome malin et la mucoviscidose.

Leur nombre comme leur qualité placent la France en bonne position au niveau mondial.

Ainsi que l'observe justement M. le Professeur Dominique Maraninchi, la recherche en thérapie cellulaire, très développée dans notre pays, a également un effet d'entraînement sur la recherche en thérapie génique qui utilise de nombreuses techniques de thérapie cellulaire.

### **3. Les politiques publiques ont pourtant été bien tardives et le tissu industriel dans le domaine des biotechnologies n'est pas encore prêt**

Les pouvoirs publics ne se sont mobilisés que récemment afin de favoriser la recherche, et notre pays ne connaît pas le foisonnement de sociétés de capital risque associant la recherche académique et l'industrie telles qu'on les observe aux Etats Unis;

Ce n'est que l'année dernière qu'un plan intitulé « génome et santé » est venu encadrer l'action des pouvoirs publics en matière de thérapie génique.

Sous le pilotage du ministère de la recherche, et associant le ministère de la santé et des organisations caritatives (Association Française contre les Myopathies, Association Française de Lutte contre les Myopathies, Ligue nationale contre le cancer), ce plan a pour ambition de structurer la recherche en thérapie génique grâce à un appel d'offres doté de 35 millions de francs. Il vise également à développer un programme hospitalier de recherche clinique qui recevra 300 millions de francs.

L'appel d'offre de thérapie génique devait prendre en considération les projets ayant pour objectif:

- la production, dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire et des bonnes pratiques de fabrication, de vecteurs de transfert de gènes;

- l'amélioration des procédés de purification et de manipulation *ex vivo* des cellules cibles;

- le développement pré-clinique de stratégies de thérapie génique, en particulier d'essais sur de gros animaux;

- l'organisation de centres réunissant les compétences nécessaires à la mise en place d'essais cliniques, sur la base de projets scientifiques.

Dix centres associant des recherches fondamentales, précliniques et cliniques ont ainsi été sélectionnés.

La faiblesse, longtemps constatée, des politiques publiques, a contrasté avec le dynamisme des organisations caritatives. Selon le ministère de la recherche, sur 150 millions de francs consacrés annuellement à la thérapie génique, 60 millions proviennent de ces associations. Ce sont elles qui ont pallié l'insuffisance des crédits publics en la matière. Elles ont contribué à orienter la recherche médicale française vers la thérapie génique.

La Commission des affaires sociales ne peut qu'encourager le gouvernement à poursuivre une politique active de structuration du réseau de recherches français.

Elle l'incite également à agir au niveau européen afin que les médicaments orphelins puissent enfin être dotés d'un statut incitatif. En effet, ces médicaments, destinés à soigner des maladies rares, ne peuvent être directement rentables. Il faut donc que les pouvoirs publics interviennent, sous peine de voir méconnu le principe d'égal accès aux soins.

Or, à la différence des Etats-Unis, où un Orphan Drug Act a été adopté afin de favoriser leur développement, l'Europe ne s'est pas encore dotée d'un tel statut.

Les effets négatifs de la faiblesse des politiques publiques se conjuguent en France avec l'insuffisance du développement des sociétés de biotechnologies. En 1995, dans un rapport commandé par le Premier ministre au Pr Dubernard, on pouvait lire le constat suivant:

*La France est confrontée à une situation paradoxale: « les découvertes fondamentales de la biologie moléculaire et de la génétique ont, pour beaucoup d'entre elles, trouvé leur origine dans les laboratoires européens ou français, confirmant la compétitivité de nos recherches. Par contre, les développements industriels de première génération de produits biologiques ont été principalement le fait de sociétés spécialisées en biotechnologie américaines. »*

Il ne faut pas pour autant avoir une vision idyllique de la situation outre-atlantique. L'enthousiasme des investisseurs constaté au début des années 90 s'est beaucoup calmé, et même effondré en 1993 et 1994. Ceux-ci semblent désormais orienter prioritairement leurs investissements vers des sociétés qui ont déjà obtenu des résultats tangibles et délaisser les autres.

Il manque toutefois, dans notre pays ces petites sociétés qui favorisent les synergies entre le monde académique et l'industrie. Il manque aussi un réel investissement industriel, à l'exception notable, bien entendu, de Rhône-Poulenc Rorer et de Transgène.

## **II. LA FRANCE RISQUE DE PERDRE SA PLACE : LA LEGISLATION EST CONFUSE ET LACUNAIRE ET ELLE NE GARANTIT PAS LA SECURITE SANITAIRE**

### ***A. LES CHERCHEURS DOIVENT AFFRONTER UN VÉRITABLE « PARCOURS DU COMBATTANT », SANS QUE LES PATIENTS ET LA SOCIÉTÉ SOIENT PROTÉGÉS CONTRE LES RISQUES SANITAIRES***

#### **1. Les enjeux de la réglementation des essais : le développement des thérapies génique et cellulaire**

La réglementation des essais de thérapies génique et cellulaire est très importante pour les chercheurs, pour les malades, pour les comités consultatifs de protection des personnes et pour la société toute entière. Elle conditionne le développement de ces thérapies.

##### *a) Pour les chercheurs*

Pour les chercheurs qui mettent en oeuvre ces essais, la réglementation détermine à la fois :

- les lieux de recherche;
- les investigateurs habilités à entreprendre les recherches;
- les modalités de réalisation des essais;
- le temps passé à se soumettre à des procédures administratives et, le cas échéant, le temps perdu par rapport à des chercheurs « concurrents » dans d'autres pays.

Dans la mesure où les thérapies génique et cellulaire se situent encore, pour l'essentiel, au stade expérimental, la réglementation des essais est déterminante pour leur développement.

En effet, les chercheurs ont besoin d'un cadre juridique simple, lisible et sûr, quel que soit l'organisme ou établissement au sein duquel ils exercent leur activité.

Lorsqu'il s'agit d'un laboratoire pharmaceutique de dimension internationale, il est clair que les décisions de localisation des recherches et des essais sont influencées par la qualité ou l'absence de qualité du cadre juridique.

*b) Pour les malades et au regard de la protection des personnes*

Pour les malades, l'introduction des thérapies génique et cellulaire dans le champ des thérapeutiques disponibles représente un fabuleux espoir.

En effet, ces thérapies s'adressent pour l'instant à des maladies génétiques ou acquises dont le pronostic est grave ou fatal et pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique efficace. Il est fait référence ici, non seulement à des maladies génétiques très graves dont sont souvent victimes des enfants, mais aussi au cancer. Comment en outre ne pas espérer que la thérapie génique puisse, un jour, guérir le SIDA ?

Pour les patients victimes de ces maladies, la réglementation des essais conditionne :

- l'accès aux essais ;
- le degré de risque encouru ;
- les conditions d'information du malade et les modalités d'expression du consentement ;
- l'existence ou non d'un suivi médical.

Les essais de thérapie génique et de thérapie cellulaire constituent des « essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ». Ils entrent donc pleinement dans le champ de compétence des comités consultatifs de protection des personnes et sont soumis aux dispositions du Livre II *bis* du code de la santé publique.

Ces essais présentent des caractéristiques particulières qui constituent des enjeux importants pour le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes.

Les principales caractéristiques de ces essais ont trait :

- à leur grande technicité ;
- aux risques encourus, non seulement par le malade mais aussi par le personnel soignant et par l'environnement ;
- au fait qu'ils s'adressent principalement à des patients atteints d'une maladie au pronostic grave ou fatal.

• **Première spécificité : la grande technicité des essais.**

Lorsqu'à été conçu le Livre II *bis* du code de la santé publique, ses auteurs ont absolument souhaité que les comités fussent non spécialisés. Il ne fallait, ni que les comités soient composés majoritairement de médecins, ni qu'ils soient spécialisés dans telle ou telle discipline.

Cette non-spécialisation est, non seulement une garantie d'indépendance des avis rendus par les comités, mais constitue en outre une très grande richesse qui est un gage de qualité.

Lorsque, par la loi du 25 juillet 1994, quelques corrections ont été apportées au dispositif législatif initial, ce choix de non-spécialisation a été confirmé.

Il ne doit pas être remis en cause, même pour des essais aussi techniques que les essais de thérapie génique ou de thérapie cellulaire.

Cependant, les membres des comités doivent se plier à leurs spécificités.

Ainsi, pour comprendre la finalité et la méthodologie de l'essai, il est nécessaire, non seulement d'acquérir un vocabulaire nouveau, mais aussi de faire preuve d'un grand sens d'adaptation intellectuelle pour se détacher des schémas traditionnels. Cet effort d'adaptation concerne tout le monde, y compris les médecins.

Les membres de comités qui ont été entendus par de la mission d'information et qui ont eu à connaître des protocoles de thérapie génique ont mis en évidence certaines méthodes de travail, qui ne sont pas toujours spécifiques à ce type d'essai, mais ont paru particulièrement appropriées :

- tout d'abord, ils ont insisté sur la nécessité d'une formation des membres des comités;

- ils ont ensuite indiqué qu'ils avaient soumis les protocoles à deux rapporteurs, l'un spécialisé dans la pathologie concernée et un non-médecin (en l'occurrence un juriste) ;

- ils ont enfin auditionné, pendant plusieurs heures, le chercheur qui souhaitait réaliser le protocole.

Dans la mesure où les comités doivent apprécier les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, leurs membres ont pris connaissance des avis des commissions scientifiques intervenus sur ces protocoles.

• **Deuxième spécificité : la gravité des risques encourus.**

Une seconde spécificité des recherches en thérapie génique ou en thérapie cellulaire est l'importance des risques encourus et la difficulté de les apprécier.

Ces risques sont graves et concernent le patient, le personnel soignant et l'environnement.

Ils sont, dans une certaine mesure, indéterminés, surtout à long terme : en l'absence de recul suffisant, les possibles effets pour les patients d'une thérapie génique utilisant, par exemple, des vecteurs viraux, à échéance de dix ou vingt ans ne sont pas encore connus. Cette gravité et cette indétermination du risque doivent inciter les comités, non seulement à une grande prudence, mais aussi à **utiliser la possibilité d'exigence d'un suivi qui leur a été offerte par la loi du 25 juillet 1994.**

L'article L. 209-12-1 nouveau du code de la santé publique dispose en effet que « le comité consultatif de protection des personnes peut émettre (...) un avis favorable à la réalisation d'une recherche sous réserve de la transmission d'informations complémentaires par l'investigateur pendant le déroulement de celle-ci ».

Le même article précise qu'« à la suite de cette transmission, le comité peut maintenir ou modifier son avis ».

**Il ne s'agit pas, pour les comités, de se substituer à l'autorité administrative dans les compétences qui sont les siennes pour suspendre ou interdire une recherche, mais de protéger la santé à venir des malades.**

La gravité des risques encourus pose également le problème de la sortie prématurée de l'essai.

L'article L. 209-9 précise en effet que l'investigateur a fait connaître au patient les risques prévisibles de la recherche, y compris si elle est arrêtée avant son terme. Il indique également que la personne qui se prête à une recherche biomédicale peut « retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ».

Que se passe-t-il eu égard aux possibles contaminations, si un malade entré dans un essai de thérapie génique décide subitement de retirer son consentement ? Il convient de dissocier deux éléments :

- la participation à la recherche,
- les risques de contamination.

Un patient qui décide de se retirer d'un essai de thérapie génique peut le faire. Il n'encourt aucune responsabilité vis-à-vis du promoteur ou de l'investigateur. L'arrêt de la recherche lui fait peut-être encourir personnellement certains risques, dont il aura été préalablement informé en vertu de l'article L. 209-9.

Ce patient peut toutefois être contaminant, et sa sortie d'un site confiné peut faire courir des risques aux autres.

Le fait que ce risque soit la conséquence de la participation à la recherche ne change rien quant à l'attitude que devront adopter les médecins : il s'agit d'un cas similaire à celui où un patient très contagieux décide de sortir de l'hôpital.

La spécificité des recherches en thérapie génique, on le voit, ne remet pas en cause le dispositif de l'article L. 209-9.

**• Troisième spécificité : les personnes qui se prêtent à des recherches en thérapie génique ou en thérapie cellulaire sont souvent gravement malades.**

En raison des pathologies concernées, des risques encourus, mais aussi des coûts et de la lourdeur de ces thérapies, les patients qui participent aux essais de thérapie génique ou cellulaire sont atteints d'une maladie qui affecte leur pronostic vital et pour laquelle il n'existe pas d'alternative thérapeutique efficace. Ces essais comportent donc des difficultés particulières en matière d'expression du consentement :

- soit parce que le malade est atteint d'une affection dont le pronostic est fatal;

- soit lorsque le malade est un enfant atteint d'une très grave maladie génétique. Les parents, qui souffrent déjà de savoir leur enfant condamné, doivent en outre donner leur accord pour qu'il soit inclu dans un protocole de thérapie génique ou de thérapie cellulaire.

Les modalités d'information du malade, ou de ses parents, revêtent ici une importance cruciale, et les comités doivent leur porter une attention très scrupuleuse.

*c) Pour la société*

Enfin, la réglementation des essais de thérapie génique et de thérapie cellulaire constitue un enjeu important pour la société elle-même, à plusieurs égards.

Tout d'abord, certains essais ne sont pas sans risque, que ce soit pour les personnels qui contribuent à leur réalisation ou pour l'environnement. Il convient donc que la société détermine les mesures de confinement nécessaires qui la protègent sans entraver inutilement le déroulement des essais.

Ensuite, les essais de thérapies génique et cellulaire constituent l'une des voies les plus prometteuses de la recherche sur le vivant. D'où l'importance d'une information de la société qui soit à la fois documentée et raisonnable. Il ne serait pas sain que ces essais, soit se déroulent sans une transparence suffisante, soit -et c'est là le plus grand risque- soient porteurs d'un espoir irraisonné qui laisserait peut-être la place à de grandes désillusions.

L'enjeu pour la société est grand : il ne faudrait pas, par exemple, que la réglementation des essais soit assouplie sous la pression médiatique et que l'on soit contraint d'y mettre un terme quelques années plus tard si des risques sanitaires surviennent ou si les résultats ne sont pas à la hauteur des espérances placées dans ces thérapies.

## **2. Un empilement de législations et de réglementations éparses défavorable aux chercheurs qui n'apporte pas de garanties sanitaires suffisantes**

### *a) Il n'existe pas de législation spécifique aux essais de thérapies génique ou cellulaire...*

Les essais de thérapies génique ou cellulaire sont, comme toutes les recherches biomédicales menées dans notre pays, soumises à un simple régime déclaratif, l'autorité administrative compétente ayant cependant, à tout moment, le pouvoir de suspendre ou d'interdire la recherche.

Il n'existe pas, à proprement parler, de législation ou de réglementation spécifique aux essais de thérapies génique ou cellulaire.

En effet, si la loi du 29 juillet 1994 a prévu des dispositions concernant le statut des produits de thérapies génique et cellulaire - dispositions qui, on le verra, sont très critiquables -, elle ne mentionne jamais les essais concernant ces produits.

Certes, l'article L.672-11 du code de la santé publique permet que certains produits de thérapies génique ou cellulaire puissent être considérés comme des médicaments

Dans ce cas, les essais concernant ces produits seront soumis à la législation et à la réglementation sur les essais de médicaments. Ils devront

respecter les bonnes pratiques de fabrication pour les produits soumis à essai et les bonnes pratiques cliniques dans le déroulement de l'essai.

**Mais, dans la mesure où cet article L. 672-11 n'indique pas quels produits seront des médicaments, l'application des bonnes pratiques de laboratoire, des bonnes pratiques cliniques et des bonnes pratiques de fabrication n'est, dans les faits, jamais obligatoire.**

**Ceci pose un véritable problème de sécurité sanitaire.**

S'il n'existe pas de législation spécifique aux essais et si ceux-ci ne sont pas soumis au respect des bonnes pratiques, des lois s'appliquent à certains aspects des essais de thérapies génique ou cellulaire, soit par exemple parce qu'ils utilisent des produits sanguins, soient parce qu'ils comportent l'utilisation de dispositifs médicaux, soient parce qu'ils entrent dans le champ d'application de la loi du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés.

**La législation qui s'applique, pour certains de leurs aspects, aux essais est foisonnante, mais lacunaire. Elle ne couvre, ni tous les produits de thérapies génique et cellulaire, ni l'ensemble du processus que constitue chaque essai, du prélèvement à l'administration en passant par la préparation des produits faisant l'objet de l'essai.**

• *Le champ des essais : le code civil*

En amont -et cela concerne uniquement les thérapies géniques-, l'article 16-4 du code civil, tel qu'il résulte de la loi du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain, dispose que :

« 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 ».

La rédaction de cet article vise à interdire toute atteinte délibérée à l'intégrité de l'espèce humaine tout en autorisant des recherches en thérapie génique germinale.

Elle ne vaudra que tant que n'auront pas été trouvées des thérapies géniques germinales efficaces.

En effet, si une telle découverte était réalisée, l'on voit mal comment et pourquoi la législation actuelle, n'autorisant que les recherches, pourrait être maintenue.

Une possible contradiction pourrait en outre surgir avec l'entrée en vigueur du projet de 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.

En effet, l'article 16 de ce projet prévoit qu' « une intervention sur le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, thérapeutiques ou diagnostiques et seulement si elle n'a pas pour but d'affecter la lignée germinale ».

Sa rédaction est beaucoup plus restrictive que celle de l'article 16-4 du code civil, dans la mesure où elle interdit même les recherches de thérapie germinale.

L'on comprend bien l'intention des auteurs de ce texte, légitimement effrayés par la perspective d'un « apprenti-sorcier » réalisant un fantasme de transformation de l'espèce.

Il est bien clair cependant que si, par exemple, des recherches aboutissaient à élaborer une thérapie génique germinale permettant de protéger l'espèce humaine contre le Sida, et si celle-ci était la seule disponible, la rédaction proposée pour l'article 16 du projet de convention européenne de bioéthique ne « tiendrait » pas longtemps.

•*Le livre II bis du code de la santé publique consacré aux recherches biomédicales*

Les enjeux que représentent ces essais pour les comités consultatifs de protection des personnes ont déjà été évoqués. Tous les essais de thérapies génique et cellulaire sont soumis aux dispositions du livre II *bis*, que les chercheurs doivent appliquer.

A noter toutefois que l'agrément des lieux de recherche prévu par l'article L. 209-18 ne s'applique pas pour l'instant aux essais de thérapie cellulaire et de thérapie génique dans la mesure où ils présentent toujours, en l'état actuel des recherches, un « bénéfice individuel direct » pour les personnes qui s'y soumettent.

•*La loi n° 92-654 modifiée du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés (dite : « loi OGM »)*

Cette loi s'applique seulement pour les essais qui mettent en oeuvre les organismes génétiquement modifiés.

Elle prévoit que :

- les installations dans lesquelles peuvent être utilisés à fins de recherche des organismes génétiquement modifiés doivent faire l'objet d'un agrément (article 6) de l'autorité administrative après avis de la commission de génie génétique. Cet agrément vaut une fois pour toutes, sauf modification notable des conditions d'utilisation. Il est subordonné « au respect de prescriptions techniques définissant notamment les mesures de confinement nécessaires »;

- la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés à des fins de recherche doit être autorisée par l'autorité administrative (article 11). Cette autorisation est accordée après avis de la commission du génie biomoléculaire. Elle ne vaut que pour l'opération ou le programme envisagé. Elle est subordonnée à l'examen des risques présentés par cette dissémination pour la santé publique.

•*La loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament*

La loi du 4 janvier 1993 s'applique à la collecte de cellules sanguines destinées à certaines thérapies cellulaires. Cette collecte, aux termes de l'article L. 666-2, ne peut être faite que par les établissements de transfusion sanguine agréés lorsqu'elle est réalisée en vue d'une utilisation thérapeutique. Cependant, l'article L. 666-8 dispose que « le sang et ses composants peuvent être utilisés dans le cadre d'une activité de recherche, qu'ils aient ou non été prélevés par des établissements de transfusion sanguine ». Il précise que, pour ces recherches, les principes de consentement, et de dépistage s'appliquent, de même que celui du prélèvement sur majeurs, sauf urgence thérapeutique pour les mineurs.

•*La législation sur les dispositifs médicaux*

Les dispositions du code de la santé publique concernant les dispositifs médicaux ont été modifiées par la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994.

L'article L. 665-4 dispose désormais que « les dispositifs médicaux ne peuvent être (...) utilisés dans le cadre d'investigations cliniques s'ils n'ont reçu, au préalable, un certificat attestant leurs performances ainsi que leur conformité à des exigences essentielles concernant la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et des tiers ».

Dans une question écrite au ministre chargé de la santé, nous lui avons cependant fait part de nos interrogations, voire nos inquiétudes, au sujet de l'entrée en vigueur du marquage CE (procédure communautaire

d'homologation qui sera applicable en France). En effet, selon l'importance du dispositif médical envisagé, cette procédure ne prévoit pas automatiquement des essais cliniques et les industriels ne sont invités à fournir un dossier dans lequel doivent figurer des essais que dans le cas des dispositifs implantables actifs.

*b) ...De multiples commissions ou groupes sont néanmoins chargés de la faire respecter...*

Outre les comités consultatifs de protection des personnes et les commissions instituées par la loi dite OGM qui examinent, pour les premiers, tous les essais et, pour les secondes, ceux qui utilisent des organismes génétiquement modifiés, de nombreux groupes ou commissions créés par voie réglementaire examinent également les protocoles d'essais de thérapies génique ou cellulaire. Il s'agit :

- du groupe de sécurité virale de l'Agence du médicament ;
- du groupe d'experts sur la sécurité microbiologique de la Direction générale de la santé ;
- du groupe d'experts pour les recherches biomédicales.

Si le groupe de sécurité virale de l'Agence du médicament est « ancien », les autres groupes d'experts ont à peine un an.

Ainsi, le groupe d'experts pour les recherches biomédicales a été créé par un arrêté du 28 avril 1994.

Placé auprès du ministre de la santé, il est notamment chargé d'examiner les lettres d'intention concernant des recherches biomédicales adressées, soit à la Direction générale de la santé, soit à la direction des hôpitaux, soit encore à l'Agence du médicament. Il propose également toute mesure utile, notamment des mesures d'information complémentaire ou des mesures de suspension ou d'interdiction desdites recherches.

Il comprend deux sous-groupes : un premier sous-groupe est compétent pour les recherches qui concernent les médicaments, alors qu'un second examine toutes les autres recherches.

Lorsqu'il apparaît, lors de l'examen d'un dossier par le groupe, qu'il existe des risques pathogènes éventuels liés à des virus ou à des agents transmissibles, la direction générale de la santé, la direction des hôpitaux ou l'Agence du médicament ou le président de l'un des deux sous-groupes saisissent le groupe de sécurité virale ou microbiologique.

Le groupe d'experts sur la sécurité microbiologique des dispositifs médicaux, produits et procédés utilisés à des fins médicales a été créé par un second arrêté du 28 avril 1994. Il est compétent pour tous ces dispositifs ou produits, à l'exception des médicaments.

Un arrêté du 9 mai 1995 a, en outre, créé auprès du directeur de l'Agence du médicament une commission de thérapie génique qui a été chargée de coordonner l'information des instances consultatives placées auprès de l'Agence. Elle prépare les avis du groupe d'experts sur la sécurité virale des médicaments et du groupe d'experts sur les recherches biomédicales concernant les médicaments, produits ou procédés de thérapie génique.

Toutes ces commissions sont ou seront appelées à intervenir sur des protocoles de thérapies génique et cellulaire.

Comme l'avait justement fait observer le rapport Cano-Fisher, cela fait beaucoup...

**Et l'on peut légitimement se demander si la création récente de la commission de thérapie génique de l'Agence du médicament, intervenue en réponse à cette critique, n'a pas contribué à en ajouter une nouvelle...**

Ce bref panorama de la législation et de la réglementation relative aux essais de thérapie génique et cellulaire montre à quel point elle est brouillonne et lacunaire.

Les dispositifs et les intervenants sont multiples, ce qui contrarie le développement d'essais dans notre pays.

En outre, ainsi que cela va être maintenant montré, la législation fixant le statut des produits de thérapies génique et cellulaire n'est pas meilleure .

#### ***B. LE STATUT JURIDIQUE DES PRODUITS DE THÉRAPIES GÉNIQUE ET CELLULAIRE EST INCOHÉRENT***

**Tant qu'un statut convenable n'aura pas été fixé pour ces produits, la France court le risque de perdre sa place dans ce qui constituera peut-être la révolution thérapeutique de demain.**

Elle risque, une fois de plus, d'être en avance pour les premiers essais mais de prendre beaucoup de retard lorsqu'il s'agira véritablement de fabriquer les produits.

**C'est en effet aujourd'hui que se prennent les décisions de localisation des sites et des équipes nécessaires à la préparation des produits de thérapies génique et cellulaire.**

C'est un euphémisme de dire que, tant les risques sanitaires encourus que l'inadaptation et la complexité de la législation nationale n'incitent donc pas les opérateurs à demeurer en France...

### **1. Les régimes juridiques actuellement applicables présentent de graves carences**

Les régimes juridiques des produits de thérapies génique et cellulaire présentent de nombreuses carences, qui traduisent les hésitations, les contradictions puis les remords du législateur.

#### *a) Première carence : la complexité.*

Il existe actuellement, non pas un, mais trois régimes juridiques applicables aux thérapies génique et cellulaire.

Dans le droit en vigueur, les régimes juridiques applicables aux thérapies génique et cellulaire sont fixés, puisqu'il y en a plusieurs, par les articles L. 672-11 et L. 666-8 du code de la santé publique tels qu'ils ont été respectivement adopté ou modifié par 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.

L'article L.672-11 dispose ainsi que:

« Le prélèvement, le traitement, la transformation, la manipulation et la distribution des produits cellulaires destinés à la mise en oeuvre de greffes, d'immunothérapie, de thérapie cellulaire somatique ou de thérapie génique somatique sont régis par les dispositions du titre Ier du présent livre dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat.

« Lorsque ces produits cellulaires constituent des médicaments, ces activités sont régies par les dispositions du livre V.

« Lorsqu'ils ne constituent pas des médicaments, leur prélèvement, leur transformation, leur conservation et leur distribution sont réalisés par des établissements ou organismes remplissant des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat et autorisés par l'autorité administrative compétente.

« Les décrets en Conseil d'Etat visés aux articles L.666-8 (4°), L.672-10<sup>1</sup> et au présent article garantissent l'unité du régime juridique applicable au prélèvement, à la transformation, à la manipulation et à la distribution des produits cellulaires destinés à la mise en oeuvre de greffes, d'immunothérapie, de thérapie cellulaire somatique ou de thérapie génique somatique ».

Tel qu'il a été modifié par la loi du 29 juillet 1994, l'article L. 666-8 du code de la santé publique dispose désormais que peuvent être préparées, à partir du sang humain, « des préparations cellulaires réalisées, à partir du prélèvement de cellules souches hématopoïétiques et de cellules somatiques mononuclées, par des établissements ou organismes remplissant des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat et autorisés par le ministre chargé de la santé, sur proposition de l'Agence française du sang lorsque la demande est présentée par un établissement de transfusion sanguine. »

*b) Deuxième carence : l'insuffisance*

A la complexité s'ajoute l'insuffisance.

L'article L. 672-11, qui distingue les deux premiers régimes juridiques, indique que « lorsque ces produits constituent des médicaments, ils sont soumis aux dispositions du livre V », ce qui revient à dire que : lorsque ces produits sont des médicaments, ils sont soumis au droit du médicament...

Cette disposition tautologique ne dit malheureusement pas quand ces produits sont des médicaments.

L'on peut en déduire facilement qu'elle est inapplicable.

Si l'on voulait considérer qu'elle a pourtant un sens, il faut la traduire comme: « lorsque ces produits correspondent à la définition du médicament, ils sont soumis au droit du médicament ».

Il faut alors de se reporter à l'article L. 511 du code de la santé publique qui indique que l'on entend par médicament.

Cet article définit le médicament comme :

- les substances ou compositions présentées comme possédant des propriétés curatives à l'égard des maladies humaines;
- les produits pouvant être administrés à l'homme en vue d'établir un diagnostic ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions organiques.

---

<sup>1</sup> L'article L. 672-10 fixe le régime juridique des produits cellulaires qui ne sont pas destinés à mettre en oeuvre des thérapies cellulaire ou génique...

Et l'on est malheureusement en droit de se demander, au vu de cette définition, quels produits de thérapie génique ou cellulaire ne sont pas des médicaments et seront soumis au deuxième régime juridique.

Et l'on ne comprend pas non plus pourquoi, même si l'on avait répondu à cette dernière question, l'origine ou la nature des cellules utilisées (cellules hématopoïétiques ou mononuclées, par exemple) pourrait justifier l'existence d'un troisième régime juridique.

L'article L. 511, en effet, définit les médicaments d'abord par leur propriétés. Et l'on ne conçoit pas, au vu de ses dispositions, pourquoi deux thérapies géniques ou cellulaires qui auraient les mêmes propriétés bénéficieraient de deux régimes juridiques différents au motif que les cellules qui en sont le support ont été prélevées dans deux parties différentes du corps humain.

*c) Troisième carence : la sécurité sanitaire n'est pas garantie*

Les articles L. 672-11 et L. 666-8 qui fixent les règles applicables aux produits de thérapies géniques et cellulaire ne garantissent pas la sécurité sanitaire.

***En premier lieu, le champ d'application de ces articles n'est pas clair et il est incomplet.***

**• La définition actuelle n'est pas claire.**

En effet, les termes de « thérapie cellulaire » et de « thérapie génique » ne sont pas précisés par la loi.

En outre, elle distingue « greffes cellulaires » et « thérapie cellulaire », ce qui semble bien mystérieux et en tous les cas, inexplicable.

**• Elle est de surcroît très incomplète.**

Ainsi, elle ne couvre pas tout le champ des thérapies géniques, en ne retenant que celles qui sont réalisées à partir de « produits cellulaires ». Elle concerne donc uniquement la thérapie génique *ex vivo*, laissant sans cadre juridique l'ensemble de la thérapie génique *in vivo* qui ne fait pas appel à des préparations cellulaires et dont on peut penser qu'il constitue l'avenir des thérapies géniques.

Faudrait-il donc instituer un quatrième régime juridique pour les thérapies géniques *in vivo* ?...

Cette définition ne couvre pas non plus toutes les méthodes pouvant être utilisées dans le cadre des thérapies géniques: ainsi, les organoïdes ou les éléments génétiquement modifiés de certains dispositifs médicaux ne sont pas concernés par l'article L. 672-11 du code de la santé publique.

*En deuxième lieu, si les articles fixant le statut juridique des produits de thérapie génique et cellulaire prévoient que des autorisations ministérielles seront nécessaires pour la fabrication des produits, ils ne prévoient pas :*

- **d'autorisation de protocoles d'essais cliniques.** Or, on le sait, ces thérapies en sont à l'heure actuelle dans une très large mesure à un stade expérimental et les essais de thérapie génique et cellulaire présentent des risques spécifiques, beaucoup plus importants que ceux des essais de médicaments « classiques »;

- **d'autorité chargée d'inspecter les établissements ayant obtenu une autorisation de préparer ces produits;**

- de précautions particulières pour le **prélèvement des cellules** destinées à la mise en oeuvre des thérapies génique et cellulaire considérées comme des médicaments (le livre V du code de la santé publique auxquels sont théoriquement soumis ces produits, ne prévoit rien pour les prélèvements des cellules...);

- **de précautions particulières pour l'administration des produits de thérapie génique in vivo**, qui ne bénéficie d'aucun cadre juridique;

- **d'autorité responsable du bon déroulement**, du point de vue sanitaire, de **l'ensemble de la chaîne thérapeutique** constituée par chacune des thérapies génique et cellulaire.

*En troisième lieu, dans la mesure où le régime juridique du médicament, prévu comme possible pour certains produits, est dans les faits inapplicable tant que l'on n'aura pas dit quels produits sont des médicaments, le respect des bonnes pratiques de fabrication n'est pas, dans les faits, obligatoire.*

*Dans un domaine comme celui de la santé, le risque zéro ne peut jamais être atteint. Mais il serait opportun que la législation ne soit pas, en elle-même, un facteur de risque.*

*d) Quatrième carence : l'incohérence*

La séparation entre les trois régimes juridiques des produits de thérapies génique et cellulaire obéit à des critères hétérogènes. A la complexité, à l'insuffisance et au risque sanitaire s'ajoute donc l'incohérence.

Ainsi, les deux premiers régimes juridiques, définis par l'article L. 672-11, se distinguent par le rattachement ou le non rattachement des produits de thérapie génique ou cellulaire au régime du médicament.

Or, le troisième, défini par l'article L. 666-8, est fondé, non pas comme les deux précédents, par leur position par rapport à un régime juridique, mais par la nature des cellules traitées.

On a donc la situation suivante:

Si des produits de thérapies génique ou cellulaire sont préparés à partir de cellules souches hématopoïétiques ou de cellules souches mononuclées, ils relèvent du troisième régime qui l'emporte, on peut le penser, sur les deux précédents. Il n'est donc pas utile, dans ce cas, de se demander si ces produits sont ou ne sont pas des médicaments.

Si ces produits ne sont pas préparés à partir de telles cellules, il faut alors savoir s'ils relèvent ou non du médicament et appliquer, alors le premier ou le deuxième régime juridique.

**2. Elles sont la conséquence des hésitations et des remords du législateur sur un sujet neuf et technique**

Les dispositions de la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 concernant les thérapies génique et cellulaire ne figuraient pas dans le projet de loi tel qu'il avait été soumis à l'examen du Parlement par le Gouvernement.

C'est donc tout à l'honneur du Parlement de s'être saisi du sujet, bien qu'il soit très neuf et très technique.

Les conclusions du rapport rédigé par MM. les Pr. Cano et Fisher sur la thérapie génique n'étaient pas connues. Le ministre de la santé n'avait pas encore non plus demandé à M. le Pr. Maraninchi de rédiger un rapport sur la thérapie cellulaire.

Le Parlement travaillait donc sans proposition d'experts, sur un sujet dont les enjeux sont difficiles à maîtriser.

S'il a souhaité traiter ce sujet, c'est bien parce qu'il a vite compris que, bien que ces thérapies sont très nouvelles et, dans l'immense majorité des

cas, au stade expérimental, les questions de sécurité sanitaire posées dès la phase des essais méritaient de faire l'objet d'une législation.

Parallèlement, soucieux de légiférer sur certaines thérapies cellulaires présentant des enjeux sanitaires graves et immédiats, le gouvernement a présenté au Parlement un amendement concernant exclusivement les préparations cellulaires réalisées à partir de cellules souches hématopoïétiques ou de cellules souches mononuclées.

Cet amendement prévoyait que leur fabrication ne pouvait être réalisée que par des organismes ou établissements agréés par le ministre de la santé, sur proposition de l'Agence française du sang lorsque la demande est présentée par un établissement de transfusion sanguine.

Le Sénat, soucieux de couvrir l'ensemble du champ des thérapies génique et cellulaire, a cependant proposé un article régissant l'ensemble des produits destinés à la mise en oeuvre des thérapies génique et cellulaire en les plaçant sous le régime du médicament.

Cette proposition n'a pas été acceptée par l'Assemblée qui estimait que l'on ne pouvait agir ainsi pour des thérapies qui ne concernent souvent qu'un seul malade.

Le texte adopté (art. L. 672-11), proposé par les députés en commission mixte paritaire, tient compte des aspirations du Sénat sans les satisfaire, puisqu'il donne naissance à deux nouveaux régimes juridiques sans dire quand les produits de thérapie génique ou cellulaire sont des médicaments...et qu'il maintient un troisième régime.

Conscient tout de même de la bizarrerie juridique qu'il s'apprêtait à adopter et de l'empilement de régimes qu'il allait instituer, la commission mixte paritaire a eu des remords.

Ils se traduisent par le dernier alinéa de l'article L. 672-11 qui confie au pouvoir réglementaire le soin d'unifier les trois régimes juridiques nouvellement créés, mission que celui-ci ne peut évidemment accomplir tant elle est contradictoire avec l'esprit comme la lettre de la loi.

### **III. LES OBJECTIFS DE LA PROPOSITION DE LOI : FAVORISER LE DÉVELOPPEMENT DES THÉRAPIES GÉNIQUE ET CELLULAIRE ET GARANTIR LEUR SÉCURITÉ SANITAIRE**

La proposition de loi que la Commission des Affaires sociales entend soumettre à l'approbation du Parlement poursuit un double objectif : fournir des règles du jeu et favoriser le développement des thérapies génique et cellulaire en garantissant leur sécurité sanitaire.

#### ***A. IL EST NÉCESSAIRE DE FOURNIR DES RÈGLES DU JEU***

La législation applicable aux thérapies génique et cellulaire est à la fois brouillonne et lacunaire : autant dire qu'il n'existe pas de cadre juridique d'ensemble applicable au processus des thérapies génique et cellulaire.

Il faut des règles car les chercheurs, l'industrie, les administrations sont en attente.

##### **1. Les chercheurs**

Les chercheurs qui ont été rencontrés ou auditionnés par la mission, qu'ils appartiennent à l'hôpital, à l'université ou à l'industrie, sont très soucieux que soit défini, très prochainement, un cadre juridique pour leurs activités.

Ils veulent légitimement savoir ce qu'ils peuvent faire ou ne pas faire et comment ils peuvent le faire. Ils ont besoin que soit apportée une réponse au problème posé par l'absence de statut de ces thérapies.

Doivent-ils, peuvent-ils, dans leurs recherches, dans les essais faits sur des malades, prendre les mêmes précautions que si l'on avait affaire à des médicaments, ou peuvent-ils se contenter de moins de garanties ? Ou bien doivent-ils mettre en oeuvre des garanties d'une autre nature ?

Les chercheurs sont tellement en attente d'une législation que certains, et pas les moins reconnus par la communauté scientifique, disent même que **la qualité de la réponse qui sera donnée par le législateur est moins importante que l'existence d'une réponse...**

Il importe peu, disent-ils, que le cadre juridique qui sera établi soit bon ou mauvais, pourvu que ce cadre existe.

De telles déclarations montrent à quel point les chercheurs sont en attente.

Ils ne sont pas les seuls : l'industrie est également dans l'expectative.

## **2. L'industrie**

Alors que le développement de la thérapie génique peut entraîner une révolution des thérapeutiques dans un avenir assez proche, les industriels hésitent à investir, et les banquiers à leur prêter de l'argent pour financer leurs recherches. Quels lieux de fabrication? Quel statut pour d'éventuels produits? Quelles modalités d'administration ?

Toutes leurs questions, à ce jour, demeurent sans réponse.

## **3. Les administrations**

Le législateur n'ayant pas indiqué les circonstances qui font qu'une thérapie génique ou cellulaire est un médicament, l'administration ne sait pas dans quels cas elle doit appliquer le droit du médicament.

En outre, le législateur ayant prévu que l'Etablissement français des greffes élabore les bonnes pratiques de transformation de l'ensemble des parties et produits du corps humain, celui-ci est nécessairement tenté de se sentir concerné par l'ensemble des thérapies cellulaires et des thérapies géniques ex vivo.

Ceci serait bel et bon si l'Agence française du sang ne s'était vue également confier par le même législateur une mission concernant les préparations réalisées à partir du prélèvement de cellules souches hématopoïétiques et de cellules somatiques mononuclées, et si l'Agence du médicament ne souhaitait pas accomplir une mission importante pour toutes les thérapies géniques et cellulaires qui relèvent du droit du médicament.

Comment ne pas comprendre dans un tel contexte l'embarras de la Direction générale de la santé qui a vocation à préparer tous les textes réglementaires concernant les thérapies génique et cellulaire et notamment ceux qui concernent celles de ces thérapies qui ne relèveraient, ni de l'Etablissement français des greffes, ni de l'Agence du sang, ni de l'Agence du médicament ?

La sécurité sanitaire permet-elle d'attendre ?

Il est des circonstances où il appartient au législateur de prendre ses responsabilités et de poser des règles simples, stables et sûres.

***B. IL EST POSSIBLE DE FAVORISER LE DÉVELOPPEMENT DES THÉRAPIES GÉNIQUE ET CELLULAIRE EN GARANTISSANT LEUR SÉCURITÉ SANITAIRE***

La législation qu'il convient de définir doit, à la fois, favoriser le développement des thérapies génique et cellulaire et garantir leur sécurité sanitaire.

Ces deux objectifs ne sont nullement contradictoires, bien au contraire, et ceci pour trois raisons, et à trois conditions.

**1. Trois raisons**

**Première raison, la protection des personnes**, que ce soit au stade de la recherche ou dans une relation diagnostique ou thérapeutique, ne constitue pas un obstacle à cette recherche ou à cette relation diagnostique ou thérapeutique, mais **contribue** au contraire à **renforcer sa crédibilité**.

Le débat sur la proposition de loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales a permis d'établir ce constat avec certitude.

Certains avaient pourtant critiqué cette proposition de loi, faisant valoir que des règles protectrices nouvelles décourageraient l'industrie pharmaceutique et qu'elle aurait pour conséquence une délocalisation des recherches biomédicales, voire de l'industrie pharmaceutique elle-même.

Non seulement les délocalisations annoncées n'ont pas eu lieu, mais, d'une part, l'application des règles protectrices a contribué à renforcer la crédibilité des recherches et, d'autre part, de nombreux pays ont suivi la France dans l'édition de règles protectrices.

Si développement des thérapies génique et cellulaire et sécurité sanitaire ne sont pas contradictoires, c'est pour une deuxième raison, qui tient aux spécificités de ces thérapies.

**Deuxième raison**, donc, à la différence du médicament « classique », les **thérapies géniques s'analysent plus comme un processus que comme un produit**.

Un processus, cela veut dire un ensemble d'opérations successives, jusqu'au lit du malade, opérations qui ne se déroulent pas nécessairement en un même lieu et qui ne sont pas le plus souvent réalisées par les mêmes personnes ou même par des personnes de même spécialité.

Ces thérapies ne peuvent donc valablement se développer que si, pour chaque étape du processus, l'on peut être sûr que les étapes précédentes ont été réalisées dans le respect de règles garantissant la sécurité sanitaire.

Comment, en effet, un chercheur pourrait-il promouvoir un essai et demander à un patient de s'y soumettre s'il n'était pas sûr de la manière dont auraient été préparés les lots cliniques ?

Une **troisième raison** rend complémentaires le souci de favoriser le développement des thérapies génique et cellulaire et celui de garantir leur sécurité sanitaire.

Elle tient au **statut des recherches concernant ces thérapies, tant dans l'opinion politique qu'au sein du monde scientifique.**

Les thérapies génique et cellulaire représentent un immense espoir pour de nombreux patients atteints de maladies au pronostic grave ou fatal.

Si la sécurité sanitaire doit être garantie pour toute recherche visant à découvrir de nouvelles thérapeutiques, l'absence de référence constante à un principe de précaution revêtirait, dans le cas de ces maladies, une signification particulière.

Ce n'est pas en effet parce qu'une recherche est réalisée sur un seul patient, ou sur un petit nombre de patients atteints d'une maladie très grave que l'on peut s'affranchir du respect de règles sanitaires strictes.

En outre, il ne serait pas bon que les thérapies génique et cellulaire courent le risque de perdre une partie de leur crédibilité en négligeant de se référer aux bonnes pratiques.

Il apparaît ainsi qu'une législation garantissant la sécurité sanitaire est bien de nature à favoriser le développement de thérapies génique et cellulaire, à trois conditions cependant, qui doivent être maintenant examinées.

## 2. Trois conditions

Les chercheurs ou les industriels, comme toutes les personnes qui « entreprennent », se plaignent fréquemment de la réglementation, qui induit trop souvent perte de temps, procédures administratives et lourdeurs inutiles.

Il n'entre à l'évidence pas dans les intentions de la mission d'entraîner de tels effets, ni de susciter de telles réactions.

Afin que la législation des thérapies génique et cellulaire favorise à la fois leur développement et la sécurité sanitaire, elle doit impérativement répondre à trois conditions.

**Il faut que cette législation soit simple, sûre et qu'elle institue des procédures légères.**

**Une législation simple**, tout d'abord.

Cette législation doit définir un cadre unique qui prenne en considération les exigences communes de sécurité sanitaire concernant ces thérapies.

Des régimes juridiques distincts ont évidemment été proposés.

On pourrait, par exemple, séparer les procédures *ex vivo* des procédures *in vivo*.

On aurait donc, d'une part, un ensemble constitué par la thérapie cellulaire et la thérapie génique *ex vivo* et, d'autre part, la thérapie génique *in vivo*. Un tel dispositif ne peut être retenu, de nombreux points communs existant entre les thérapies génique *in vivo* et *ex vivo*, par exemple.

On pourrait aussi **adapter la législation aux structures administratives** actuelles et considérer ainsi que les thérapies (qu'elles soient cellulaire ou génique) réalisés à partir de cellules sanguines relèvent de l'Agence du sang et que celles qui sont mises en oeuvre avec des cellules souches prélevées dans la moëlle relèvent de l'Établissement français des greffes.

Une telle solution, qui s'apparente largement à la situation existante, est à la fois complexe, source de divergences, d'incohérences et de vides juridiques ou administratifs. C'est la pire des solutions.

L'on pourrait enfin séparer la **thérapie génique** de la **thérapie cellulaire**.

Les partisans de cette thèse font valoir que, le plus souvent et en l'état des pratiques actuelles, les thérapies cellulaires sont « autologues » : elles consistent à prélever des cellules sur un patient, à transformer ces cellules et à les lui réadministrer.

Ils suggèrent ainsi que le statut du produit peut être fonction du nombre de bénéficiaires potentiels et proposent d'ailleurs que des thérapies cellulaires consistant en l'injection à plusieurs patients de lots de cellules préparés à partir d'un prélèvement soient placées sous le régime juridique applicable au médicament.

Cet argument suscite deux objections, qui doivent être retenues.

**En premier lieu, des médicaments peuvent être préparés pour une seule personne.**

Ainsi, l'article L. 601-2 du code de la santé publique dispense d'autorisation de mise sur le marché des médicaments destinés à des patients atteints de maladies rares, dès lors qu'il n'existe pas de médicament autorisé susceptible de s'y substituer.

De même, l'article L. 513 du code de la santé publique prévoit que la préparation et la délivrance des vaccins, sérums et allergènes, « lorsqu'ils sont préparés pour un seul individu », peuvent être effectuées par toute personne ayant obtenu une autorisation.

En fait, l'idée selon laquelle un médicament est nécessairement une préparation vendue au plus grand nombre, dans des boîtes, en pharmacie, procède d'une confusion entre médicament et spécialité pharmaceutique.

Un médicament, dit l'article L. 511 du code de la santé publique, est une « **substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales** », ou bien un « **produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques** ».

Les « spécialités pharmaceutiques » comme tous les autres médicaments fabriqués industriellement, que vise l'article L. 601 pour les soumettre à autorisation de mise sur le marché, constituent une catégorie particulière de médicaments.

Il faut donc distinguer médicament et spécialité pharmaceutique, et garder à l'esprit le fait qu'un médicament peut être préparé pour une seule personne. Dans ce cas, ce médicament n'est pas soumis à autorisation de mise sur le marché.

**En second lieu, on ne peut accepter que les règles de sécurité sanitaire concernant des thérapies cellulaires diffèrent quant à leur niveau d'exigence ou leur contenu, selon qu'elles s'adressent à un seul patient ou à plusieurs.**

En conséquence, il n'est pas concevable de définir des statuts juridiques distincts pour les thérapies géniques et les thérapies cellulaires.

Deuxième condition pour qu'une législation garantisse à la fois la sécurité sanitaire et le développement des thérapies génique et cellulaire : il doit s'agir d'une **législation sûre**, qui apporte un maximum de garanties à chaque stade du processus qu'elles mettent en oeuvre : prélèvement et conservation (lorsque ces étapes sont nécessaires) essais cliniques, fabrication et administration.

Ces règles doivent être uniques, quel que soit le produit. Elles doivent être appliquées et vérifiées à chaque étape.

Elles existent d'ailleurs déjà et peuvent être utilement adaptées en fonction des spécificités de ces thérapies. Ce sont les bonnes pratiques cliniques et les bonnes pratiques de fabrication applicables au médicament.

Pour le prélèvement et la conservation, l'Etablissement français des greffes et l'Agence française du sang ont déjà été chargés de définir, chacune pour ce qui les concerne, des bonnes pratiques de prélèvement et de conservation des cellules, humaines « brutes ». Mais il faut les adapter pour le cas où le prélèvement vise à mettre en oeuvre des thérapies génique ou cellulaire.

Il faut désormais aussi créer des « bonnes pratiques d'administration », qui n'existent pas à l'heure actuelle.

La loi bioéthique a certes prévu des bonnes pratiques d'administration pour les « greffes de cellules », mais celles-ci ne couvrent pas tout le champ des thérapies génique et cellulaire.

La législation doit donc être complétée afin de définir un régime unique applicable à l'administration de l'ensemble des produits de thérapie génique et cellulaire.

Troisième condition posée pour qu'une législation garantissant la sécurité sanitaire favorise en même temps le développement des thérapies génique et cellulaire : elle doit **instituer des procédures légères**.

La législation actuelle concernant les essais de thérapies génique et cellulaire est extrêmement complexe et elle fait intervenir des commissions ou autorités très diverses.

Toutes les personnes auditionnées ont salué le travail accompli par ces commissions et souligné l'esprit de coopération qui les anime.

Mais la complexité des circuits doit être évitée dans toute la mesure du possible, car elle est génératrice de risques sanitaires.

**Une législation simple, sûre et instituant des procédures légères sera de nature à renforcer la crédibilité et la sécurité des recherches menées en France.**

**Dans un contexte de compétition internationale très vive, la France doit disposer d'une législation répondant à ces trois impératifs ; ceci incitera, non seulement les chercheurs français à y poursuivre leurs recherches, mais aussi les opérateurs internationaux à la considérer comme un lieu privilégié pour y mener des recherches de qualité.**

#### IV. LE DISPOSITIF DE LA PROPOSITION DE LOI

La proposition de loi est bâtie autour d'un schéma très **simple**.

Elle propose un **statut unique** pour l'ensemble des produits de thérapie génique et cellulaire. Ce régime juridique est celui du médicament, qui garantit mieux que tout autre la sécurité sanitaire grâce à l'application des bonnes pratiques cliniques et de fabrication.

Il sera **adapté**, cependant, en certains de ses aspects pour tenir compte des **spécificités** de ces thérapies et pour **éviter** que la réalisation des **essais** cliniques concernant des produits de thérapies génique et cellulaires ainsi que leur **fabrication** soient **réservés à l'industrie pharmaceutique**.

Elle propose aussi d'instituer une **autorité unique responsable** de l'ensemble de la **chaîne thérapeutique**, du stade des essais à celui de la fabrication et du prélèvement jusqu'au lit du malade,-à charge pour elle de consulter, le cas échéant, les commissions concernées ou de vérifier que les autorisations ministérielles nécessaires ont été obtenues.

Fait nouveau : elle institue une autorisation de protocoles d'essais. Afin que l'augmentation des contrôles et le renforcement de la sécurité sanitaire ne pénalisent pas les chercheurs, un **délai de réponse** est imposé à l'autorité administrative.

**Un régime juridique unique, un guichet unique, une seule autorité responsable, une autorisation de protocoles d'essais cliniques, des délais de réponse de l'administration : ces cinq éléments sont favorables aux chercheurs. Ils présentent également l'avantage de garantir la sécurité sanitaire, grâce à l'application des bonnes pratiques, et l'existence d'un système de responsabilité, de contrôle et d'évaluation simple et cohérent.**

***A. LA PROPOSITION DE LOI DÉFINIT LES PRODUITS DE THÉRAPIES GÉNÉRIQUE ET CELLULAIRE ET LES PLACE SOUS UN RÉGIME JURIDIQUE UNIQUE***

La section 1 de la proposition de loi, qui comprend les articles 1 et 2, a pour objet de définir les produits de thérapies génique et cellulaire et de leur conférer un régime juridique unique.

L'article premier insère la référence aux produits de thérapies génique et cellulaire dans l'article L. 511 du code de la santé publique qui fixe le champ d'application du droit du médicament.

L'article 2 en tire les conséquences dans la loi sur la sécurité transfusionnelle.

**1. Dans sa section 1, la proposition de loi définit les produits de thérapies génique et cellulaire**

Il est indispensable de définir les produits de thérapies génique et cellulaire.

En effet, l'article L. 672-11 en vigueur évoque seulement les « produits cellulaires destinés à la mise en oeuvre de greffes, d'immunothérapie, de thérapie cellulaire somatique ou de thérapie génique somatique ».

Cette définition est à la fois peu claire et incomplète. Elle donne naissance à de nombreuses incertitudes et à des vides juridiques porteurs de risques sanitaires.

La définition proposée par la proposition de loi est simple; elle couvre tout le champ des thérapies génique et cellulaire, et ne laisse donc aucun vide juridique.

Cette définition comporte deux aspects:

- la nature de ces produits;
- leur mode de fabrication.

Ainsi, les produits de thérapie cellulaire sont d'abord définis comme des préparations de cellules vivantes d'origine humaine ou animale.

Mais ce n'est pas tout : ces cellules doivent avoir subi un traitement visant à modifier leurs fonctions initiales.

Il faut donc distinguer les cellules « brutes » et celles qui vont subir un traitement, quelle qu'en soit la nature, à condition qu'il ait pour objet de modifier leurs fonctions initiales.

A la différence des produits de thérapie cellulaire, il n'a pas semblé opportun de mentionner dans la définition la composition des produits de thérapie génique.

En effet, la composition des produits de thérapie génique est très variable : elle peut ou non comprendre des produits cellulaires, elle peut ou non comprendre des vecteurs viraux, etc.

La définition des produits de thérapie génique repose donc uniquement sur leur fonction, leur action, qui est de transférer chez l'homme du matériel génétique.

Evoquer ce but est nécessaire à la définition de ces produits, car la thérapie génique consiste en effet en un transfert de matériel génétique dans un but diagnostique ou thérapeutique.

Evoquer ce but est suffisant pour que cette définition soit complète, car le transfert de matériel génétique ne peut être réalisé que dans le cadre d'une **thérapie** génique. En effet, l'article 16-3 du code civil dispose qu'« il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité thérapeutique. »

## **2. La proposition de loi place ces produits sous le régime juridique du médicament**

L'article premier propose de substituer aux trois régimes juridiques applicables à une fraction des produits de thérapies génique et cellulaire un seul régime juridique applicable à l'ensemble de ces produits.

Point n'est besoin de revenir sur l'utilité de substituer un régime juridique aux trois régimes existants.

Il convient cependant de développer les raisons pour lesquelles la proposition de loi soumet ces produits au régime juridique général du médicament.

- a) *L'application du droit du médicament est le seul moyen de garantir la sécurité sanitaire*

L'application du droit du médicament est le seul moyen de garantir la sécurité sanitaire:

- d'une part, ce droit est en lui-même porteur des meilleures garanties;
- d'autre part, l'Agence du médicament est la seule instance sanitaire de régulation qui puisse assumer effectivement la mission de contrôle, d'inspection et d'évaluation de ces produits légitimement ambitionnée par plusieurs administrations.

**•Le droit du médicament est porteur des garanties les plus fortes.**

Ces garanties sont apportées, non seulement lors de la fabrication des médicaments, mais dès le stade des essais.

Ainsi, l'article L. 600 du code de la santé publique dispose que la fabrication, l'importation et la distribution en gros des médicaments et des produits mentionnés à l'article L. 658-11 doivent être réalisées en conformité avec les bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé.

Conformément aux prescriptions de l'article L. 605 du code de la santé publique selon lesquelles des décrets en Conseil d'Etat précisent « les règles applicables à l'expérimentation des médicaments », les dispositions réglementaires du code apportent également des garanties essentielles au moment des essais. En particulier, :

- l'article R. 5118 prévoit que les essais doivent être réalisés en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire et les bonnes pratiques cliniques dont les principes sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé;

- l'article R. 5123 dispose que « les médicaments ou produits soumis à l'essai (...) doivent être préparés selon les bonnes pratiques de fabrication dont les principes sont fixés par le ministre de la santé. »

L'application des bonnes pratiques de laboratoire et surtout des bonnes pratiques cliniques et des bonnes pratiques de fabrication conditionne, non seulement la sûreté des essais, mais aussi leur crédibilité scientifique en France et à l'étranger. Seule l'application du droit du médicament est de nature à la garantir.

**•L'Agence du médicament est la seule institution capable d'assumer à la fois le contrôle, l'inspection et l'évaluation de l'ensemble de la chaîne thérapeutique constituée par chacune des thérapies génique et cellulaire.**

Cette observation n'est généralement pas contestée, et ni l'Agence française du sang, ni l'Etablissement français des greffes ne revendiquent ces attributions.

Quant à la Direction Générale de la Santé, il est clair que si elle incarne des préoccupations de santé publique réelles, elle n'a pas les moyens matériels, humains et financiers de prendre en charge l'intégralité de ces missions.

Si un argument supplémentaire était nécessaire, le choix du droit du médicament et donc, de l'Agence du médicament est également parfaitement cohérent avec la réglementation européenne qui prévoit une autorisation de mise sur le marché centralisée pour les médicaments de la partie A de l'annexe du règlement de 1993.

*b) Rien ne s'oppose au choix de l'assimilation au médicament*

Certains pourraient être choqués par l'idée que des produits contenant du vivant puissent être considérés comme des médicaments.

Il suffit cependant de lire la définition du médicament contenue dans l'article L. 511 du code de la santé publique pour constater qu'elle correspond en tous points à celle des thérapies génique et cellulaire.

Et cet article L. 511 n'interdit aucunement que les produits, substances ou compositions qu'il vise comprennent du matériel biologique ou des cellules vivantes.

Le droit européen conforte cette constatation.

Le règlement CEE n°2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments en est une bonne illustration.

Il dispose ainsi dans son article 3 qu' : « aucun médicament visé à la partie A de 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 aux dispositions du présent règlement. »

La partie A de l'annexe comprend notamment les médicaments issus des procédés biotechnologiques suivants:

- technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant;
- expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères;
- méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux.

*c) Des adaptations et des dérogations sont cependant nécessaires*

Si le droit du médicament doit être appliqué, des adaptations et des dérogations sont cependant nécessaires pour tenir compte de la spécificité de ces thérapies.

• **les adaptations**

Les bonnes pratiques cliniques et les bonnes pratiques de fabrication devront, à l'évidence, être complétées afin de prendre mieux en considération ces thérapies.

• **les dérogations**

Les dérogations à apporter au droit du médicament poursuivent deux objectifs:

- d'une part, mieux garantir la sécurité sanitaire;

- d'autre part, encourager la diversité des recherches et ne pas en réserver le monopole à l'industrie pharmaceutique.

Mieux assurer la sécurité sanitaire pour les thérapies géniques, c'est prendre en considération les risques spécifiques qu'elles comportent. La proposition de loi met en place un système de contrôle de l'ensemble de cette chaîne, y compris au stade des essais. En outre, tous les intervenants-établissements de santé et de transfusion sanguine, organismes publics et privés de recherche, industrie- peuvent pratiquer des essais, à condition de respecter les bonnes pratiques et, le cas échéant, la législation sur les organismes génétiquement modifiés.

*d) La proposition de loi tire les conséquences quant à la législation sur la transfusion sanguine*

L'article 2 de la proposition de loi tire les conséquences de l'unification des régimes juridiques applicables à l'ensemble des produits de thérapies génique et cellulaire prévue par l'article premier dans la législation sur la sécurité transfusionnelle.

Il modifie à cet effet l'article L. 666-8 du code de la santé publique.

Cet article prévoit, dans l'état actuel du droit, que « peuvent être préparés à partir du sang ou de ses composants :

1° Des produits sanguins labiles, comprenant notamment le sang total, le plasma et les cellules sanguines d'origine humaine, dont la liste et les caractéristiques sont établies par des règlements de l'Agence française du sang,

homologués par le ministre chargé de la santé et publiés au Journal officiel de la République française;

2° Des produits stables préparés industriellement, qui constituent des médicaments dérivés du sang et sont régis par les dispositions du chapitre V ci-après;

3° Des réactifs de laboratoire, dont les caractéristiques et les conditions de préparation et d'utilisation sont définies par décret;

4° Des préparations réalisées, à partir de cellules souches hématopoïétiques et de cellules souches mononucléées, par des établissements ou organismes remplissant des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat et autorisés par le ministre chargé de la santé, sur proposition de l'Agence française du sang lorsque la demande est présentée par un établissement de transfusion sanguine. »

La proposition de loi modifie ce dernier alinéa en plaçant les préparations qu'il vise sous le régime juridique commun à toutes les thérapies génique et cellulaire.

***B. LA PROPOSITION DE LOI PRÉVOIT LA NÉCESSITÉ D'UN AGRÉMENT POUR LA FABRICATION ET LA DISTRIBUTION ; IL EST ACCORDÉ PAR L'AGENCE DU MÉDICAMENT QUI CONTRÔLE L'ENSEMBLE DE LA CHAÎNE THÉRAPEUTIQUE***

La section 2 de la proposition de loi, qui comprend les articles 3, 4 et 5, a pour objet de prévoir un régime d'autorisation unique pour la fabrication, la conservation, la distribution, l'importation et l'exportation des produits de thérapies génique et cellulaire.

L'article 3 précise les modalités d'attribution de cette autorisation.

L'article 4 tire les conséquences de cet article en élargissant les missions de l'inspection de l'Agence du médicament.

L'article 5 procède de même en rectifiant l'article du code de la santé publique qui définit les compétences de l'Etablissement français des greffes.

**1. Dans sa section 2, la proposition de loi prévoit une procédure d'agrément qui met en oeuvre un guichet unique et garantit la sécurité sanitaire**

Il est indispensable d'assurer l'unité du régime d'autorisation de fabrication et de distribution des produits de thérapies génique et cellulaire et de garantir l'application des bonnes pratiques.

L'article 3 de la proposition de loi y procède en opérant une réécriture de l'article L. 672-11 du code de la santé publique instituant deux des régimes juridiques des produits de thérapie génique et cellulaire.

Le nouvel article L. 672-11 confirme, dans son premier alinéa, que la fabrication, la conservation et la distribution de ces produits devront respecter les principes généraux applicables au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain qui ont été définis par la loi bioéthique du 29 juillet 1994. Si le prélèvement n'est plus mentionné dans la rédaction proposée par l'article 3, ce n'est pas pour le soustraire au champ d'application de ces principes, mais parce qu'ils ont une valeur générale, qui s'applique à tous les éléments du corps humain : une telle mention eut été redondante et eut pu laisser à penser que les principes de consentement, de gratuité du don ou de sécurité sanitaire n'avaient pas la portée générale que leur a conférée ladite loi.

Dans son second alinéa, l'article premier réserve la fabrication, la conservation, la distribution, l'importation et l'exportation de tous les produits de thérapie génique et cellulaire aux seuls établissements ou organismes agréés et prévoit la procédure d'agrément.

Cette procédure d'agrément est originale. Elle répond en effet à la difficulté de contrôler les produits de thérapies génique et cellulaire tout au long de leur préparation et jusqu'au lit du malade.

L'Agence du médicament devra ainsi vérifier, avant de délivrer l'agrément, que sont respectés :

- les principes généraux applicables au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain ;

- les bonnes pratiques de fabrication ;

- le cas échéant, si ces produits utilisent des organismes génétiquement modifiés, la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés, dite loi « OGM »;

Elle vérifiera aussi que les autorisations ministérielles d'administration des produits et, s'il y a prélèvement de cellules, de prélèvement, ont bien été obtenues (*voir infra*).

Il va de soi que l'Agence ne pourra agréer un établissement ou un organisme que si les protocoles d'essais cliniques (*voir infra*) mis en oeuvre avant la fabrication ont, eux aussi été autorisés et que les dispositions du Livre II bis du code de la santé publique sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ont été respectées..

**L'Agence du médicament est donc placée comme responsable de l'ensemble de la chaîne thérapeutique : son agrément est subordonné, non seulement à la vérification du respect des bonnes pratiques, mais aussi à celle de l'obtention préalable des autorisations ministérielles qui interviennent en amont (prélèvement) ou en aval (administration) de la fabrication.**

**Elle devient le guichet unique auquel devront s'adresser les établissements ou organismes qui souhaitent fabriquer, conserver, distribuer, importer ou exporter des produits de thérapie génique ou cellulaire ; à charge pour elle de s'entourer de l'expertise nécessaire et, le cas échéant, de consulter des commissions compétentes (pour la vérification de l'application de la loi OGM, par exemple).**

Afin que l'Agence ait les moyens d'assumer cette nouvelle compétence, l'article 4 de la proposition de loi confie de nouvelles compétences à ses Inspecteurs.

Ayant déjà, en vertu de l'article L. 567-9 du code de la santé publique, compétence pour vérifier l'application des bonnes pratiques et, pour les essais cliniques, celle des dispositions du Livre II bis sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, ils auront désormais aussi compétence pour vérifier l'application des principes généraux applicables à l'utilisation des éléments et produits du corps humain.

L'article 4 leur donne, en outre, les mêmes missions et les mêmes pouvoirs que les officiers et agents chargés par la loi OGM de rechercher les infractions à ses dispositions en ayant accès aux installations.

Bien entendu, les compétences nouvelles de l'Inspection de l'Agence, qu'il s'agisse des principes généraux applicables à l'utilisation des éléments et produits du corps humain ou de la loi OGM, ne valent que pour les produits de thérapies génique et cellulaire.

L'article 5 de la proposition de loi tire les conséquences de l'article 3 sur l'article du code de la santé publique définissant les compétences de l'Etablissement français des greffes.

L'article L.673-8 du code de la santé publique dispose en effet que l'Etablissement français des greffes est chargé de préparer les règles de bonnes pratiques qui doivent s'appliquer au prélèvement, à la conservation, au transport et à la transformation de l'ensemble des parties et produits du corps humain.

Or, dans la mesure où la « transformation » des cellules est une étape de la thérapie cellulaire et de certaines thérapies géniques, elle sera désormais soumise au respect des bonnes pratiques de fabrication, sous le contrôle de l'Agence du médicament.

La nouvelle rédaction de l'article L. 673-8 en tient compte en aménageant en conséquence les compétences de l'Etablissement français des greffes.

Concernant les cellules, celui-ci demeure bien entendu responsable de l'élaboration des bonnes pratiques de prélèvement, de conservation et de transport. Il faut noter cependant que des bonnes pratiques de prélèvement spécifiques, plus sévères, sont prévues pour le prélèvement de cellules destinées aux thérapies génique et cellulaire.

L'Etablissement français des greffes comme l'Agence du sang sont chargés du prélèvement, de la conservation et du transport des cellules « brutes », qu'elles soient destinées ou non à ces thérapies, en prenant toutefois des précautions particulières lorsque tel est le cas.

Dès lors qu'il y a transformation des cellules, le régime juridique du médicament s'applique.

## **2. Cette procédure garantit la diversité des établissements ou organismes impliqués dans la fabrication et la distribution**

La procédure d'agrément prévue par l'article 3 de la proposition de loi déroge au régime de droit commun du médicament.

En effet, aux termes de l'article L. 596 du code de la santé publique, « la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros des médicaments (...), ne peuvent être effectués que dans des établissements pharmaceutiques (...). »

Il n'apparaît pas souhaitable que seuls les établissements pharmaceutiques et donc l'industrie pharmaceutique puissent fabriquer, conserver, distribuer, importer et exporter des produits de thérapies génique et cellulaire.

Il faut tenir compte, en effet, que la recherche dans ces domaines est aujourd'hui conduite par des chercheurs provenant d'horizons beaucoup plus larges que cette seule industrie.

Par ailleurs, cette dernière ne s'intéresse pas à toutes les thérapies génique et cellulaire, dont certaines ne disposent que d'un marché potentiel fort étroit.

Il s'agit ici en particulier des thérapies géniques visant à traiter les maladies dites « génétiques » rares, qui ne font pas l'objet d'une attention suffisante de la part de l'industrie.

Si donc la fabrication comme la distribution, la conservation, l'importation et l'exportation des produits de thérapies génique et cellulaire ne doivent pas être réservés aux établissements pharmaceutiques, il importe cependant que ces opérations se déroulent dans le respect des bonnes pratiques de fabrication.

C'est l'objet de l'article 3 de la proposition de loi, qui garantit la sécurité sanitaire grâce au respect des bonnes pratiques et aux inspections de l'Agence sans conférer de monopole à l'industrie pharmaceutique.

***C. ELLE PREVOIT UNE AUTORISATION MINISTÉRIELLE POUR LE PRÉLÈVEMENT ET POUR L'ADMINISTRATION DES PRODUITS DE THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE***

La section 3 de la proposition de loi, qui comprend les articles 6, 7 et 8, met en place un régime d'autorisation ministérielle pour le prélèvement de cellules destinés à la mise en oeuvre des thérapies génique et cellulaire ainsi que pour l'administration des produits qui en sont issus.

Ce régime d'autorisation est mis en place par l'article 7.

**1. Pour le prélèvement des cellules**

Les articles L. 672-11 et L. 666-8 prévoyaient déjà, dans leur rédaction issue des lois bioéthiques, que le prélèvement des cellules destinées à

la préparation de certains produits de thérapies génique et cellulaire ne pouvait être réalisé que dans des établissements autorisés.

Mais une telle limitation n'était prévue que pour les produits de thérapies génique et cellulaire qui ne constituaient pas des médicaments.

En effet, selon l'article L 672-11, « lorsque ces produits cellulaires constituent des médicaments, ces activités sont régies par les dispositions du Livre V ».

Or, le livre V ne comporte aucune disposition relative au prélèvement de cellules.

Là aussi, il importait donc de prévoir un régime unique, quel que soit le produit de thérapie génique ou cellulaire considéré. C'est à cela que s'emploie l'article 7, l'article 8 prévoyant l'élaboration de règles, techniques, sanitaires ou médicales et, au besoin, financières, spécifiques dont la préparation sera confiée, on peut le penser, à l'Etablissement français des greffes et à l'Agence française du sang.

Outre ces règles, l'établissement ou organisme sollicitant une autorisation de prélèvement devra respecter les principes généraux régissant le don des éléments et produits du corps humain.

## **2. Pour l'administration des produits**

Le droit en vigueur est incomplet et inadapté.

Il est incomplet. En effet, si l'article L. 673-13 prévoit que celles des greffes de cellules qui requièrent « une haute technicité » ou qui nécessitent « des dispositions particulières dans l'intérêt de la santé publique » ne peuvent être réalisées que dans des établissements de santé autorisés, rien n'est prévu pour l'administration des produits de thérapies génique ou cellulaire qui ne se traduisent pas par une « greffe de cellule ».

Il est inadapté. Quoi de commun, en effet, entre les greffes de tissus et la thérapie cellulaire que l'article L.673-13 place sous le même régime juridique ?

C'est pourquoi l'article 6 de la proposition de loi dissocie le régime des greffes de tissus et celui de la thérapie cellulaire.

En outre, grâce à l'article 7, une autorisation ministérielle unique est prévue pour l'ensemble des produits de thérapies génique et cellulaire.

Cette autorisation est accordée par le ministre ; à la différence du contrôle de la fabrication et de la distribution, c'est le ministre chargé de la santé qui apparaît comme étant à la fois le plus qualifié et le mieux « outillé » pour assurer le contrôle des établissements ou organismes assurant l'administration des produits.

Il accordera l'autorisation en fonction du respect de règles techniques, médicales, sanitaires et, le cas échéant financières, prévues par l'article 8.

Le cas échéant, l'autorisation sera également accordée au vu du respect, par l'établissement ou l'organisme, des dispositions de la loi dite OGM.

Le ministre vérifiera aussi le respect des principes généraux régissant l'utilisation des éléments et produits du corps humain.

L'article 7 précise que l'autorisation accordée par le ministre vaut agrément au sens de la loi OGM, ce qui évite une fois encore les procédures lourdes et complexes.

***D. LA PROPOSITION DE LOI PRÉVOIT UNE AUTORISATION DE PROTOCOLES D'ESSAIS CLINIQUES POUR LES THÉRAPIES GÉNIQUE ET CELLULAIRE***

La section 4 de la proposition de loi comprend un seul article, l'article 9, qui traite des protocoles d'essais cliniques des produits de thérapie génique et cellulaire.

Ainsi que cela a été montré précédemment, les chercheurs en thérapies génique et cellulaire doivent, à l'heure actuelle, franchir les étapes d'un véritable « parcours du combattant » avant de pouvoir débiter leurs essais cliniques.

Ces étapes sont plus ou moins nombreuses en fonction de l'essai, particulièrement lorsque l'essai fait intervenir des organismes génétiquement modifiés.

La législation, pourtant, ne prévoit pas d'autorisation de protocoles d'essais cliniques, à la différence de ce qui se passe, par exemple, aux Etats-Unis.

Les essais cliniques, en France, sont soumis à un régime déclaratif. Les avis des groupes de travail ou d'experts que sollicitent les promoteurs ne les lient pas. Ils peuvent malgré tout commencer leurs essais, sachant toutefois que le ministre peut décider de les suspendre ou les interdire quel qu'en soit le moment.

**Cette procédure est lourde et elle ne garantit pas complètement la sécurité sanitaire, d'autant que ces essais ne sont pas soumis à l'obligation de respecter, ni les bonnes pratiques de fabrication pour les produits soumis à essais, ni les bonnes pratiques cliniques.**

C'est pourquoi la proposition de loi aligne le droit des essais de thérapie génique et cellulaire sur celui des essais de médicaments.

- Elle prévoit que les essais devront respecter les bonnes pratiques;
- Elle confie leur contrôle à l'Agence du médicament.

Eu égard à la nature et à l'importance des risques spécifiques associés aux essais de thérapies génique et cellulaire, le régime juridique prévu par l'article 9 est cependant dérogatoire, en un point très important, au droit commun du médicament.

Cet article prévoit en effet une autorisation de protocole d'essais cliniques qui sera délivrée par l'Agence. Le régime déclaratif prévu par le livre II bis (troisième phrase du quatrième alinéa de l'article L. 209-12) ne s'applique donc pas.

Pour accorder cette autorisation, l'Agence du médicament devra s'assurer :

- de l'octroi préalable de l'autorisation ministérielle d'administration des produits de thérapies génique et cellulaire et, le cas échéant, de l'autorisation ministérielle de prélèvement;
- du respect de la législation et de la réglementation relatives aux essais de médicaments, et notamment des bonnes pratiques cliniques et de fabrication;
- le cas échéant, du respect de la loi dite « OGM ».

Afin que le renforcement de la sécurité sanitaire ne s'effectue pas au détriment des chercheurs, un délai de réponse est imposé à l'autorité administrative.

L'Agence du médicament disposera en effet de six semaines pour se prononcer, à charge pour elle, le cas échéant, d'avoir consulté entre temps les commissions compétentes.

Faute de décision dans ce délai, le protocole est réputé autorisé.

L'on sait en effet que la compétition internationale, en matière de recherche, exige que trop de temps ne soit pas perdu en procédures administratives, même si elles sont justifiées par le souci de garantir la sécurité sanitaire.

Afin de donner au système la souplesse nécessaire et d'éviter des refus à titre conservatoire, l'article 9 prévoit cependant que l'Agence pourra proroger ce délai. Mais une telle prorogation ne sera possible qu'une seule fois, et seulement sur décision motivée.

**On retrouve donc ici le même schéma que pour l'agrément nécessaire à la fabrication et à la distribution des produits de thérapies génique et cellulaire : des règles simples et une autorité unique responsable de la sécurité sanitaire sur toute la chaîne de l'essai clinique, du prélèvement à l'administration en passant par la préparation des produits soumis à l'essai.**

Cette autorisation d'essai clinique vaudra bien entendu autorisation pour l'application du Livre II bis du code de la santé publique qui exige une autorisation de lieu pour les recherches sans bénéfice individuel direct.

***E. LA PROPOSITION DE LOI CLARIFIE LES RÉGIMES D'IMPORTATION ET D'EXPORTATION***

La section 5 de la proposition de loi comprend les articles 10, 11 et 12.

Elle vise à dissocier le régime d'exportation et d'importation des cellules non transformées, qui relèvera comme aujourd'hui d'une autorisation du ministre après avis de l'Établissement français des greffes et l'importation ou l'exportation de produits de thérapies génique et cellulaire, qui seront réalisés selon le régime applicable au médicament.

La seule dérogation apportée au droit du médicament -elle est importante- réside dans le fait que, conformément aux dispositions de l'article premier de la proposition de loi, les organismes autorisés à fabriquer, importer ou exporter ne sont pas nécessairement des établissements pharmaceutiques.

L'article 10 de la proposition de loi modifie l'article L. 603 du code de la santé publique qui prévoit qu'un établissement pharmaceutique exportant des médicaments doit demander à l'Agence de certifier qu'il possède l'autorisation délivrée à l'occasion de l'ouverture de l'établissement.

L'article 10 précise qu'il peut s'agir aussi, dans le cas des thérapies génique et cellulaire, de l'autorisation de fabriquer ces produits prévue par l'article L. 672-11 nouveau.

L'article 11 adapte l'article L.673-8 du code de la santé publique qui prévoit les compétences de l'Etablissement français des greffes afin de dissocier le régime d'exportation et d'importation des cellules « brutes » et celui des produits de thérapies génique et cellulaire.

Enfin, l'article 12 tire les conséquences de cette situation dans la loi n° 92-1477 relative aux restrictions à la libre circulation de certains produits.

***F. LA PROPOSITION DE LOI VEUT DONNER UNE NOUVELLE IMPULSION À LA POLITIQUE FRANÇAISE DE DÉVELOPPEMENT DES THÉRAPIES GÉNIQUE ET CELLULAIRE.***

La section 6 de la proposition de loi comprend un seul article, l'article 13.

Cet article crée un Haut conseil des thérapies génique et cellulaire.

Composé de représentants de tous les intervenants -des administrations, des financeurs, des chercheurs, des industriels...-, il aura pour tâche de donner une nouvelle impulsion à la politique française de développement de ces thérapies.

Il s'agit de créer un lieu de concertation, de coordination et d'orientation qui puisse proposer des initiatives nouvelles afin que la France, bien placée au stade des recherches concernant les thérapies génique et cellulaire, ne perde pas sa place lorsque certaines de ces recherches auront abouti.

Il devrait notamment s'intéresser :

- aux modalités de coopération entre la recherche publique, les établissements de santé et la recherche privée ;

- aux moyens par lesquels les chercheurs publics comme privés pourraient travailler sur des maladies génétiques graves, même si elles sont rares et a priori « non rentables » ;

- à la façon dont le réseau français de recherche doit être structuré et dont la création de sociétés de biotechnologie doit être favorisée.

**Tels sont donc les divers objets de la proposition de loi qui, adoptée par la majorité des membres de la Commission des affaires**

**sociales, sera déposée sur le bureau de la Haute Assemblée en vue de son examen en séance publique dans les meilleurs délais.**

## **TRAVAUX DE LA MISSION**

### **I. LISTE DES AUDITIONS**

#### **Auditions du 15 février 1995**

- M. le Docteur Bernard BEGAUD, président du Groupe d'experts pour les recherches biomédicales
- M. Florian HORAUD, professeur de virologie et de biologie moléculaire, conseiller scientifique du directeur général de l'Institut Pasteur
- M. Axel KAHN, directeur de recherche à l'INSERM, président de la commission génie biomoléculaire, membre de la commission de génie génétique et du comité national consultatif d'éthique

#### **Auditions du 1er mars 1995**

- Mme le Docteur Martine RAPHAEL, président du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière et M. le Professeur Philippe DUROUX, président du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) de l'Hôpital Kremlin-Bicêtre
- M. Philippe LAGRANGE, professeur en microbiologie à Paris VII, chef de service à l'hôpital Saint-Louis
- M. Jean-Pierre ZALTA, professeur de biologie génétique et moléculaire à Toulouse, président de la commission génie génétique

#### **Auditions du 16 mars 1995**

- Mme le Professeur Geneviève BARRIER, président du Sous-groupe « autres recherches biomédicales » du groupe d'experts pour les recherches biomédicales
- Mme Claude GRAILLOT, responsable de la délégation à la recherche clinique au sein de la direction de la prospective et de l'information médicale à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris et M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD, responsable de la cellule promotion au sein de la délégation à la recherche clinique
- M. Jean-Hugues TROUVIN, chargé de l'Unité de biotechnologie de la direction de l'évaluation de l'Agence du médicament

### **Auditions du 5 avril 1995**

- M. Jacques GRISONI, chef de la division des équipements et des matériels médicaux et des innovations techniques, M. Jean-Marc LAURENT-VO, Direction des Hôpitaux
- M. Didier HOUSSIN, directeur général de l'Etablissement français des greffes
- M. Philippe LAZAR, directeur général de l'INSERM

### **Auditions du 20 avril 1995**

- MM. Thierry SOURSAC, vice-président de Rhône-Poulenc Rorer, Jean-Bernard LE PECQ, directeur des activités GENCELL, division biotechnologie, et Gilles NOBECOURT, directeur général pour l'Europe des opérations de la division biotechnologie, Rhône-Poulenc Rorer

### **Audition du 24 mai 1995**

- M. le Professeur Thomas TURSZ, Directeur de l'Institut Roussy

### **Auditions du 7 juin 1995**

- M. Jean MARIMBERT, président de l'Agence française du sang
- M. Luc DOUAY, professeur, directeur scientifique et médical de l'Agence française du sang
- M. David KLATZMAN, professeur au laboratoire d'immunologie de la Pitié-Salpêtrière
- M. Michael COURTNEY, Directeur scientifique de Transgène

### **Auditions du mercredi 21 juin 1995**

- M. le Professeur Jean-Michel ALEXANDRE, président du comité des spécialités pharmaceutiques au sein de l'Agence européenne du médicament et directeur de l'évaluation à l'Agence du médicament
- M. François GROS, président de l'Académie des Sciences
- M. Pierre TAMBOURIN, directeur du département sciences de la vie, centre national de recherche scientifique (CNRS)
- M. Francis GALLIBERT, directeur scientifique adjoint, , centre national de recherche scientifique (CNRS)

### **Auditions du mercredi 5 juillet 1995**

- M. Didier TABUTEAU, directeur général de l'Agence du Médicament
- M. Bernard BARATAUD, Président et de M. René CADORET, délégué à la recherche de l'Association française contre les myopathies (AFM)

- M. Michel CIBAULT, Directeur de Baxter France et M. Gabriel BERDUGO, responsable de projets, division immunothérapie, BaxterFrance, Mme Elisabeth KASZAS, assistante du directeur, Baxter USA

**Auditions du mercredi 12 juillet 1995**

- M. le Professeur Jean-François BACH, président du conseil scientifique de la ligue contre le cancer
- M. Hervé FRIDMAN, membre du conseil d'administration de l'ARC
- M. le Professeur Daniel COHEN, directeur général du CEPH.

## II. AUDITIONS DU 15 FEVRIER 1995

### *A. AUDITION DE M. BERNARD BEGAUD, PRÉSIDENT DU GROUPE D'EXPERTS POUR LES RECHERCHES BIOMÉDICALES*

M. Claude HURIET - La commission des Affaires sociales, à la suite des travaux parlementaires sur les lois relatives à la bioéthique, a vu l'intérêt et la difficulté d'aborder ce qui touche à la thérapie génique et à la thérapie cellulaire.

Compte tenu des enjeux médicaux, scientifiques, financiers, éthiques et économiques, le législateur ne peut pas rester étranger au débat.

La commission des Affaires sociales et son président m'ont confié une mission pour que je puisse rendre compte à mes collègues des réflexions et des propositions qui en résultent.

Je suis entouré d'un certain nombre d'experts qui, du fait de leurs compétences scientifiques et des attributions qui leur ont été confiées, m'apportent leur collaboration.

M. Bernard BEGAUD - Je suis médecin et je préside le groupe d'experts pour les recherches biomédicales. Ce groupe a, entre autre, pour mission de donner un avis à l'autorité administrative compétente sur la réalité de la protection des personnes au cours d'une recherche biomédicale entrant dans le cadre de la loi Huriet. Quand on m'a proposé la présidence, étant médecin de formation et pharmacologue, je m'attendais à avoir essentiellement à travailler sur des recherches de médicaments classiques. Or, un grand nombre de recherches sur lesquelles nous avons à nous prononcer font appel à des connaissances nouvelles que je n'ai pas apprises à l'université ni même utilisées dans le cadre de mon exercice.

Ceci concerne notamment la thérapie génique dont nous nous préoccupons assez rapidement dans la mesure où des protocoles avaient été déposés par des promoteurs et examinés par la commission de sécurité virale.

La thérapie génique pose des problèmes particuliers et ouvre des champs nouveaux. Son statut par rapport à la recherche biomédicale devait être précisé. Il est vite apparu que, du fait du caractère particulier de cette recherche, les protocoles devaient être examinés par un groupe spécifique. Il nous est également apparu que si la thérapie génique était assimilée au médicament, ce groupe spécifique devrait logiquement être rattaché au groupe

d'experts en recherches biomédicales. Mais ces recherches présentent des aspects particuliers et l'adéquation n'est pas parfaite, en particulier sur le statut même de la substance que l'on inocule.

Si la thérapie génique est assimilable à des médicaments, il revient au groupe d'experts de donner un avis sur la sécurité des personnes et le risque d'un événement grave (qu'est-ce qu'un événement grave en thérapie génique?), que faudrait-il examiner ?

Par exemple, comme pour un médicament, il faudrait définir les pré-requis de passage chez l'homme, les critères d'évaluation de l'efficacité, de la sécurité.

Plusieurs réunions ont été organisées ; par exemple, le président Cano a réuni une table ronde lors des journées de pharmacologie clinique de Giens ; le groupe d'experts s'est réuni en sous groupe à l'Agence du Médicament et a déposé un projet de texte synthétique qui n'est pas encore définitif ; une nouvelle réunion est prévue le 27 février.

Il faut ajouter qu'actuellement la thérapie génique représente relativement peu de protocoles et peu de malades sont inclus dans ces recherches. Le problème est donc encore quantitativement limité.

M. Claude HURIET - Pourriez-vous nous préciser le contenu de cette réunion de Giens ?

M. Jean-Paul CANO - Giens est un lieu de rencontre informelle entre des industriels, des universitaires, des chercheurs et des représentants de l'Agence du Médicament. Depuis près de dix ans, les pharmacologues se réunissent, sur invitation, pour aborder des thèmes qui concernent le médicament et son évaluation.

Cette année, le Professeur A. Fischer a présidé une table ronde consacrée au développement de la thérapie génique : du gène à son évaluation clinique. Nous avons abordé à cette occasion les pré-requis nécessaires avant de débiter un essai clinique.

M. Claude HURIET - Je cherche à déterminer les questions que suscite la thérapie génique. Quelles sont celles qui peuvent, en amont, influencer la réflexion du législateur. ? Que peut-on attendre de lui, à quel moment ? Je ne dis pas qu'il doit s'immiscer dans la recherche des réponses.

Les questions actées à la suite de la réunion de Giens peuvent-elles nous servir ?

M. Jean-Paul CANO -Les thèmes abordés ont été repris par l'Agence du Médicament, dans le cadre d'un groupe de travail, pour rédiger une fiche de renseignements destinés aux promoteurs d'essais de thérapie génique. Ce

document indique, dans les grandes lignes, les renseignements à fournir sur le gène, son mode de transfert (in vivo, ex vivo), les éléments de pharmacotoxicologie et ceux concernant l'essai clinique.

Ainsi, au cours de cette table ronde, les participants se sont interrogés sur le contenu des informations pré-cliniques à soumettre à des spécialistes avant le passage en phase I. Cette réflexion a porté sur la constitution d'un dossier scientifique équivalent à celui d'un IND (Introduction of New Drug) comme aux Etats-Unis.

Ensuite, nous avons échangé des points de vue sur la terminologie des phases de développement clinique pour les produits de thérapie génique. Est-il logique de qualifier la phase I pour un essai d'évaluation de la tolérance et de la bio-sécurité qui porte sur trois ou six malades ? Ne faudrait-il pas, pour ces produits très innovants, employer une autre terminologie : phase O ou phase de recherche clinique ?

De cette table ronde regroupant des industriels, des chercheurs et des experts de l'Agence, il ressort que ces réflexions doivent être poursuivies concernant les modalités d'évaluations de l'activité pharmacologique pré-clinique, de la sécurité du gène et de son vecteur...

M. Claude HURIET - Pourriez-vous m'expliquer l'articulation des divers groupes ?

M. Philippe LAMOUREUX - L'Agence du Médicament travaille avec plusieurs réseaux d'experts de façon habituelle : des experts de pharmacovigilance, de pharmaco-dépendance et des experts en pharmacologie-clinique que nous subventionnons. La subvention aux centres de pharmacovigilance a été doublée en 1995.

Ces rencontres de Giens sont annuelles. Cette année, il s'agissait de la dixième rencontre, à laquelle participait également l'INSERM.

Distinctement des travaux de Giens mais en liaison avec eux, l'Agence du Médicament a officialisé le groupe - jusqu'alors informel - présidé par le Professeur Bégaud. Sa composition paraîtra prochainement au Journal Officiel.

Il est également apparu nécessaire au Professeur Alexandre de créer, au sein de ce groupe d'experts de recherche biomédicales, un sous-groupe spécifique chargé de réfléchir sur les problèmes de thérapie génique et de soumission de dossiers qui ne correspondent pas à ceux que posent les médicaments chimiques classiques.

Il faut distinguer l'aspect juridique (les produits de thérapie génique sont-ils des médicaments ?) et la réflexion sur la méthode. Nous avons besoin de nouveaux critères d'évaluation pour ces produits.

M. Bernard BEGAUD - A la suite de la publication de la loi Huriet en 1988, le groupe d'experts dans les recherches biomédicales, que je préside actuellement, a été créé. Il est chargé de donner un avis sur les effets graves indésirables, déclarés par le promoteur et sur la sécurité des personnes qui se prêtent à des recherches. Ce groupe est divisé en deux sous-groupes :

- le premier se réunit à la direction générale de la santé (DGS) et analyse les problèmes de sécurité relatifs aux recherches ne concernant pas les médicaments,

- le second se réunit chaque mois à l'Agence du Médicament et a pour mission de donner avis au Directeur de l'Agence sur les recherches biomédicales menées chez l'homme.

Suite à l'apparition des protocoles de thérapie génique qui, au début, ne disposaient pas d'un cadre juridique précis, il a été décidé de réfléchir à ce qu'il convenait de regarder. A Giens, des personnalités d'horizons divers se sont interrogées sur le contenu de ces protocoles. Dans le même temps, au niveau de l'Agence du Médicament, a été créé un sous-groupe de travail sur la thérapie génique.

M. Philippe LAMOUREUX - Un groupe de travail informel a donc été constitué, piloté par M. Jean-Hugues Trouvin. Il était difficile d'officialiser de façon claire un groupe ou une commission de thérapie génique. Le groupe de M. Bégaud y est représenté, tout comme sont présentes des personnes de la sécurité virale.

M. Claude HURIET - Quelles sont les attributions de ce groupe informel ?

M. Philippe LAMOUREUX - Ce groupe, récent, ne s'est réuni que deux fois. Il ne rend pas d'avis officiel. Il réfléchit sur l'articulation des travaux de l'Agence avec l'Agence européenne du médicament. Les produits de thérapie génique sont, par définition, innovants, et devraient rentrer en procédure centralisée auprès de l'Agence européenne du médicament de Londres avec des rapporteurs qui peuvent être des rapporteurs des Etats membres. Il est donc important pour nous d'être le mieux positionnés sur ces produits de façon que la France soit le plus souvent possible nommée rapporteur sur les produits de thérapie génique.

M. Bernard BEGAUD - Ce groupe a pour mission de fournir une réflexion utilisable par les différentes commissions ou groupes de travail de l'Agence. Il élabore des propositions concernant les pré-requis, les critères d'efficacité, de sécurité. Ce groupe se réunira pour la troisième fois le lundi 27 février. A l'heure actuelle, une soixantaine de pages qui pourraient vous être remises ont été rédigées.

L'interpénétration est forte entre les groupes.

M. Claude HURIET - Dans la mesure où les thérapies géniques ne sont pas considérées comme des médicaments, à quel titre le sous-groupe expert dans les recherches biomédicales de l'Agence avait-il été saisi ?

M. Bernard BEGAUD - Il existait un flou juridique. Les recherches en thérapie génique sont, par essence, des recherches biomédicales puisqu'il s'agissait d'inclure des personnes dans des recherches avec théoriquement bénéfice individuel direct. De quel côté faire tomber l'avis ? Du côté de l'Agence ou de la direction générale de la santé (DGS) ? Le débat reste ouvert. La définition du médicament est cependant très large et n'inclut pas uniquement les médicaments "chimiques". Par exemple, le législateur considère les produits stables dérivés du sang comme des médicaments.

Des recherches de thérapie génique sont menées. D'autres sont en attente. De vraies questions sur la sécurité des personnes se posent. Il est nécessaire qu'un avis soit donné par un ensemble de personnes d'horizons divers car il s'agit de recherches très particulières. En France, on peut considérer qu'une dizaine de personnes sont compétentes.

M. Jean-Paul CANO - Un peu plus. Soixante laboratoires sont engagés dans la recherche publique sur ce sujet.

M. Dominique MARANINCHI - On parle de thérapie génique, de thérapie cellulaire. Il faut traiter cela dans un ensemble commun. Dans les deux cas, on rencontre les mêmes interrogations. Médicament ou thérapeutique ? C'est un faux débat. Je me place du côté des utilisateurs. Il est question de thérapeutique particulière. Autrefois, il y avait des thérapeutiques chimiques, biologiques. Maintenant, on utilise des vecteurs cellulaires ou rétro-viraux.

Vous êtes à l'origine d'une loi importante qui permet d'examiner la protection des personnes concernées par l'utilisation de ces produits innovants dont les patients ont besoin. Des milliers de personnes sont traitées par la thérapie cellulaire. Même s'il est difficile pour les CCPPRB de qualifier ces procédures, il s'agit de procédures thérapeutiques.

Nous avons un problème majeur au niveau des indispensables pré-requis. Il faut les examiner afin d'assurer la sécurité des personnes. C'est un complément indispensable au cadre législatif que vous avez institué.

Dans le groupe que préside M. Bégaud, quel embarras avez-vous pour imposer ou ne pas imposer des pré-requis avant le lancement ou l'observation des effets ?

M. Bernard BEGAUD - Nous sommes hors de nos marques habituelles. La pharmacologie classique n'a plus de sens. Que peut-être un effet

indésirable ? On ne sait même pas quelle est la durée à attendre pour connaître les effets. On essaie de travailler avec bon sens. Quand les connaissances manquent, le bon sens doit être privilégié.

M. Dominique MARANINCHI - Quels sont les pré-requis pour les médicaments avant que les recherches soient lancées ?

Pour la thérapie génique, si nous avons des pré-requis, nous aurions plus de sécurité. Exercez-vous une surveillance en amont ?

M. Bernard BEGAUD - Pour toute recherche menée en France entrant dans le cadre de la loi Huriet, l'envoi d'une lettre d'intention et l'avis préalable d'un comité de protection sont obligatoires mais, en France, il n'existe pas d'autorisation préalable ni d'accompagnement administratif de la recherche.

M. Dominique MARANINCHI - Il n'y a pas de procédures pour les drogues investigationnelles. On ne saura qu'après que des drogues de mauvaise qualité ont pu être injectées.

Des centres hospitalo-universitaires vont promouvoir la recherche sur ces thérapies innovantes. Les débouchés industriels sont inconnus. Les chercheurs ont besoin d'avoir des référents clairs.

M. Philippe LAMOUREUX - Nous faisons avec les moyens du bord. Il faut faire entrer dans un cadre existant le contrôle de recherches qui n'ont pas été prévues à l'origine.

Les frontières du médicament deviennent de plus en plus floues. Un dispositif médical du type pompe à insuline est-il un médicament ? Un produit de thérapie génique en est-il un ? Je ne le sais pas. Evitons d'entrer dans une querelle institutionnelle. C'est-à-dire au jeu du qui fait quoi : est-ce à l'Agence du Médicament, à la DGS, au ministère de la recherche ou de l'industrie de faire ou de ne pas faire telle chose ? Une approche méthodologique, une méthode d'évaluation de ces produits sont indispensables. Ce sont des thérapeutiques.

M. Claude HURIET - J'aimerais obtenir des précisions sur la possibilité de transposer les données des expérimentations animales. Peut-on en tirer des conclusions qui confortent les pré-requis ?

M. Bernard BEGAUD - Les modèles animaux sont-ils valables et prédictifs ? Pour l'instant, en ce qui concerne la thérapie génique, il n'y a pas de réponse claire. Les questions de dose-réponse n'ont pas beaucoup de sens. Ceci complique quelque peu la définition de pré-requis avant le passage chez l'homme ?

Il n'y a pas, pour l'instant, d'harmonisation internationale sur les pré-requis pour la thérapie génique. Un des buts du sous-groupe de travail est de

faire des propositions. D'ici deux mois, un texte informel, qui ne répondra peut-être pas parfaitement à la question, devrait être disponible.

Concernant la justification de la recherche, il convient de se poser plusieurs questions : le "produit" est-il bien préparé ? La maladie n'a-t-elle pas d'autre alternative thérapeutique ? Si la réponse est négative, et si le risque encouru paraît raisonnable, un premier essai pourrait être envisagé.

M. Claude HURIET - Je découvre la nécessité de la réflexion dans laquelle nous nous engageons et la difficulté d'adapter la législation de 1988.

Monsieur Bégaud, au nom du comité de référence et en mon nom personnel, je vous remercie.

***B. AUDITION DE M. FLORIAN HORAUD, PROFESSEUR EN VIROLOGIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE, CONSEILLER SCIENTIFIQUE DU DIRECTEUR GENERAL DE L'INSTITUT PASTEUR***

M. Claude HURIET - Au cours de la session parlementaire, nous avons été amenés à nous pencher sur la thérapie génique. Fallait-il l'inscrire dans un texte réglementaire ou législatif ? La commission des Affaires sociales m'a confié une mission d'information sur ce sujet.

Nous aimerions tout d'abord que vous nous précisiez vos attributions, vos responsabilités actuelles. Vous pourriez ensuite nous faire part des questions que vous vous posez et sur lesquelles le législateur pourrait intervenir.

M. Florian HORAUD - Je suis très honoré par votre invitation. Virologue et biologiste moléculaire, professeur honoraire à l'Institut Pasteur, je suis, depuis 1993, à la retraite tout en occupant, à Pasteur, une fonction de conseiller scientifique du directeur général.

Depuis 1960, à l'organisation mondiale de la santé (OMS), j'ai été expert de l'unité sur les maladies virales et la standardisation biologique pour des vaccins viraux préparés sur cultures cellulaires. Les cultures cellulaires sont devenues par la suite un grand outil de biotechnologie.

En 1986 ou 1987, M. Jean-Michel Alexandre m'a demandé si j'accepterais de participer, à Bruxelles, à la mise en place du système européen de médicaments et surtout de biotechnologies. Avec les Anglais, les Allemands, j'ai contribué à la rédaction des textes relatifs à la sécurité virale qui est ma spécialité.

Le problème de la sécurité virale est d'abord une affaire de compétence scientifique mais aussi de bon sens.

J'ai essayé de pousser les choses en France. Je ne veux pas m'apesantir sur l'histoire du sang contaminé mais ce drame a révélé une défaillance totale du système. En réalité, le terme d'expert ne correspondait à rien. Les experts étaient des échanges téléphoniques avec des collègues de Pasteur ou d'ailleurs, des grands conseils auxquels participaient des personnes qui n'avaient jamais entendu parler d'un virus. Il n'y avait, en réalité, pas de groupe d'experts formalisé.

A la direction de la pharmacie et du médicament (DPHM), j'avais préconisé la création d'un groupe d'experts sur la sécurité virale qui devait intervenir sur les produits destinés à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et sur les essais cliniques. A l'époque, un collègue à l'Université de Paris avait fait un essai clinique avec un virus qui avait tué trois personnes. Il a fallu huit mois pour le mettre en place. Il n'y avait pas une conviction sur la nécessité de créer un groupe d'experts.

Quand le problème de la thérapie génique est arrivé, nous nous sommes interrogés :

- Faut-il la considérer comme un médicament ? Si la réponse est positive, c'est de la compétence de l'Agence du médicament, si elle est négative, elle ressort de la direction générale de la santé (DGS).

- Quelles sont les commissions ou les gens qui doivent examiner la réglementation et veiller sur les propositions de thérapie génique. Plusieurs possibilités étaient envisageables : la commission présidée par M. Axel Kahn, celle qui est présidée par M. Jean-Pierre ZALTA, le groupe de sécurité virale, le groupe de sécurité microbiologique...

Au sein du groupe de sécurité virale, un débat a eu lieu :

Nous avons considéré que les thérapies génique et cellulaire en sont à leur début. On ne peut pas obtenir une expression de la protéine de la molécule active dans le corps au-delà de six mois. Pourquoi ? On l'ignore.

Aller au-delà des six mois est une cible moyenne pour les personnes qui travaillent dans ce domaine.

A l'heure actuelle, il y a deux niveaux de sécurité :

- le premier au niveau de la fabrication de l'outil qui est la bande de cellules combinées ;

- le second au niveau du malade.

Le groupe de sécurité virale estime qu'il peut se prononcer sur l'outil, sur ce qui est fabriqué avant d'être injecté mais qu'il ne peut rien dire sur ce qui se passe au lit du malade parce que ça lui échappe complètement.

Pour les essais cliniques, nous allons donner un avis sur la sécurité virale, l'outil, les vecteurs... La surveillance au lit du malade ne dépend pas de nous. Je ne sais ni qui s'en occupe, ni quelles ont été les décisions prises.

Dans le passé, presque tous les accidents de transmission de virus se sont produits à partir de produits manipulés de manière artisanale.

Une chose n'est pas claire.

Les produits biologiques qui sont des produits naturels dérivés du corps humain ou des animaux -les premiers ont été les vaccins- ont toujours formé l'objet d'une législation séparée. A l'étranger, des institutions spéciales pour veiller à la sécurité de ces produits biologiques ont été créées. En Grande-Bretagne, dans les années 70, il a été créé « National Institute for Biological Standard and Control (NIBSC), un investissement de 250 millions de francs. En Allemagne, l'Institut Paulehrlich de Frankfurt a été agrandi dans un nouveau bâtiment.

Ce n'est pas le cas en France. L'institut Pasteur n'a pas la vocation d'un institut national de contrôle. Nous avons le laboratoire national de la santé (LNS). C'était un service administratif, plutôt qu'un laboratoire. Il est dispersé partout et ne joue aucun rôle dans le système en dehors des réactifs de diagnostic. Nous avons en France une situation fluide dont le résultat est que le risque de la thérapie génique est dispersé dans de petites unités universitaires et que chacun travaille dans son coin. Il faut mettre des garde-fous, faire une réglementation.

Si on a trouvé une solution pour l'outil, qui est la construction de banques de vecteurs, il faudra en trouver une pour l'action auprès du lit du malade. Si j'étais le législateur, je créerais quatre ou cinq centres agréés, équipés avec du matériel de sécurité (P3) et des personnes spécialisées.

Chaque petite université ne doit pas pouvoir intervenir auprès du malade.

Dans ce contexte, je crois qu'une intervention du législateur serait prématurée car on ne sait pas exactement quelle direction va prendre la thérapie génique et cellulaire. Va-t-on passer dans le système ADN pur ? Je ne le sais pas. Une nouvelle approche consiste à utiliser de l'ADN pour faire exprimer des gènes directement dans l'organisme. Ce système ne permet pas non plus une expression de longue durée. Elle est passagère.

En conclusion :

- le groupe de sécurité virale est compétent pour donner un avis de sécurité virale sur l'outil ;

- pas de législation,

- le système actuel semble un peu lourd. On peut l'alléger.

- Il faut créer des centres agréés pour la thérapie génique et cellulaire sous la surveillance d'un système de santé publique.

M. Claude HURIET - Je vous remercie.

Vous dites que le système est lourd. Pourriez-vous le détailler ?

N'est-il pas contradictoire de vouloir éviter une dispersion des structures au nom de la sécurité virale, et de refuser une intervention du législateur.

M. Florian HORAUD - Une loi est une chose, une réglementation en est une autre. La réglementation est simple à mettre en oeuvre. Il faut un consensus entre la direction générale de la santé (DGS), l'Agence du médicament, le ministère de l'agriculture -la commission d'Axel Kahn dépend de ce ministère- et celui de la recherche. Il faut une harmonisation sous la houlette de l'Agence du médicament.

Les produits de la thérapie génique et cellulaire n'ont pas encore de statut : c'est une ambiguïté. Trois ministères sont concernés.

Nous, le Groupe de sécurité virale, relevons de la direction de la pharmacie. M. Jean-Pierre ZALTA relève du ministère de la recherche.

Il faudrait créer un organisme, centralisé, où les gens qui donnent l'avis puissent se concerter et qu'ils soient chapeautés par un seul organisme cohérent, comme l'Agence du Médicament.

Mais pour la technologie qui soulève des risques pour la santé publique, il ne faut jamais mettre un seul garde-fou. L'objectivité humaine peut toujours être défaillante. Il faut être vigilant et libéral pour ne pas bloquer l'évolution.

Pr. Jean-Paul CANO - En réalité, quatre ministères sont concernés. Je voudrais intervenir sur le contrôle de qualité des produits biologiques. Dans un rapport, M. Moraud avait bien démontré la nécessité de réactualiser les moyens et les modalités de contrôle de la sécurité, de l'activité des produits issus du génie génétique.

M. Claude HURIET - Qui était destinataire de ce rapport ? A-t-il été suivi d'actes concrets ?

M. Florian HORAUD - Un effort a été fait pour créer quelque chose par M. Dangoumeau d'abord, puis par M. Cano. Conformément à la loi, le laboratoire national de la santé (LNS) a été raccordé à l'Agence du Médicament. Mais il est toujours dispersé. L'enthousiasme de M. Cano n'a pas

donné les résultats escomptés. Un laboratoire moderne de contrôle des produits biologiques doit comporter un institut de recherche où les gens emploient 40 % de leur temps dans le contrôle des produits et 60 % dans la recherche. Tel est le cas en Angleterre, en Allemagne. En Angleterre, cette réforme a coûté 250 millions de francs.

Tant que nous n'aurons pas un système de contrôle sérieux avec des chercheurs, des biologistes moléculaires, nous serons en retard dans la mise au point des produits. Les instituts étrangers se situent en amont par rapport aux produits qui se vendent quatre ou cinq ans après. Ils font des recherches sur des virus-bactéries qui potentiellement seront dans un vaccin.

M. Claude HURIET - Les organismes étrangers ont deux volets : l'un pour la recherche, l'autre pour le contrôle et la sécurité.

Pr. Jean-Paul CANO - Effectivement, il convient de distinguer les contrôles à effectuer pour valider un procédé ou un ensemble de procédés (contrôles « in process ») pour fabriquer un produit, de ceux mis en oeuvre pour autoriser la libération d'un lot de produits (batch release). Ces deux types de contrôles sont complémentaires et indispensables pour garantir la qualité et la sécurité (virale, bactérienne) d'un médicament dont la matière première est d'origine biologique et notamment humaine.

M. Philippe LAMOUREUX - Les choses ont évolué depuis deux ans sans aller jusqu'au bout. Il est vrai qu'en France nous n'avons pas l'équivalent du NIBSC (Grande Bretagne) ou l'Institut Paul Herrlich. Le choix du législateur en janvier 93, lorsqu'il a créé l'Agence du médicament a été de regrouper dans une seule et même institution les laboratoires de contrôle et l'évaluation du médicament. C'est un système atypique qui offre certains avantages. Sont regroupés sur un site et dans une structure uniques la biologie et le médicament, le contrôle et l'évaluation.

Je confirme les propos des Professeurs Cano et Horaud sur l'état de délabrement total de l'ex-LNS (laboratoire national de la santé), pour des raisons de niveaux d'équipement.

Nous avons engagé une réinstallation de la totalité des laboratoires du LNS et, en 1995, l'Agence va investir 60 millions de francs dans ses laboratoires, ce qui représente un peu plus que l'investissement global du ministère de la santé, hors services extérieurs.

Nous les spécialisons. Montpellier devrait être dédié au médicament chimique, Lyon au médicament immunologique et Paris au médicament protéique, à la biologie, aux réactifs et aux produits sanguins.

Nous recrutons des contractuels, sur ressources propres, ce qui n'aurait pu être fait à l'époque du laboratoire national de la santé (LNS). Nous toilettons le statut.

Nous faisons effectivement aujourd'hui le contrôle du réactif et nous avons une certaine avance par rapport aux autres pays européens. Nous faisons un contrôle des échantillons de médicaments à l'occasion des missions d'inspection.

L'Agence n'est pas, à ce jour, en mesure de contrôler les produits de la thérapie génique : cela nécessiterait des investissements massifs, une habilitation législative probablement. Nous ne sommes pas fondés à réaliser ce laboratoire, même si certains de nos sites (Montpellier par exemple) sont extensibles et pourraient le permettre.

M. Claude HURIET - Lors des travaux parlementaires visant à créer une Agence du médicament, le sort du laboratoire national de la santé avait été longuement évoqué. Ce qui avait prévalu, dans la solution adoptée, était le constat de la pauvreté des moyens du laboratoire national de la santé et de la nécessité d'un changement de cadre.

M. Florian HORAUD - En matière de sécurité virale, quel est l'outil qui intervient ?

L'évaluation du risque viral est fait par des sociétés spécialisées. C'est un service payant. L'institut Texel (Test expertise en biotechnologie) effectue des tests à la commande. Il y a une négociation scientifique entre le client et Texel. Cette négociation permet d'identifier certains protocoles. Ce service donne au client un rapport sur la conformité aux bonnes pratiques de laboratoires. Le client présente ce rapport devant le groupe de sécurité virale ou celui d'Axel Kahn qui donne un avis. A l'heure actuelle, la thérapie génique est plutôt une thérapie alternative et compassionnelle. Il s'agit d'essais en phase I qui portent sur un nombre limité de malades. Tant qu'on restera à ce niveau, je crois que le système actuel -même s'il n'est pas suffisant- assure une certaine sécurité grâce aux services spécialisés de l'Institut Pasteur. J'estime que, comme en Angleterre, ce système devrait être coiffé par un organisme, comme l'Agence du Médicament, chargé d'inspecter la société contractuelle. Malheureusement, cette proposition suscite des réserves.

Il est de l'intérêt de la santé publique que les institutions étatiques coopèrent avec la société contractuelle. En France, on ne veut pas la reconnaître. C'est pourtant elle qui fournit les rapports.

Le danger sera difficilement identifiable parce que les essais sont effectués sur des malades en phase terminale.

Jean-Yves Nau a fait paraître dans *le Monde* un article avec lequel je suis en désaccord. On ne peut pas identifier une contamination virale sur un seul cas. Scientifiquement, statistiquement une contamination virale est identifiée sur un groupe de malades.

Il n'est pas impossible qu'un certain nombre de médicaments aient pu transmettre des virus. Ainsi, aux USA, l'immunoglobuline intraveineuse a pu transmettre l'hépatite C à des malades immunocompromis.

Les malades passent et s'en vont. Ils doivent être suivis. Sans surveillance médicale, sans étude sur un groupe, on ne peut rien affirmer. Dans la thérapie génique, une pression émotionnelle du public pourrait être dangereuse. Il faut veiller à ne pas l'alimenter inutilement.

M. Claude HURIET - Les capacités de contrôles en matière de sécurité virale sont essentiellement le fait de l'institut Pasteur ?

M. Florian HORAUD - Ils relèvent de laboratoires spécialisés.

M. Claude HURIET - Vous suggérez que l'on se donne les moyens de contrôler ces expertises ?

M. Florian HORAUD - Il y a le problème de la compétence du laboratoire national de la santé sur tous les produits biologiques. Les commissions qui s'occupent de la thérapie génique doivent se concerter davantage et relever d'une seule autorité.

M. Claude HURIET - Quel peut être l'organisme de référence en matière de sécurité virale ?

M. Florian HORAUD - Les dossiers de sécurité virale sont construits par l'industriel, avec les sociétés contractuelles. Ils sont examinés par le groupe de sécurité virale à l'Agence du médicament. Cette procédure est bonne. Avec les commissions d'Alex Kahn et de M. Jean-Pierre Zalta, nous sommes responsables de la décision sur les risques que peut transmettre l'outil.

Le maillon faible se situe au niveau du lit du malade.

C'est à ce niveau qu'il faut mettre en place des centres agréés, avec du matériel et du personnel spécialisé pour ne pas compromettre le procédé.

Pr. Jean-Paul CANO - Actuellement, la majorité de ces contrôles sont sous-traités et réalisés à l'étranger : aussi, il conviendrait d'inspecter et d'accréditer ces laboratoires. Une organisation des contrôles des procédés et des produits de thérapie génique doit être mise en place dans l'Agence du Médicament.

M. Florian HORAUD - Il y a trois niveaux :

- l'évaluation de la sécurité virale qui est assurée

- la petite fabrication de l'outil qui pose problème. Même si le dossier est de qualité, la fabrication artisanale doit être réalisée par des gens qualifiés. Pasteur ne veut pas le faire. Rhône-Poulenc l'envisage. Il faudra s'interroger sur la fabrication.

- le lit du malade.

Le tout doit être supervisé par l'Agence du Médicament.

M. Claude HURIET - Merci, Monsieur le Professeur.

**C. AUDITION DE M. AXEL KAHN, DIRECTEUR DE RECHERCHE A L'INSERM, PRESIDENT DE LA COMMISSION DE GÉNIE BIOMOLÉCULAIRE, MEMBRE DE LA COMMISSION DE GÉNIE GÉNÉTIQUE ET DU COMITÉ NATIONAL CONSULTATIF D'ÉTHIQUE**

M. Claude HURIET - A l'occasion des travaux parlementaires consacrés à la bioéthique, ont été évoquées les thérapies géniques et cellulaires et la place que le législateur pouvait leur attribuer.

Un certain nombre de scientifiques craignent que l'intervention du législateur ne fige, voire compromette, des recherches prometteuses.

C'est pourquoi la commission des affaires sociales m'a confié une mission d'information de six mois. Je suis entouré dans cette mission par un comité de référence.

M. Axel KAHN - Médecin, directeur de recherche à l'INSERM, je dirige un laboratoire dont une partie de l'activité est consacrée à la thérapie génique. Dans ce domaine, je suis probablement le responsable d'une des équipes très actives en France et dans le monde.

Je suis le président de la commission de génie biomoléculaire, membre de la commission de génie génétique, membre du comité national consultatif d'éthique. J'ai également des liens avec le monde industriel. Je suis vice-président du programme bio-avenir Rhône-Poulenc-Rorer.

La thérapie génique se définit par un mot qui nous permet d'aller droit au coeur du sujet : c'est l'utilisation d'un gène comme un médicament, quelles qu'en soient les indications. Qu'il s'agisse de maladies génétiques ou de maladies non génétiques. Le moment à partir duquel on peut remplacer une protéine thérapeutique, quelle qu'elle soit, par un gène qui en commande la synthèse in situ, fait entrer ce procédé thérapeutique dans le cadre des thérapies géniques.

Dans cette condition, je n'inclus pas les médicaments qui sont composés d'autres acides nucléiques qui n'ont pas le pouvoir de coder, par exemple des oligonucléotides.

Je parle ainsi de gène-médicament plutôt que d'ADN médicament. Les indications de la thérapie génique sont très larges. Elle peut porter sur n'importe quelle maladie -chronique ou aiguë, grave ou pas- (infection, cancer, rhumatologie, vaccination...) dès lors qu'on peut remplacer le traitement à l'aide d'une protéine thérapeutique par l'administration d'un gène en commandant la synthèse in situ.

Dire que la thérapie génique est le gène-médicament signifie, qu'à terme, au moins l'un des composants de la thérapie génique a vocation à être un médicament. Ce gène est une molécule chimique médicamenteuse comme une autre. Ce médicament particulier devra être intégré à un procédé thérapeutique qui comportera de nombreuses phases identiques à celles de classiques procédures thérapeutiques médicales : délivrance du produit, préparation reproductible et standardisée, etc. Par conséquent, je vais énumérer les différentes manières dont on peut administrer une thérapie génique en commençant par ce qui est clairement un médicament et puis en envisageant ensuite ce qui ne l'est pas.

Dans l'avenir, et même maintenant, dans un protocole vaccinal, on peut imaginer l'administration directe d'une molécule d'ADN correspondant à un gène sans rien autour, par injection intramusculaire. Cette stratégie dite "ADN vaccinant" est très prometteuse et il n'y a pas de raison de ne pas considérer ces molécules comme des vaccins et des médicaments comme les autres. On pourrait également l'administrer après avoir augmenté ses capacités de pénétrer dans les cellules de par son interaction avec des formulations diverses. Dans ce cas là, il s'agit de galéniques particulières pour administrer un médicament nouveau qui est cette molécule d'ADN.

Dans d'autres cas, très fréquents aujourd'hui, on peut intervenir sur un patient particulier et administrer le gène par l'intermédiaire de toute une série de procédés qui comporteront une phase de prélèvement, de culture et de greffe de cellules. Dans le cas d'immunodéficience due à un déficit enzymatique des globules blancs, on les prélève, les stimule à proliférer pour les rendre infectables par un vecteur rétroviral dans lequel on a intégré un médicament particulier -le gène-, puis on les réinjecte afin d'obtenir un résultat thérapeutique.

Dans ce procédé thérapeutique, il y a convergence entre l'autogreffe cellulaire et l'administration d'un médicament chimique, à savoir le gène d'intérêt.

Il y a une troisième situation : on utilise directement dans l'organisme ce gène médicament par l'intermédiaire d'un vecteur viral. Dans l'avenir, on

peut imaginer que soient créées des formulations en ampoules scellées parfaitement caractérisées où un vecteur adénoviral, toujours le même, reproductible, qui aura subi tous les contrôles de qualité nécessaires, aura été génétiquement modifié pour accueillir le gène d'intérêt. Ces ampoules pourront être données à plusieurs personnes.

La thérapie génique a certainement vocation à être un médicament. Dans les procédés de thérapie génique entre aujourd'hui un médicament de type nouveau qui sera indiscutablement un médicament. Ce n'est pas parce que l'on fait une thérapie génique que la totalité du procédé thérapeutique peut être assimilé à un médicament au terme d'une phase de développement plus ou moins longue.

M. Claude HURIET - Vous n'êtes pas hostile à une assimilation sous condition de la thérapie génique au médicament.

M. Axel KAHN - Elle est un procédé qui comporte l'administration d'un médicament. J'étais hostile à l'assimilation qui faisait que le moment à partir duquel on avait mis un médicament génique dans une cellule, y compris une cellule autogreffée, la cellule devenait un médicament. C'était une manière perverse de ruiner toute la réflexion de la société française sur ce problème des greffes.

M. Claude HURIET - La loi sur la bioéthique comporte un titre particulier pour les organes, les tissus et les cellules. Quels sont les résultats actuels du traitement de l'immunodéficience des globules blancs ?

M. Axel KAHN. Je voudrais vous communiquer quelques chiffres : dans le monde, il doit y avoir environ 400 malades enrôlés dans des essais de thérapie génique. Ceci correspond à 120 ou 130 essais. La majorité de ces essais a été effectuée aux USA. La France se situe à un bon niveau : 16 essais ont été ou sont en voie d'être autorisés. Une dizaine de malades sont déjà enrôlés dans ces essais.

Le traitement de l'immunodéficience des globules blancs semble donner des résultats à condition de répéter régulièrement l'administration des globules blancs génétiquement modifiés. Ils n'ont pas la capacité de vivre éternellement. Ce ne sont pas des cellules souches. Les résultats sont difficiles à interpréter car pour des raisons éthiques et de prudence, les malades continuent à être traités par le médicament partiellement efficace antérieurement administré. Il y a interférence entre les procédés thérapeutiques mais leur état s'est amélioré.

Pour les autres essais, les résultats sont parcellaires, contestables mais pas négatifs. Contre le cancer, les résultats sont aujourd'hui relativement insuffisants. On ne peut pas dire qu'un malade cancéreux ait été très

notablement soulagé par la thérapie génique. Nous sommes en phase de développement.

M. Claude HURIET - Quels sont les spécificités des prérequis en thérapie génique ?

M. Axel KAHN - Il y a des pré-requis éthiques et des pré-requis techniques :

- il est nécessaire de consulter, d'informer le malade et sa famille -en application de la loi HURIET- sur l'incertitude totale des résultats ;

- le procédé thérapeutique doit faire l'objet d'une étude expérimentale préalable qui fasse la preuve de sa possible efficacité et de sa probable innocuité avant que de passer à l'essai humain. Ce point est essentiel. L'essai thérapeutique doit être scientifiquement motivé.

Au niveau de la sécurité, le test doit faire la preuve que dans les conditions où l'on intervient, on ne risque pas, de manière aiguë, d'aggraver l'état du malade.

Il ne faut pas priver le patient d'une autre perspective thérapeutique possible qui pourrait être développée ultérieurement.

Il ne faut pas faire courir de risque indu à l'environnement familial ou humain.

M. Claude HURIET - Vous avez évoqué les différentes modalités d'application, depuis l'injection d'ADN jusqu'à l'autogreffe cellulaire. J'étais parti avec l'idée que la thérapie génique faisait partie du domaine des drogues orphelines. Ne faut-il pas l'oublier ?

M. Axel KAHN - En soi, la thérapie génique n'est pas une catégorie de médicaments appartenant à la famille des drogues orphelines. S'il s'agit de maladies rares (20 cas par an en France), on peut l'envisager. Si on développe une méthode de thérapie génique pour délivrer de la calcitonine, ou soigner des cancers de la peau, il ne s'agit pas d'une drogue orpheline.

M. Claude HURIET - Il y a des maladies exceptionnelles. Les applications possibles sont d'après vous extensives ? Une politique en matière de recherche initiée au plan national ne doit pas se résumer à une politique de recherche aux perspectives limitées. Les techniques possibles et les problèmes posés au législateur vont couvrir un champ qui risque d'exploser. La réflexion ne s'inscrit pas dans le domaine des drogues orphelines.

M. Albert KAHN -Elle ne se limite pas aux drogues orphelines.

Si la société Merck arrive à démontrer qu'il y a une perspective de développement de la vaccination par ADN, pour le Sida par exemple, ce sont potentiellement des millions de personnes que l'on pourrait traiter par thérapie génique. Si demain, grâce à la vectorisation et plus particulièrement aux vecteurs inertes, on arrive à administrer dans des liposomes, des microparticules, des microcapsules d'ADN pour des maladies fréquentes, ce sera un médicament susceptible d'avoir un marché tout à fait important.

Sans aucune législation sur les drogues orphelines en Europe, de grandes industries se sont puissamment engagées dans la lutte contre certaines maladies fréquentes (maladies neurodégénératives, cancer).

Un très grand nombre de maladies dont le marché individuel sera faible ne pourront pas bénéficier de tous les efforts de la bio-industrie et de la recherche, si le législateur n'incite pas à faire des efforts.

M. Dominique MARANINCHI - Vous avez clairement défini les frontières entre le processus thérapeutique et le médicament. Certaines procédures thérapeutiques sont des médicaments quand ils viennent d'un individu et qu'ils sont distribués à un ensemble de population, même si l'individu est malade et si cette population n'est constituée que de quatre ou cinq personnes. Pour l'autogreffe, quand les cellules viennent de l'individu, qu'elles sont modifiées, il faudra dire que, pendant un bon moment, l'ensemble du processus n'entre pas dans le cadre du médicament.

C'est un médicament quand un gène est réintroduit de façon régulière et permanente, dans le cadre d'une procédure thérapeutique validée. Le reste appartient à l'individu et à toute une démarche thérapeutique.

M. Axel KAHN - Je partage la même analyse. Je peux dire ce qui peut, sans risque, être considéré comme un médicament et ce qui, aujourd'hui n'est pas et ne mérite pas d'être un médicament parce que cela amènerait à une remise en cause de principes éthiques de grande importance.

Ce n'est pas parce que l'on aura modifié la cellule pour y mettre un gène marqueur, un gène thérapeutique ou de sécurité que la totalité de la procédure d'allogreffe deviendra un médicament alors que toute la réflexion du législateur, des autorités morales, porte sur la spécificité de la greffe.

Si on met au point une cellule universelle, caractérisée, phénotypée, génétiquement modifiée et utilisée par exemple dans une capsule d'alginate pour délivrer, comme une micro pompe biologique, une substance thérapeutique, on retombe dans le cadre du médicament.

M. Claude HURIET - Je vois la zone frontière.

M. Philippe LAMOUREUX - Demain, on travaillera sur des masses de population importantes et des pathologies lourdes. Monsieur le sénateur, vous parlez de maladies orphelines. Je vous indique que dans les vingt molécules les plus vendues aux USA, il y a trois médicaments orphelins.

Madame Veil, il y a un mois, a demandé à ses collègues européens, que l'on réfléchisse à un statut du médicament orphelin.

M. Axel KAHN - Dès qu'un premier succès significatif aura été constaté pour une maladie fréquente, le développement pourra être rapide.

La thérapie génique n'est pas forcément chère. Il n'existe pas de molécules meilleur marché que l'ADN. C'est bien pour cela que les industriels se demandent comment ils pourront gagner de l'argent avec.

M. Claude HURIET - J'ai lu que 5 % des dépenses de santé en matière de médicaments pourraient être liées à la thérapie génique en 2015. Est-ce vrai ? S'agit-il de substitution aux médicaments actuels qui auraient alors disparu ?

M. Axel KAHN - Ces projections n'engagent que ceux qui les font. Ces projections sont l'une des bases de travail du monde industriel, justifiant l'ampleur des sommes investies. A l'heure actuelle, la thérapie génique est une thérapeutique qui n'a jamais guéri une maladie. Des centaines de millions de dollars ont été investis. Une analyse prévoit qu'en 2010 le chiffre de ce que l'on peut appeler thérapie génique approcherait les 300 à 400 milliards de dollars.

La thérapie génique ne remplacera pas les médicaments existants. Les problèmes pathologiques classiques sont à peu près réglés (hypertension artérielle, ulcère de l'estomac...). Les grandes maladies sont insuffisamment soignées (le cancer, la vieillesse et ses complications dégénératives). On se trouve sans médicaments réellement efficaces et il faudra innover pour améliorer les résultats. L'innovation sera biotechnologique.

La biotechnologie interviendra pour plus de la moitié des médicaments fabriqués en 2010, mais pas forcément par l'intermédiaire de la thérapie génique.

M. Claude HURIET - Peu de substitutions sont envisagées. Avec les perspectives de la thérapie génique peut-on envisager que le marché des antibiotiques ira en diminuant ou bien la thérapie génique servira-t-elle à repousser les limites des possibilités thérapeutiques actuelles ?

M. Axel KAHN - La seconde est la bonne.

M. Claude HURIET - Quelles sont les attributions de la commission que vous présidez ?

M. Axel KAHN - Une rationalisation est nécessaire. Il y a trop de commissions. Cela représente un surcroît de travail anormal. Mais cela n'a entravé en rien les efforts de recherche et les essais de thérapie génique. Sur les seize essais en cours, entre le dépôt du dossier et l'autorisation, le délai n'a jamais dépassé quatre à cinq mois quand l'expérimentateur ou la firme n'ont pas rencontré de difficultés imprévues. Il n'y a pas eu d'entrave réglementaire.

La loi du 13 juillet 1992 sur les organismes génétiquement modifiés concerne évidemment la thérapie génique. Les deux commissions mises en place par cette loi se sont retrouvées impliquées.

Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale le sont également. Le comité national consultatif d'éthique a donné un avis favorable général et considère qu'il n'y a rien d'intrinsèquement différent entre un essai de thérapie génique et un essai classique.

Le ministère de la santé dispose des commissions spécialisées en matière de sécurité virale, lorsqu'il s'agit de virus ou d'essais cliniques en général.

Nous disposons donc d'un arsenal législatif et réglementaire. La CGB (commission génie biomoléculaire) que je préside et la CGG (commission de génie génétique) à laquelle j'appartiens également, ont réalisé un dossier commun. Le pétitionnaire envoie le même dossier aux deux commissions qui travaillent ensemble et communiquent entre elles. Dans la CGB, pour améliorer la communication avec le ministère de la santé, Mme Marie-Thérèse Nutini est présente au titre de la direction générale de la santé et M. Trouvin au titre de l'Agence du médicament. L'intérêt de l'intercommission est de tenter de faire un travail plus intelligent et de le faire plus facilement.

M. Claude HURIET - La plupart des personnes rencontrées sont d'accord pour dire que beaucoup d'efforts ont été faits pour harmoniser et simplifier les procédures.

M. Jean-Paul CANO - Etes-vous partisan d'un dépôt d'IND, comme aux USA ?

M. Axel KAHN - Je ne peux pas répondre par oui ou non. Ce n'est pas une question centrale et je n'y ai pas réfléchi. Il faut voir les avantages et les inconvénients. Quelle est votre opinion ?

M. Jean-Paul CANO. En général, j'en suis partisan y compris pour les médicaments chimiques.

M. Claude HURIET. En quoi consiste l'IND ?

M. Jean-Paul CANO. Ce sigle signifie "Introduction of new drugs". Les Etats-Unis, quelques pays anglo-saxons, bientôt la Hollande, ont décidé

que les promoteurs devaient déposer des dossiers techniques répondant à des pré-requis. Ce n'est pas le cas en France. Actuellement pour répondre à cette question, au sein du conseil scientifique de l'Agence, nous avons créé un groupe de réflexion en étroite relation avec le syndicat national de l'industrie pharmaceutique (SNIP). Il faut une évaluation du contenu scientifique d'un dossier avant de démarrer une étude de phase I. On passe un peu vite du concept de l'innovation à l'évaluation clinique.

M. Axel KAHN. Autant pour un essai de phase I sur un certain nombre de personnes il est clair que ces règles communes et décidées après une réflexion s'imposent, autant, dans le domaine de la thérapie génique, on est dans un cadre qui est presque de préphase I. Dans la réalité, si on imposait de telles règles dans les essais, il y aurait beaucoup moins de 400 malades enrôlés. Il faut réfléchir aux conditions particulières des premiers essais de thérapie génique.

M. Dominique MARANINCHI - Il s'agit de la sécurité de la population, de la responsabilité avant l'autorisation de mettre en oeuvre une recherche biomédicale. La législation de 1988 couvre l'aval, pas l'amont. En thérapie génique, la recherche et le développement obéissent beaucoup à ce qu'on appelle la préphase I ou phase O. Il est pratiquement impossible de prédire dans un modèle animal adéquat quels seront les effets biologiques de ces médicaments. Le passage chez l'homme malade, en préphase I, c'est-à-dire avant le développement, est une étape obligatoire. Si nous avions un dispositif de type IND, nous disposerions d'un complément utile à la loi de 1988.

Sur les 400 malades enrôlés, vraisemblablement nombre d'entre eux ont fait l'objet d'une IND simplifiée.

M. Axel KAHN - Tellement modifiée et adaptée qu'elle n'en a plus que le nom. Il est clair qu'un essai de thérapie génique doit obéir à des règles.

M. Claude HURIET - Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale continuent à s'interroger sur la limite de leurs attributions, en particulier quant à la validité scientifique de leurs réponses. L'IND apporte une réponse mais peut leur donner l'impression qu'ils sont dessaisis de l'essentiel de leurs attributions.

M. Jean-Paul CANO - L'Agence du médicament vient d'établir un projet de pré-requis regroupant les études de toxicologie, de pharmacologie et de sécurité.

Mme Marie-Thérèse NUTINI - Aucun comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale ne voit une recherche comportant du biologique sans l'avis préalable du groupe de sécurité virale.

M. Claude HURIET - L'expérience acquise par les comités consultatifs montre qu'en l'absence d'un cadrage réglementaire qui aurait défini précisément leurs limites, l'usage et le bon sens font que les dérapages que certains redoutaient ne se sont pas produits. Les Comités ont établi leurs propres limites.

### **III. AUDITIONS DU 1ER MARS 1995**

#### ***A. AUDITIONS DE MME MARTINE RAPHAEL, PRESIDENT DU COMITÉ CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMÉDICALE DE L'HÔPITAL PITIÉ-SALPÉTRIÈRE ET DE M. LE PROFESSEUR PHILIPPE DUROUX, PRESIDENT DU COMITÉ CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMÉDICALE DE L'HÔPITAL KREMLIN-BICÊTRE***

M. Claude HURIET - Nous avons le plaisir d'accueillir au programme de nos auditions Madame le Docteur Raphaël, présidente du Comité consultatif de l'hôpital Pitié-Salpêtrière et Monsieur le Professeur Duroux, président du comité de l'hôpital Bicêtre.

Avant de vous laisser parler, j'aimerais vous présenter le cadre de la mission dont je suis chargé. Au cours du travail parlementaire des deux dernières années, a été évoquée à plusieurs reprises, la thérapie génique à travers des textes faisant référence aux médicaments, dans les textes de loi bioéthique... Il est apparu la nécessité de définir la notion de thérapie génique et de voir les conséquences que pouvait comporter son développement dans le domaine législatif et réglementaire et ce, sans précipitation.

Dans un domaine aussi évolutif et pointu, les chercheurs peuvent s'inquiéter de voir le législateur, intervenir prématurément et ainsi rigidifier, ralentir le développement nécessaire de la recherche qui doit s'inscrire dans un espace de liberté.

Suite à ces intuitions, la commission des Affaires sociales et M. Jean-Pierre Fourcade, son président, ont jugé utile de me confier une mission, avec le dépôt d'un rapport et de conclusions.

C'est donc une mission personnalisée avec cependant l'assistance des ministères concernés (santé, recherche, industrie...) des laboratoires, des universités.

Je vous propose maintenant de nous présenter vos expériences dans ce domaine.

Mme Martine RAPHAEL - Je suis présidente du comité de protection de la Pitié-Salpêtrière à Paris et hématologiste. Nous avons eu à donner au comité notre avis sur trois protocoles de thérapie génique.

M. Philippe DUROUX - Je suis président du comité de protection de Bicêtre. Lors de l'examen du protocole de thérapie génique relatif au cancer bronchique du poumon nous avons deux rapporteurs : un juriste et moi-même.

M. Claude HURIET - Nous en sommes à la troisième réunion de la mission et très rapidement est apparue la difficulté de calquer, par rapport au médicament, la démarche des pré-requis par exemple... c'est-à-dire ce qui précède la saisine des comités. En fonction de votre expérience, vous nous direz comment vous avez été saisi, quelles ont été les réflexions du comité, les conditions dans lesquelles vous avez rendu un avis, si vous en avez rendu un ?

Mme Martine RAPHAEL - Les trois protocoles concernaient pour l'un le glioblastome (tumeur cérébrale gravissime), deux protocoles visaient des mélanomes métastatiques. Ce qui nous est apparu dès la saisie, c'est la lourdeur des protocoles nouveaux. C'est la première fois que nous étions saisis pour cette sorte de stratégie thérapeutique. Nous nous sommes heurtés à trois aspects dans notre travail :

- la nouveauté et la nécessité des pré-requis. Il nous a semblé que nous étions aidés dans l'analyse des pré-requis par l'avis des commissions associées à ces protocoles : la commission de génie génétique, la commission de biologie moléculaire et la commission de sécurité virale. La première étape de notre travail a été de porter attention à l'avis de ces commissions.

- le deuxième examen que nous avons eu concernait plus particulièrement la pathologie tumorale. Nous avons soumis ces protocoles à deux rapporteurs : l'un spécialisé dans la pathologie donnée, d'une part, à un neurochirurgien et, d'autre part, à un neurologue. Pour les protocoles relatifs aux mélanomes, des cancérologues plus orientés vers le traitement de ce type de prolifération tumorale ont été appelés.

C'est l'étape de l'analyse de la pathologie proprement dite.

- la troisième étape qui nous a semblé très importante et extrêmement difficile à appréhender et là, nous avons discuté beaucoup avec les psychologues qui font partie de notre comité de protection, c'est l'information donnée au patient. On se heurte à un premier problème qui est celui de dire au patient la pathologie dont il est atteint. En effet, la stratégie va être tellement novatrice qu'on est obligé d'aller loin dans les explications données au patient concernant sa maladie. Autour de ces protocoles, un premier travail, dans le sens de : Quelle est l'information que l'on peut donner à ces patients ? Comment leur annoncer qu'ils ont une pathologie tumorale grave ? Comment

leur expliquer de façon simple un protocole de thérapie génique qui est déjà très compliqué pour les scientifiques ?

La transmission de l'information, le vécu de l'information de recevoir du matériel non humain dans un cadre de traitement que sont des lignées cellulaires de souris avec la transfection du gène (par exemple la thymidine Kinase)... ; comment transmettre une information très spécialisée à un patient à qui on a déjà annoncé et expliqué qu'il a une pathologie tumorale?

C'est ainsi que nous avons vu les choses dans notre comité.

M. Claude HURIET - Vous confirmez les difficultés très particulières de la thérapie génique au niveau des comités et je retiens qu'il y aura un développement à effectuer au niveau de l'information. Encore plus en amont : est-ce que les membres du comité ont à apprendre le vocabulaire de la thérapie génique ? Même lorsque l'on a une formation médicale, -nous en parlions avec une des personnes auditionnées la dernière fois, plus jeune que moi- nous n'avons pas été préparés au vocabulaire de la thérapie génique sur les bancs de la faculté. Qu'en-est-il pour les membres de comités ? Expliquer clairement aux malades des choses extrêmement compliquées, c'est quasiment impossible, mais faire comprendre également aux membres des comités, à travers un vocabulaire qu'il faut acquérir, qui est spécifique à la thérapie génique... Avez-vous prévu une formation préalable, en amont des questions d'information et de consentement que vous venez d'évoquer dans votre exposé ?

Mme Martine RAPHAEL - Dans la constitution des comités de protection de La Salpêtrière, nous avons parmi les membres des comités des chercheurs spécialisés dans ce type d'analyse. Lors de l'examen du protocole, nous l'avons expliqué à l'ensemble des membres du comité qui ont pu poser toutes les questions qu'ils souhaitaient. Dans les membres du comité, il y avait un cancérologue, un chercheur orienté particulièrement vers l'immunologie du Sida et donc vers la thérapie génique à l'ordre du jour... Ce n'était donc pas complètement nouveau pour la catégorie des membres de la catégorie des médecins hospitaliers et des chercheurs. Nous avons fait un effort d'explication pour les psychologues et les autres membres du comité.

M. Claude HURIET - Le nombre de non-médecins est prévu par un décret : 8 sur 12 je crois dont des médecins généralistes.

M. Philippe DUROUX - Ce que vous posez, monsieur le Sénateur, c'est le problème plus général du fonctionnement des comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale(CCPPRB). A Bicêtre, nous avons toujours associé -comme rapporteurs- un médecin et un non-médecin. Quand il n'y a pas de spécialiste dans le groupe, nous faisons appel à des experts. Le responsable du protocole, M. le professeur Tursz de l'Institut Gustave Roussy nous a expliqué, pendant plusieurs heures ce qu'il allait faire. C'est un problème important de faire comprendre aux membres du comité

consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) l'enjeu médical, avant de l'expliquer au malade lui-même.

M. Claude HURIET - Ne va-t-on pas vers une spécialisation du CCPPRB ? J'ai toujours soutenu la polyvalence des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB). La discussion avait été réouverte lors des récents travaux parlementaires. Si on évoluait par la force des choses ou en officialisant un état de fait, vers la spécialisation, c'est une partie importante de la philosophie de la loi du 22 décembre 1988 qui serait remise en cause. Ce que vous dites, c'est que vous avez pu -grâce à la qualité pédagogique des intervenants- permettre à tous les membres du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) d'être associés à la discussion et ça me paraît très positif.

Vous pensez donc qu'avec votre expérience, il est possible d'associer un membre des comités consultatifs à la réflexion dans le domaine de la thérapie génique comme dans d'autres domaines.

M. Philippe DUROUX - Vous aurez du mal à éviter la spécialisation. Par exemple, nous avons beaucoup de protocoles de cancérologie parce que ceux qui nous parviennent viennent de l'Institut Gustave Roussy. Forcément nous serons amenés à une certaine spécialisation même si je crois qu'il faut l'éviter.

M. Claude HURIET - Quelle est votre expérience dans le domaine de la thérapie génique, monsieur ?

M. Philippe DUROUX - J'ai la chance de n'avoir qu'un protocole sur le cancer bronchique du poumon qui est une maladie gravissime puisque actuellement, tous cancers confondus, la survie à 5 ans est de l'ordre de 7 à 8%. Il n'était pas inutile et même souhaitable que de nouvelles thérapeutiques soient découvertes. C'est la raison pour laquelle le groupe de l'Institut Gustave Roussy a proposé un protocole de thérapie génique dans le cancer primitif des bronches. Le chef du projet est le professeur Tursz de l'Institut Gustave Roussy.

Il y a deux sortes de thérapies géniques : celles qui veulent traiter un déficit congénital et celles, plus ambitieuses, qui veulent modifier un gène pour l'obliger à sécréter un certain nombre de substances. Dans le cadre du cancer bronchique du poumon, le but était d'introduire un gène qui ferait sécréter des cytokines (l'interlockiné 2 voire le tumor necrosis factor TNF) qui sont des puissants agents destructeurs.

C'est un protocole qui ne pourra être efficace que dans quelques mois ou quelques années. Il fallait donc commencer une première étape. Elle consistait à introduire un gène par un adenovirus et à vérifier que ce gène était

bien introduit dans les cellules tumorales grâce à un marqueur tout à fait classique, le galactosidase.

Pour mener ce protocole deux rapporteurs ont été désignés : un juriste, le professeur Truchet de la Sorbonne et moi-même, en tant que pneumologue. Nous avons longuement étudié le dossier qui faisait état d'études expérimentales préliminaires et de toutes les précautions. Il y avait aussi les pré-requis, en particulier de la commission de sécurité virale. Nous avons fait un certain nombre de remarques (4/5 pages) et le professeur Turz est venu devant le comité réuni en séance plénière pour expliquer son protocole de thérapie génique.

M. Tursz a dit lui-même qu'il avait appris beaucoup pendant cette réunion et qu'il avait pu modifier quelques points du protocole à la suite des remarques qui lui avaient été faites. Ces remarques étaient de plusieurs ordres:

- scientifiquement est-il acceptable de mettre en pratique ce protocole? Je pense qu'il y avait suffisamment d'arguments pour dire oui ;

- y a-t-il des effets négatifs pour le malade ? Est-ce qu'en injectant un adenovirus, ne peut-on pas créer des manifestations pathologiques chez le malade traité ?

A l'heure actuelle, la question n'est pas tout à fait résolue. On sait que l'injection aérienne de l'adenovirus peut provoquer des réactions d'inflammation bronchique. Aussi, avons-nous autorisé ce protocole dans une première étape seulement les deux doses les plus faibles. Nous pourrions poursuivre avec des concentrations plus fortes d'adenovirus s'il s'avère qu'il n'y a pas d'effets négatifs.

- des effets négatifs peuvent aussi apparaître pour l'environnement écologique en général car, comme nous l'avons vu tout à l'heure, on introduit dans les cellules, des gènes qui peuvent sécréter des substances toxiques. Imaginons qu'un adenovirus chargé de sécréter du TNF se dissémine dans la nature, contamine des gens normaux, vous imaginez les dégâts que cela pourrait provoquer ?

Nous avons été extrêmement précis sur les conditions d'isolement des malades et du personnel.

En effet, il était important que les adenovirus administrés aux malades, soient recherchés aussi chez les infirmières et que l'on autorise la levée de l'isolement que lorsque les prélèvements de la gorge, des urines, de toutes les sécrétions seraient négatifs vis-à-vis des adenovirus chez le malade.

Nous avons voulu que de grandes précautions soient prises au niveau du personnel infirmier contaminable. Nous avons beaucoup insisté sur les

conditions de recrutement de ce dernier. Il nous a paru nécessaire qu'aucune pression ne soit exercée sur le personnel afin qu'il se sente impliqué dans une technique nouvelle (la thérapie génique).

Enfin, nous avons insisté sur la nécessité d'un suivi. Il n'était pas question que nous envisagions les autres étapes c'est-à-dire l'augmentation des concentrations en adenovirus, les passages à des gènes qui sécrètent des cytotoxines dangereuses, sans concertation préalable. Nous nous voyons avec le professeur Turz très prochainement pour faire le bilan des cinq premiers malades traités.

M. Claude HURIET - Quand a débuté la première phase ?

M. Philippe DUROUX - Au mois d'août 1994.

M. Claude HURIET - En matière de thérapie génique, la part de l'inconnu est-elle plus large pour le passage de l'expérimentation animale à celle de l'homme, qu'elle ne l'est en matière de médicament ?

M. Philippe DUROUX - Ces essais thérapeutiques posent beaucoup de problèmes. Il y avait un dossier sur le marquage du virus chez l'animal qui a montré que le virus se localisait au niveau de l'arbre respiratoire, (ce que nous souhaitions), et qu'il n'allait pas dans les testicules.

Mais à partir de là, il y a un fossé, qu'il faut franchir entre l'expérimentation animale et l'expérimentation chez l'homme.

Mme Martine RAPHAEL - Le problème entre l'expérimentation animale et celle chez l'homme c'est qu'il y a une marge d'inconnue très importante.

Un des protocoles que nous avons eu à examiner consistait à introduire un gène dit « suicide » avec production de thymidine kinase (TK), où on intervient ensuite avec le gancyclovir. Dans les protocoles utilisés pour introduire ce gène, ce sont des cellules dites M 11 (de cellules souris transformées sur lesquelles on pense que le gancyclovir va agir et tuer les cellules de souris comme elles vont tuer les cellules tumorales). Il s'agit d'une hypothèse de travail qui a été vérifiée mais quelles sont les inconnues, quel sera le suivi ?

Je pense que le suivi pourrait être introduit pour les comités de protection dans ce type de protocole de thérapie génique.

M. Claude HURIET - C'est fait en partie dans la loi 24 juillet 1994 modifiant celle de décembre 1988. Les comités peuvent émettre un avis favorable sous condition d'être informés.

Mme Marie-Thérèse NUTINI - Il y a une ambiguïté dans la lecture de l'article L. 909-12 du code de la santé, que nous essayerons de corriger. Cet article stipule que les comités doivent être informés de la suite, mais actuellement certains comités estiment que pour reprendre une étude qui a été arrêtée par un effet indésirable grave, par exemple, cela doit passer par le comité de protection. Or là, c'est toujours du rôle du ministre de permettre ou non la poursuite.

M. Philippe DUROUX - Dans le travail des Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale, il manque le suivi d'un protocole. En effet, on n'est jamais sûr que le protocole qu'on examine est réellement celui qui est appliqué. Ce que je souhaite c'est avoir les moyens ou que d'autres aient les moyens de vérifier ce fait. Est-ce le rôle de l'Agence du médicament ou d'autres personnes ? Je pense que certains audits permettraient de vérifier l'adéquation entre le protocole qui nous a été proposé et l'exécution réelle de ce dernier.

M. Claude HURIET - Ce n'est pas propre aux protocoles de thérapie génique mais ça m'intéresse beaucoup de savoir par les expériences que vous avez eues, quels sont les dérapages possibles et d'appréhender comment le pouvoir législatif ou, plus souvent, le pouvoir réglementaire peut les prévenir.

M. Jean-Paul CANO - Sur le suivi des deux protocoles de thérapie génique, quelles sont les recommandations minimales que vous formulerez ? En d'autres termes, verriez-vous la mise au point d'une fiche de suivi adaptée à chaque pathologie, prévoyant des examens anato-pathologiques à faire en cas de décès du patient ? La taille de ces essais est très réduite. Nous parlons d'essais mais est-ce un terme approprié ou n'est-ce pas une simple traduction du langage classique utilisé en matière de développement de médicaments ?

M. Philippe DUROUX - Vous élargissez avec raison le sujet. Je vous ai parlé de suivi au sein de l'équipe de M. Turz qui doit nous rendre des comptes sur ses résultats. Ce que vous abordez, c'est le suivi chez le patient qui a subi un protocole de thérapie génique. On ne sait absolument pas ce qui va se passer dans 20/30 ans pour le malade. Il faudrait une fiche de suivi de thérapie génique, spécifique en ce qui concerne tous les aspects : fécondité, anomalies héréditaires...

Notre groupe devrait demander l'élaboration de ces fiches qui m'apparaissent tout à fait appropriées.

Mme Martine RAPHAEL - Tout à fait d'accord. Je pense que le suivi, le contact avec les investigateurs sont essentiels pour des éléments spécifiques. Pour les fiches et le suivi... C'est un suivi beaucoup plus large qui va dépasser le suivi « immédiat » du patient inclus dans le protocole de thérapie génique. Les comités de protection peuvent jouer un rôle mais cela dépasse leurs compétences, à mon avis.

Mme Pascale BRIAND - En matière de formation des membres des comités consultatifs, vous nous avez dit qu'elle était assurée par les demandeurs. A votre avis, n'y a-t-il pas risque d'introduction de biais dans le type d'informations fournies ?

Mme Martine RAPHAEL - Nous avons dans notre équipe plusieurs membres chercheurs. C'est vrai que nous n'avons pas fait venir des spécialistes extérieurs. Peut-être pourrions-nous prévoir au sein de notre comité, en dehors de tout protocole, la formation et l'information concernant la thérapie génique.

M. Philippe DUROUX - Comme nos rapporteurs ne sont pas rémunérés dans notre comité consultatif, nous pouvons faire venir des spécialistes. S'il y avait le moindre doute, nous n'hésiterions pas à réunir en même temps que l'investigateur, un expert.

Mme Pascale BRIAND - Les avis des commissions sont-ils assez documentés pour vous rassurer en matière de sécurité virale ?

Mme Martine RAPHAEL - Nous avons pensé qu'ils étaient suffisants.

M. Philippe DUROUX - Si nous avons à vérifier la véracité des avis des commissions, vous m'inquiétez madame ! Nous avons une confiance absolue dans la commission de sécurité virale.

Mme Pascale BRIAND - Ce n'est pas le sens de ma question ; ce que je souhaite savoir, c'est si le simple résumé des conclusions des diverses commissions vous apparaît suffisant ou si vous souhaiteriez disposer de l'argumentaire.

Mme Martine RAPHAEL - Un résumé des débats et les conclusions. Quel est le rôle, selon vous de la commission de sécurité virale, c'est de dire quoi ? Que ce n'est pas dangereux pour l'homme, l'environnement ? Où se situe le champ d'action ?

Mme Pascale BRIAND - La commission donne un avis relatif à la sécurité pour l'homme. Pour la Commission de génie génétique et la Commission de génie biomoléculaire, c'est un avis qui donne le niveau de confinement requis pour l'obtention et l'utilisation des organismes génétiquement modifiés (commission de génie génétique) qui sont proposés et pour la Commission de génie biomoléculaire, elle traite des risques potentiels de dissémination. C'est très clair.

Troisième point : je n'ai pas retrouvé dans vos propos, concernant la plus grande difficulté du passage de l'animal à l'homme en matière d'expérimentation, beaucoup d'éléments objectifs par rapport aux essais relatifs aux médicaments. Comment justifier un passage plus rapide dans le cadre de la thérapie génique qu'il ne l'est pour d'autres thérapeutiques ?

M. Philippe DUROUX - On ne doit pas aller plus vite. Je pense qu'il y a peut être une inconnue plus grande lorsque l'on introduit des gènes dans un patrimoine génétique. Le virus peut être un agent cyto-toxique. Le risque est plus grand qu'avec un médicament puisque ce dernier, absorbé par l'organisme du patient se dégrade et ne va pas dans l'environnement. Ce que je crains avec les virus et rétro-virus c'est leur potentialité maligne et leur propagation dans la nature.

Mme Pascale BRIAND - Nous pouvons avoir des réponses avec les essais sur les animaux.

M. Philippe DUROUX - Nous en avons déjà.

Mme Pascale BRIAND - Peut-être faut-il plus d'expérimentations réalisées sur des animaux de grosse taille.

M. Claude HURIET - Il y a des risques de contamination d'autres personnes qui ne sont pas destinées à recevoir ce traitement.

Mme Marie-Thérèse NUTINI - Il y a déjà le problème avec les vaccins viro-vivants comme le vaccin polio ; mais je pense qu'il manque de modèles animaux dans le cas de la thérapie génique.

Mme Pascale BRIAND - Je pense que les modèles animaux qui permettent de tester l'efficacité manquent souvent. En revanche, utiliser l'animal pour évaluer le risque d'utilisation d'une stratégie en particulier d'un vecteur particulier, on peut le faire chez un animal qui ne présente pas la maladie que l'on veut traiter, en particulier pour avoir des réponses en matière de réactions immunologiques, de transmissions, etc.

M. Jean-Paul CANO - Vous avez limité l'essai à deux doses : sur quels critères vous êtes-vous basés pour définir ces deux doses ? Avez-vous fait référence à des études similaires déjà réalisées dans le monde et aux Etats-Unis en particulier ?

M. Philippe DUROUX - Pourquoi deux doses ? :

- parce qu'il y avait des études chez l'animal qui montraient qu'il pouvait y avoir des réactions d'inflammation dans les bronches ;

- parce qu'un essai aux Etats-Unis sur des mucoviscidoses avait montré qu'avec ce vecteur, il pouvait y avoir un afflux de cellules inflammatoires. L'essai avait été interrompu pendant quelques semaines pour vérifier ce point.

M. Jean-Paul CANO - Est-ce que votre première réaction n'a pas été de vérifier si ce type d'essai n'avait pas déjà été effectué ?

M. Philippe DUROUX - Oui, nous avons une bibliographie dans le monde sur ce sujet. Ce qui est vrai, c'est qu'il n'y a pas dans les essais de thérapie génique, d'expérimentations complètes sur l'animal. Je ne sais pas s'il y a eu des essais conduits de A à Z chez l'animal pour montrer que les gènes sécrétés par cette tumeur étaient efficaces sur un modèle tumoral animal. Mais je ne suis pas spécialiste.

Mme Pascale BRIAND - Les commissions Commission de génie génétique, Commission de génie biomoléculaire... évaluent les risques potentiels et il vous revient ensuite de juger au vu des expériences réalisées si le bénéfice/risque justifie l'essai. Pensez-vous que chaque Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale rassemble les compétences permettant d'émettre un avis circonstancié ?

M. Philippe DUROUX - C'est la première chose dont nous ayons eu à discuter lors de la première séance, et je tiens à vous dire que le débat a été mené avec force.

Est-ce qu'un Comité consultatif doit simplement dire « ce n'est pas toxique pour un malade » ou doit-on aller plus à fond sur le côté scientifique ? Cela a été un débat extrêmement houleux qui m'a fait craindre pour l'existence même du comité.

Nous devons juger scientifiquement d'un protocole, car il ne paraît pas « éthique » de faire subir un protocole à un sujet s'il n'y a pas une base scientifique solide et correcte. Ce qui n'est pas évident, monsieur le sénateur. Nous avons eu des rapports -non pas conflictuels mais forts- avec l'Agence du médicament parce que nous avons eu deux interventions de cette dernière qui ont arrêté temporairement un des protocoles alors que nous avons donné un avis favorable.

Mme Martine RAPHAEL - On doit répondre à la pertinence scientifique d'un protocole. Je pense qu'on ne peut pas trouver dans une instance de 12 personnes, toutes les données pour juger de la pertinence scientifique d'un protocole. Aussi, nous nous basons beaucoup, quant à nous, sur les promotions de ces protocoles par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ou l'INSERM. Ceci parce que je pense que ces scientifiques ont déjà examiné la validité du protocole, sa sécurité et qu'au comité consultatif nous n'avons pas les mêmes compétences scientifiques même si nous pouvons donner notre avis sur certains points.

M. Claude HURIET - Oui, ça a été effectivement un débat très important au moment de la mise en place des comités consultatifs. La validité scientifique s'appuie essentiellement sur la qualité des experts.

M. Philippe DUROUX - Nous avons une liste d'experts donnée par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Mme Martine RAPHAEL - Il faudrait peut-être un passage devant une commission supplémentaire pour ce genre de protocole. Actuellement, c'est l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et l'INSERM ; si la promotion devient industrielle, l'analyse scientifique sera différente.

**B. AUDITION DE M. LE PROFESSEUR PHILIPPE LAGRANGE,  
PROFESSEUR EN MICROBIOLOGIE A PARIS VII, CHEF DE SERVICE  
A L'HOPITAL SAINT-LOUIS**

M. Claude HURIET - Nous accueillons maintenant le professeur Lagrange, président du groupe d'experts sur la sécurité microbiologique des dispositifs médicaux, produits et procédés utilisés à des fins médicales. Monsieur, nous aimerions que vous nous présentiez votre expérience.

M. Philippe LAGRANGE - Je suis donc professeur de microbiologie à Paris VII, chef de service à l'hôpital Saint-Louis à Paris et responsable depuis le mois d'août 1994 du groupe d'experts.

La première question que s'est posée ce groupe n'a pas seulement concerné les dispositifs médicaux implantables d'origine humaine ou animale, mais aussi les problèmes de transferts d'organes et ceux liés à la thérapie génique et cellulaire.

Il est important d'avoir un groupe d'experts pour évaluer la sécurité microbiologique en matière de thérapie génique et cellulaire et nous essayons de travailler dans ce sens.

Au niveau de la thérapie génique et cellulaire, sans revenir sur son importance économique ou thérapeutique dans les années à venir, il est important qu'il y ait une réflexion communautaire sous forme de protocoles ou d'évaluation. A l'heure actuelle, seuls les protocoles existent. Aussi doivent-ils être menés non seulement au niveau local, mais aussi au niveau international.

M. Claude HURIET - Pourriez-vous me préciser ce que sont les dispositifs implantables animaux et humains ?

M. Philippe LAGRANGE - Tout dispositif à visée substitutive chez l'homme. Par exemple, en cas de déficit cartilagineux, il y a transplantation de tissus osseux à base de minéraux ou corail.

M. Claude HURIET - Nous avons évoqué à plusieurs reprises les « organoïdes ». Sont-ils inclus dans les dispositifs implantables ?

M. Philippe LAGRANGE - Parmi les dispositifs implantables, il y a certains dispositifs immuno-isolants qui sont des petites capsules renfermant des cellules xénogéniques c'est-à-dire totalement étrangères mais qui sont

protégées vis-à-vis de la réponse immunitaire. Par exemple, nous avons eu un dispositif de filtration dû à des cellules hépatiques de Carcinome permettant l'épuration. Ce sont des dispositifs vivants, en dérivation au niveau du corps, qui nécessitent une sécurité microbiologique.

M. Claude HURIET - Qu'est-ce qu'un organoïde ?

M. Philippe LAGRANGE - Je connais les viroïdes à base d'ARN, monobrin, recourbés connus dans le monde végétal. Ils n'ont pas encore été isolés dans le monde animal, mais peut-être existent-ils ?

Mme Pascale BRIAND - En thérapie génique, les organoïdes sont des implants de substances organiques et de collagène associés à des facteurs de croissance sur lesquels les cellules qui ont subi ou non un transfert de gènes peuvent être réimplantées.

M. Claude HURIET - Peut-on envisager qu'un organoïde soit implanté chez un diabétique ?

Mme Pascale BRIAND - Oui.

M. Jean-Paul CANO - Est-ce avec l'Etablissement français des greffes que vous entretenez les relations les plus privilégiées ?

M. Philippe LAGRANGE - Nous nous sommes demandés, lors de la deuxième réunion du groupe si les établissements publics compétents en santé publique ne devaient pas avoir leur propre commission de sécurité microbiologique ou s'il fallait que ceux-ci soient rattachés au groupe d'experts. Récemment, nous avons conclu un accord de coopération bilatérale avec l'Etablissement français des greffes, pour étudier certains dossiers au titre de la sécurité microbiologique.

Pour le moment, nos plus gros « clients » ce sont les structures administratives en relation avec des industriels proposant ces dispositifs et sur lesquels nous intervenons pour demander un certain nombre de précisions afin de vérifier que la sécurité microbiologique est correcte. Nous avons émis des fiches de structures demandant aux fabricants des réponses sur nos critères de base.

M. Jean-Paul CANO - Je pense que ces critères de base sont modifiables, adaptables selon les matières abordées ?

M. Philippe LAGRANGE - Tout à fait, nous avons adapté ces listes à deux modes d'évaluation. La première concerne les produits entrant dans des essais cliniques, la deuxième a trait à ceux qui sont déjà utilisés et qui ont démontré leur efficacité mais par lesquels un remboursement est demandé et pour lesquels la démarche est identique, mais où on n'a pas à mettre en balance

risque/sécurité. Lorsqu'il y a un essai clinique, il est important que l'on évalue le risque par rapport à la sécurité.

La gestion du risque est très importante et doit faire partie d'une évaluation thérapeutique expérimentée en fonction de son intérêt mais aussi de l'acceptabilité que les personnes (les malades) veulent bien prendre. Un point essentiel : il faut un consensus autour de l'acceptation du risque qui doit s'intégrer dans une mesure systématique.

Ces demandes sont encore assez méconnues dans certains domaines. Au niveau de l'infection, il y a des risques acceptables et d'autres qui ne le sont pas. Par exemple : la tuberculose, maladie professionnelle à l'hôpital. Si vous interrogez les personnes en contact avec les malades infectés connus ou suspectés, s'il y a des possibilités efficaces de médicalisation, l'acceptabilité d'une primo-infection est réelle.

Si la tuberculose provient d'un bacille résistant à tous les médicaments connus, le risque est plus sensible et moins accepté.

Pour la thérapie génique ou autre thérapie, il est très important de définir au démarrage l'acceptabilité du risque, de l'utilisation d'une nouvelle thérapie par rapport au bénéfice que l'on veut trouver et par rapport à la maladie elle-même.

M. Claude HURIET - Si on se réfère à l'exemple que vous venez de prendre, les bacilles tuberculeux, on est dans un domaine connu, pour la résistance éventuelle de BK aux antibacillaires. Mais dans la thérapie génique, domaine en friche, l'acceptabilité doit toujours se situer dans l'hypothèse la plus pessimiste.

M. Philippe LAGRANGE - Exactement. Il faut que cette thérapie soit acceptée avec des risques inconnus. C'est uniquement sur ces risques inconnus qu'il faut peut-être débattre et essayer de les limiter au maximum. Cette limitation maximum est, n'accepter l'utilisation que lorsque le pronostic vital est direct (le risque est accepté). Mais lorsque le risque n'est pas vital ou que l'on a une alternative thérapeutique, à ce moment, ne permettre d'accepter l'utilisation que si on a une maîtrise, ça peut s'expliquer.

Il faut un moyen de contrôle à un moment donné, s'il y a une recombinaison homologue qui se produit et qui était inattendue.

M. Claude HURIET - Ces virus vecteurs, au point où j'en suis, j'imagine que l'on peut les attaquer au cas où l'on veut s'en débarrasser. Il y a des antiviraux. Peut-on imaginer que l'on ne pourrait accepter comme virus vecteur que des virus qui sont sensibles aux antiviraux dont on dispose ?

M. Philippe LAGRANGE - C'est tout à fait envisageable, avec des gènes suicides.

M. Claude HURIET - J'avais l'impression que c'était du rêve.

M. Philippe LAGRANGE - Quand je parle de gènes suicides, ça peut être tout un système de régulation qui peut se mettre en place par un adducteur, s'il y a la preuve que l'on trouve parmi le vecteur que l'on a donné, une recombinaison dangereuse. C'est un signal.

M. Claude HURIET - Je suis heureusement surpris de votre réponse car je pensais que ces hypothèses étaient irréalistes ou du moins compliquées à mettre en place.

M. Jean-Paul CANO - Vous demandez, avant de démarrer un essai de thérapie génique, qu'il y ait une réflexion très forte sur les risques potentiels liés à l'arme « gène-vecteur » et des techniques à développer pour minimiser ces risques.

M. Philippe LAGRANGE - Tout à fait. A chaque fois que l'on a une borne, cela permet des progrès, de mieux unifier que les recombinaisons homologues ne peuvent exister.

C'est une démarche scientifique et de précautions pour pouvoir utiliser un certain nombre de vecteurs.

M. Jean-Paul CANO - C'est mieux de maîtriser, par exemple, ce risque de recombinaisons que vous soulignez, en amont du projet. C'est une question essentielle.

M. Philippe LAGRANGE - Tout à fait mais ça n'engage que ma personne.

M. Claude HURIET - Vous vous appuyez sur des possibilités réelles toutefois. C'est tellement important que je repose ma question : dans les recommandations que je peux être amené à faire, puis-je dire qu'un virus vecteur ne peut être utilisé que s'il porte en lui-même sa possibilité de destruction ?

M. Philippe LAGRANGE - Tout va dépendre des risques c'est-à-dire selon le type de virus que l'on utilise, vis-à-vis d'un sujet qui va recevoir ce vecteur. On peut affirmer à l'heure actuelle, que l'injection d'un certain nombre de vecteurs chez un sujet immuno-compétent va vraisemblablement dans un grand nombre de cas être associée à une faible durée d'expression du vecteur à cause de la réponse immunitaire.

Néanmoins quand on considère des sujets immuno-incompétents, qui vont être une des cibles importantes de la thérapie génique ou cellulaire,

l'absence de réponse immunitaire peut laisser passer des recombinants et d'homologues qui risquent de ne pas être éliminés et dans ce cas-là, il va falloir trouver une parade pour éliminer un risque potentiel. Notre évaluation devra alors être plus ciblée en fonction du vecteur utilisé et chez qui on va l'utiliser.

M. Claude HURIET - Pouvez-vous nous préciser ce qu'est une recombinaison homologue ?

M. Philippe LAGRANGE - De temps en temps, il y a un certain nombre de blocs de gènes qui peuvent passer d'un virus à un autre. Un exemple bien connu est celui des recombinaisons avec réarrangement entre myxovirus humains et myxovirus aviaires, où au cours d'infections doubles, des blocs de gènes vont pouvoir se combiner aboutissant à l'expression différente d'une protéine. Les variations majeures d'antigènes de Hémagglutine dis-myxovirus pourraient être liées à ces recombinaisons. On n'est jamais à l'abri de ces recombinaisons homologues, très difficiles à refaire en laboratoire mais qui surviennent dans la nature.

M. Claude HURIET - On les dit homologues pourquoi ?

M. Philippe LAGRANGE - Parce qu'elles utilisent des capacités d'être très proches les unes des autres et que par exemple, vous avez des homologues de certains virus animaux et des virus humains qui vont avoir des capacités de se rapprocher, de se coller, d'être transplantés ultérieurement en bloc autonome. Il y a des virus qui se recombinent plus ou moins facilement, néanmoins je pense que c'est à ce niveau-là qu'il y a un risque potentiel.

Pour le moment tous les rétrovirus sont délétés pour éviter ce phénomène.

Mme Pascale BRIAND - Il est très important de mettre en place des systèmes de vieille technologique et scientifique qui permettent au fur et à mesure de l'avancée des connaissances en virologie par exemple, d'avoir une meilleure évaluation des risques et de pouvoir juger de l'acceptabilité du risque en fonction de ces données évolutives.

En ce qui concerne la possibilité d'introduire des verrous de sécurité du type auto-élimination, l'auto-élimination ne se fera pas, en l'occurrence sur le virus lui-même mais sur la cellule dans laquelle se trouvera le virus. Le système que vous avez évoqué qui est l'introduction d'un gène codant pour une protéine toxique permettrait ainsi d'éliminer des cellules qui auraient intégré un rétro-virus en un site chromosomique provoquant l'activation d'un oncogène.

Pour éliminer cette population cellulaire, avoir un système de ce type qui permet l'élimination de la cellule est extrêmement important.

Introduire en plus du gène thérapeutique, un gène de sécurité est intéressant mais ne peut s'appliquer systématiquement Dans le cadre d'un vecteur adéno-virus, n'a pas le même intérêt puisque le génome adénoviral ne s'intègre pas.

M. Jean-Paul CANO - Avez-vous été consulté par un promoteur industriel ou institutionnel pour établir avec vous un cahier des charges, afin de gérer le risque bactériologique ?

M. Philippe LAGRANGE - Pour le moment non puisque le groupe d'experts s'est réuni pour la troisième fois en février et qu'il a été fonctionnel à partir du mois d'octobre. Nous sommes un peu neufs. Nous serons vraisemblablement consultés facilement vis-à-vis de la thérapie cellulaire en premier lieu, puis de la thérapie génique.

M. Jean-Paul CANO - En matière de thérapie cellulaire, le champ est vaste. En terme de dispositifs utilisés pour trier, sélectionner les cellules, je pense que vous allez être très souvent consultés. Quelle organisation avez-vous pour faciliter cette consultation par un promoteur institutionnel ou par un industriel ?

M. Philippe LAGRANGE - Je pense qu'un certain nombre de points concernant la sécurité microbiologique devront obligatoirement concerner:

- la traçabilité de l'origine des cellules utilisées ;
- leur traçabilité chez le receveur.

Dans le groupe d'experts actuels, les experts sont répartis selon leur spécialité sur le plan microbiologique et de santé publique.

Faudra-t-il faire appel à d'autres experts pour des cas particuliers ? Je pense que oui, pour évaluer le risque parasitologique par exemple. Nous n'interviendrons qu'à partir du moment où il devrait y avoir leur utilisation en tant que médicament et prise en charge par la société sous la forme d'un remboursement.

Nous ne pouvons pas intervenir en amont, nous n'intervenons qu'en aval. Est-ce qu'il existe des structures pour intervenir en amont ? Comme aux Etats-Unis, il pourrait y avoir une sorte de commission d'enregistrement ayant pour but la vérification que le dispositif employé répond à une sécurité. Ce système fédéral pourrait être national au niveau de la France.

M. Claude HURIET - Votre consultation n'est pas systématique ?

M. Philippe LAGRANGE - Nous sommes consultés à la demande de la Direction Générale de la Santé ou la Direction des Hôpitaux, suivant les dossiers qui leurs sont soumis dans le cas de la réglementation en cours.

M. Jean-Paul CANO - Lorsque l'on veut évaluer la sécurité, notamment microbiologique d'un forceur de cellules, que fait-on ?

M. Philippe LAGRANGE - Le comité est alors à votre disposition. Il est important qu'il y ait une sorte de guide pour les usines fabriquant, traitant ces cellules.

M. Jean-Paul CANO - A ce jour, vous n'avez donc pas inspecté la qualité de ces usines productrices ? Qui va prendre cette initiative? Qu'attend-t-on pour mettre en place cette surveillance ?

M. Philippe LAGRANGE - Je n'ai pas de réponse concrète. Notre souci sera la qualité. Dans certains dispositifs cellulaires, nous n'interviendrons qu'en cas d'utilisation du produit comme dispositif médical, produits ou procédés utilisés à des fins médicales.

***C. AUDITION DE M. LE PROFESSEUR JEAN-PIERRE ZALTA, PROFESSEUR DE BIOLOGIE GÉNÉTIQUE ET MOLÉCULAIRE À TOULOUSE, PRÉSIDENT DE LA COMMISSION DE GÉNIE GÉNÉTIQUE***

M. Claude HURIET - Nous accueillons maintenant monsieur le professeur Zalta de la commission de génie génétique. Vous nous direz, monsieur, quelles sont vos expériences et vos attentes en matière de thérapie génique.

M. Jean-Pierre ZALTA - Je suis donc professeur en biologie génétique et moléculaires à Toulouse et président de la commission de génie génétique. Schématiquement, la thérapie génique consiste à rechercher un gène pour obvier à un défaut de l'organisme humain, en l'introduisant par un vecteur. Pour cela, il faut plusieurs conditions :

- une première étape pour isoler le gène et définir le système vecteur,
- une deuxième étape pour utiliser le gène transporté par un vecteur à des fins de thérapie somatique.

Les problèmes sont de plusieurs ordres :

- **Pour le vecteur** : la génétique moléculaire est relativement « simple » et relève d'une expérimentation en milieu confiné c'est-à-dire en laboratoire. Isoler un gène reste donc assez facile.

La production du vecteur dans le laboratoire est encore expérimentale et l'industrialisation n'est, pour l'heure, qu'envisagée.

Le troisième problème est l'utilisation en milieu hospitalier, par le biais d'introduction du gène voulu.

Nous nous trouvons ici à la croisée des chemins des différents types de difficultés à résoudre notamment celle du confinement. En effet, le patient traité doit être isolé, confiné afin de ne pas laisser le système vecteur se propager, ne pas être disséminateur.

Les règles de fabrication et la mise en oeuvre des procédés relèvent de deux commissions distinctes qui ont toujours collaboré ensemble : la Commission de Génie Génétique et la commission de Génie Biomoléculaire. Ce que nous souhaitons, c'est un assouplissement administratif dans la procédure d'habilitation en matière de recherche. Il serait préférable qu'un regroupement des commissions soit opéré dans un organisme unique.

Nous disposons sans doute d'un arsenal de contrôle efficace, mais celui-ci est beaucoup trop dispersé.

Nous avons un arsenal efficace mais beaucoup trop dispersé.

**- La thérapie génique:**

\* Dans le cas de cancer en phase terminale, il est tout à fait envisageable de procéder à des essais compassionnels.

\* En France, il faut environ dix ans pour expérimenter l'efficacité et la sûreté d'un médicament. Pour la thérapie génique, je pense que ce délai est beaucoup trop long, voire même une perte de temps. Les recherches progressent très vite et ne doivent pas être ralenties. Ainsi le temps qu'une demande d'habilitation soit engagée et acceptée, la recherche sur le gène proposé dans la demande d'habilitation sera dépassée et une nouvelle procédure administrative sera à refaire. Ce qui n'est pas souhaitable.

La thérapie génique repose sur un jeu de construction moléculaire qui sera de plus en plus performant.

La commission de génie génétique s'intéresse à la phase fabrication, construction du vecteur, à sa mise en oeuvre en confinement adéquat.

M. Claude HURIET - Nous vous remercions de votre exposé très clair. Vous insistez sur la rapidité du progrès et surtout sur la nécessité de réduire le temps d'obtention d'une approbation. Est-ce la méthodologie et la manière qui progressent aussi vite ou n'est-ce que la méthodologie ?

M. Jean-Pierre ZALTA - Aujourd'hui, très peu d'essais ont abouti à une conclusion entièrement positive, pour être franc. Je me souviens d'un rapport du professeur François Gros dans les années 78/79 qui prévoyait à tort

déjà une explosion du génie génétique. Par contre depuis sept, huit ans, nous assistons réellement à une explosion.

Nous commençons à construire des outils propres au génie génétique. Les essais mondiaux sont en progression constante et concernent presque tous des systèmes homologues.

M. Claude HURIET - Nous sommes déjà dans un rythme explosif. Les outils et les méthodes sont assez au point et c'est donc l'utilisation de ces derniers qui risque de faire évoluer rapidement la recherche.

M. Jean-Pierre ZALTA - Nous sommes à la veille de créer des outils encore plus performants.

M. Claude HURIET - Les relations à établir entre le concept de drogue orpheline et la thérapie génique, vont-elles à l'encontre de ce que vous dites ?

M. Jean-Pierre ZALTA - Il est évident que l'investissement en matière de recherche est actuellement supporté par des laboratoires publics en majorité et quelques laboratoires privés. Cela représente des investissements considérables. Certains laboratoires sont au stade des études de développement, voire de production. Aujourd'hui, la thérapie génique est un mode de traitement très onéreux (nécessité d'un confinement...) tout comme il y a quelques années les transplantations cardiaques.

Comment réduire les coûts ?

- en précisant les moyens de ciblage du gène,
- en créant de meilleures conditions en milieu hospitalier.

Les conditions de sécurité pour la construction et l'utilisation de ces systèmes vecteurs sont banales et connues, identiques ou voisines à d'autres cas.

Ainsi pour l'industrialisation, nous avons un savoir très performant en ce domaine. Par exemple, l'Institut Mérieux maîtrise très bien les conditions opératoires de production des vaccins contre le virus de la fièvre aphteuse (maladie très dangereuse pour les bovins) dont la manipulation est de risque élevé.

La thérapie génique en milieu hospitalier nécessite des conditions précises de confinement, des « bonnes pratiques » tant au niveau du laboratoire, que du service hospitalier.

Ainsi pour les salles d'opération, nous savons que ces salles sont en sur-pression, alors qu'il faut être en sous-pression pour les opérations de thérapie génique afin d'éviter tout accident par dissémination..

De même, une formation du personnel est indispensable.

Il est nécessaire s'assurer impérativement chez un patient traité, du devenir du système vecteur biologique. C'est-à-dire que, par exemple, dans les fluides biologiques du malade en instance de départ de l'hôpital, il n'y ait pas circulation du vecteur utilisé.

M. Claude HURIET - La connaissance d'un moyen de destruction de ce vecteur, n'est-elle pas une condition à l'utilisation de ce vecteur ?

M. Jean-Pierre ZALTA - Il n'y a pas de système biologique sans danger.

En utilisant, par exemple l'adénovirus 5 défectif incapable de se « reproduire », l'hypothèse avancée est la possibilité du risque chez un patient contaminé par l'adénovirus sauvage d'une recombinaison conduisant à l'apparition d'un vecteur replicatif donc d'une dissémination du gène. Aussi, le personnel doit-il être contrôlé également.

Dire qu'il y ait une sécurité absolue est un non-sens, d'où la notion de danger potentiel.

Les experts en biologie cellulaire ou les autres ont pour objectif d'imaginer ce qui peut se produire dans de telles expérimentations, même si la fréquence d'une recombinaison est quasi nulle. Cette notion de risque potentiel n'existe que depuis une vingtaine d'années et a été générée par la thérapie génique.

M. Jean-Paul CANO - Quelles sont les dispositions à prendre pour favoriser le développement de la thérapie génique et pour garantir la sécurité sanitaire ?

M. Jean-Pierre ZALTA - Je me placerai tout d'abord dans une optique juridique :

Je pense qu'il faut envisager toutes les possibilités, tous les problèmes liés à la recherche dans un cadre relativement souple. La loi sur l'utilisation des organismes génétiquement modifiés préparée par le Sénateur M. Laffitte est, à mon sens, plus intelligente que la directive européenne, même si à première vue elle peut paraître plus contraignante. Si on veut élaborer une législation adéquate, il est indispensable de prendre en compte la notion d'évolution rapide de la recherche en matière de thérapie génique.

Il faut que les produits de la thérapie génique par rapport aux médicaments « classiques », bénéficient d'un allègement des contrôles innombrables c'est-à-dire tout en assurant la sécurité. En effet, le médicament risque en ce cas d'être obsolète avant même la délivrance de son autorisation de mise sur le marché.

Ne pas faire apparaître les produits de thérapie génique en tant que médicament classique ne me paraît nullement scandaleux, mais si l'on retient cette notion de médicament, il est justifié présentement que ces produits de la thérapie génique soient des médicaments d'exception.

M. Claude HURIET - C'est une question de fonds.

Mme Pascale BRIAND - Le fait de ne pas appeler « médicament », les produits de la thérapie génique, ne peut avoir pour justification de permettre d'avantage d'essais cliniques afin d'accélérer la phase industrielle. L'évolution rapide des techniques ne justifie pas de multiplier des essais cliniques quand les expérimentations préalables donnent toutes les raisons de penser que l'approche est inefficace.

M. Jean-Pierre ZALTA - Si les essais techniques sont trop discrets, l'industrialisation ne développera que très lentement et en petit nombre d'unités. Je pense aussi que les petites structures industrielles doivent être intéressées.

Aujourd'hui, déjà plusieurs industriels ont investi et font des études prospectives qui leur permet de prévoir des bénéfices différés importants d'ici environ quinze ans. Je ne plaide pas pour l'enrichissement des entreprises pharmaceutiques mais la thérapie génique a besoin d'investissements du fait des problèmes nombreux et coûteux qu'elle suscite.

M. Claude HURIET - Selon vous, il y a des raisons conceptuelles pour ne pas accepter le terme médicament, que voulez-vous dire ?

M. Jean-Pierre ZALTA - Je n'ai pas dit qu'il ne s'agissait pas de médicament mais qu'il ne fallait pas concevoir les produits de la thérapie génique comme des médicaments classiques.

M. Claude HURIET - Pourquoi y a-t-il deux commissions l'une de génie génétique et l'autre de biologie moléculaire ?

M. Jean-Pierre ZALTA - La commission de génie génétique traite des organismes génétiquement modifiés en milieu confiné. Elle évalue les dangers, les risques, les confinements en laboratoire, en serres en chambres d'hospitalisations. C'est un outil d'évaluation strictement scientifique.

La commission de génie biomoléculaire (CGB) a un rôle d'évaluation scientifique et d'ouverture vers la société civile (les industriels, les syndicats).

Elle correspond un peu à ce que fut la commission de génie génétique dans les années 70. C'est-à-dire rassurer objectivement la société sur ce qu'est le génie génétique tout en faisant une évaluation.

La commission de génie biomoléculaire présidée par Axel Kahn juge des conditions de dissémination d'un produit abouti, alors que la Commission de Génie Génétique juge d'un projet (souvent confidentiel) qui arrivera à un produit abouti.

#### **IV. AUDITION DU 16 MARS 1995**

##### ***A. AUDITION DE MME LE PROFESSEUR GENEVIEVE BARRIER, PRESIDENT DU SOUS-GROUPE « AUTRES RECHERCHES BIOMEDICALES » DU GROUPE D'EXPERTS POUR LES RECHERCHES BIOMEDICALES***

M. Claude HURIET - Nous recevons ce matin Mme Geneviève Barrier, présidente du sous-groupe « autres recherches biomédicales » dans le groupe d'experts pour les recherches biomédicales. Je souhaiterais que vous nous expliquiez votre mission et les experts, moi-même pourrions vous poser des questions par la suite.

Mme Geneviève BARRIER - En introduction, je tiens à dire que je suis totalement incompétente sur le sujet et, d'ailleurs, je croyais que c'était une erreur lorsque j'ai reçu la lettre de convocation.

Je me suis intéressée, à titre personnel, à la thérapie génique sous deux aspects :

- en premier lieu parce que ma véritable spécialité étant la médecine périnatale, j'ai assisté à de nombreuses discussions entre les accoucheurs et les pédiatres sur la possibilité de modifier la lignée germinale par ce type de thérapeutique, et j'ai pris conscience des fantasmes qui émergent lors de ces discussions ;

- en deuxième lieu, comme je suis chef du Département d'Anesthésie-Réanimation des Enfants-Malades, je lis ce qui a trait à la mucoviscidose, et notamment au procédé thérapeutique de l'inhalation par les malades d'un principe actif véhiculé par un virus.

En tant que présidente de la commission, je dois avec les experts, réviser les protocoles de recherches cliniques soumis au ministère de la santé qui pourraient poser des problèmes, soit de fond, soit de forme. Après la loi Huriet, les protocoles ont été confiés à des Comités Consultatifs de Protection

des Personnes qui ont des qualités -par exemple sur les validités techniques- très disparates en France. Parmi les problèmes essentiels, il y a toute la recherche en psychiatrie.

M. Claude HURIET - Une réponse provisoire à votre inquiétude quant à la disparité des Comités Consultatifs de Protection des Personnes, c'est le recours à l'expertise. Avez-vous été impliquée dans des protocoles de thérapie génique, au titre de vos fonctions aux enfants malades ou pour vos connaissances de la mucoviscidose ?

Mme Geneviève BARRIER - A titre personnel, non. Mais j'ai eu, comme d'autres, à anesthésier des enfants traités dans le service du Professeur Griscelli, aussi je m'intéresse aux protocoles en cours. Malheureusement, notre mission chez les enfants atteints de mucoviscidose est absolument terrible : nous recevons des enfants de plus en plus âgés, en état d'asphyxie avancée, que nous devons anesthésier pour effectuer des broncho-aspirations. Je suis personnellement touchée par la détresse de ces enfants pour certains desquels une anesthésie est nécessaire tous les quinze jours. Aussi sommes-nous très vigilants sur une éventuelle thérapeutique améliorant le sort de ces enfants. Nous avons beaucoup d'espoir en l'inhalation, même si, à titre personnel, je commence à douter.

Sur le principe de la thérapie génique, j'ai un souci : je me demande si un virus est le meilleur vecteur pour des enfants malades. Certains de ces virus deviendront-ils pathogènes, y-aura-t-il des réactions immunologiques ? J'aimerais pouvoir suivre les autres recherches en cours sur les vecteurs, tels les liposomes par exemple. Ca me gêne médicalement, peut-être à tort, même si je comprends techniquement la démarche.

Actuellement, il y a un protocole en préparation, mais je ne sais pas s'il est déjà en action.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Il y a un protocole européen de thérapie génique qui implique en France au moins trois centres dont le service du Professeur Navarro à l'hôpital Robert Debré et le service du Professeur Jean Rey à l'hôpital Necker. C'est un protocole multicentrique, d'une durée prévue de trois ans. La coordinatrice en France est Mme Cécile Roskov, ancienne interne, ancien chef de l'unité de pédiatrie, travaillant actuellement à la fois dans les services du Professeur Navarro et à l'hôpital Trousseau, en pneumologie.

Les résultats sont impossibles aujourd'hui à juger.

M. Claude HURIET - En l'état actuel des choses et conformément à l'arrêté du 28 avril 1994, le sous groupe que vous présidez serait concerné par la thérapie génique et, donc, logiquement, la thérapie génique ne ressortit pas du sous-groupe médicaments et produits assimilés. Est-ce que cette répartition

vous convient ? Etes-vous convaincue que c'est bien dans vos compétences ou verriez-vous des avantages à ce que le sous groupe médicaments soit chargé du problème ?

Mme Geneviève BARRIER - Franchement, je ne sais pas. Nous verrons lorsqu'il y aura deux, trois demandes de protocoles. Je crois qu'il faut attendre de voir quels seront les protocoles proposés : s'ils sont tous d'ordre pharmaceutique, il faudra envisager une révision de la position actuelle. Il me semble que, compte tenu de l'état actuel de la science sur ce sujet, il y aura des protocoles variés et que donc, peut-être, le fait que l'on nous a confié cette mission, répond à cette demande d'ouvrir un peu la possibilité de recherche et de ne pas la cantonner uniquement aux médicaments.

Je dois vous dire que je ne sais toujours pas pourquoi on m'a choisie comme présidente de ce groupe.

Mme Marie-Thérèse NUTINI - Le ministre de la santé a nommé Mme Barrier parce qu'elle sait mener un groupe dans lequel il y a plusieurs spécialités (immunologistes, spécialistes des greffes...). Dans le futur, il y aura possibilité pour le ministre d'élargir le panel des experts à d'autres spécialités quand les dossiers arriveront. Actuellement nous sommes un peu dans un flou, car nous savons que cela relève du médicament pour certaines choses mais la définition de ce qui reste n'est pas encore bien précisée.

Mme Geneviève BARRIER - Jusqu'ici, lorsqu'on nous a soumis des protocoles qui ne relevaient pas des compétences d'un des spécialistes du groupe, nous avons demandé des experts extérieurs. Nous n'avons eu aucun problème.

M. Jean-Paul CANO - Quel type de compétences extérieures allez-vous solliciter ?

Mme Geneviève BARRIER - Cela va dépendre des protocoles, et à ce jour, nous n'en avons pas encore eu.

M. Jean-Paul CANO - Puis-je revenir sur votre souci d'utiliser des vecteurs adénoviraux ?

Mme Geneviève BARRIER - On ne sait pas quels peuvent être les effets pathogènes à long terme de ces adénovirus. Est-on sûr qu'il n'y aura aucune suite pathologique quand on injecte des virus même modifiés à un enfant ? Connaît-on leur devenir à long terme ? C'est peut-être un fantasme, mais les virus sont encore peu connus, et cette part d'inconnu me gêne peut-être à tort.

Si nous avons des produits purement chimiques ou naturels qui soient des vecteurs possibles pour ce genre de thérapie, ça serait plus satisfaisant pour l'esprit.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - L'avantage du virus c'est la multiplication.

Mme Geneviève BARRIER - On a vu cela dans les greffes : si un virus accélère un clone dormant, déclenche une tumeur... cela me gêne beaucoup.

M. Philippe LAMOUREUX - Il me semble que les vaccins fonctionnent depuis longtemps sur les virus ; M. Trouvin, que nous recevons en fin de matinée, pourra nous donner des informations complémentaires.

Mme Geneviève BARRIER - Vous voyez ce qui arrive sur certaines tentatives de vaccins pour le sida, tous les virus ne se plient pas...

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Il est peu probable qu'aux vues actuelles des recherches, nous ayions avant l'an 2000, quelque chose à risque nul. L'avantage du virus -probablement ceux utilisés actuellement ne sont-ils pas les meilleurs et il y aura de grandes évolutions dans les mois et années à venir-, c'est qu'il va comme un « petit train » près de l'ADN, qu'il commence par se multiplier lui-même et tout seul puis qu'il met au niveau du chaînon ADN, ARN ce qu'il faut. Ce chaînon se multipliera à grande vitesse. Nous n'avons aujourd'hui aucun essai, à ma connaissance, qui montre qu'il y ait un meilleur outil. Nous avons en France certainement les cinq meilleurs chercheurs au monde, pour trouver le meilleur virus, que ce soit dans l'industrie ou à l'Institut Gustave Roussy, ou à Lille. Le vrai chemin c'est le virus et pas autre chose à ce jour.

M. Philippe LAMOUREUX - Le problème majeur, c'est la sécurité virale.

Mme Geneviève BARRIER - Exactement.

M. Dominique MARANINCHI - Nous confondons les perspectives d'une thérapeutique dans laquelle nous croyons à long terme et qui, bien évidemment, ne devra pas être réalisée à travers des vecteurs rétroviraux et la réalité du développement thérapeutique tout à fait nouveau qui est indépendant de la politique de développement habituel d'un médicament, qui n'est pas de la phase 1 mais de la phase 0 de préclinique réalisée chez l'homme. Je crois, il faut le redire très régulièrement, que nous sommes dans un champ d'expérimentation thérapeutique. On peut respecter l'éthique, la bonne pratique, la sécurité... mais c'est aussi une question de bon sens de mettre au point très vite une thérapeutique opérante.

J'aimerais avoir votre position : on peut penser que dans les cinq ans nous aurons besoin de vecteurs viraux pour transfecter des gènes. Est-ce que ces vecteurs sont des médicaments ? Je pense qu'avec un peu de raison, on peut baliser ce champ en disant : quand ils vont être appliqués à de grandes populations dans le cadre d'une politique de développement qui sera la fin de l'essai clinique, ils seront des médicaments. Pour l'instant, et pour les trois ans à venir, il n'y aura aucun vecteur associé à un gène qui sera assimilable à un médicament, c'est-à-dire qui méritera un dossier d'enregistrement pour une commercialisation. Nous allons devoir travailler pas à pas, groupe de malades par groupe de malades, avant d'avancer. Nous devons assurer la sécurité virale des patients et de l'environnement. Aucun industriel ne peut investir en disant « mon vecteur va être un médicament » puisqu'il sait très bien que ce vecteur est adapté de manière très temporaire. Nous sommes dans une période de mise au point et si on fait une spéculation raisonnable, il est probable que cela prendra au moins deux, trois ans, avant qu'il ne puisse avoir plus de dix malades traités par le même vecteur et le même gène. Il est peut-être urgent « d'être prudent » et de remettre ce domaine dans celui de la mise au point de médicaments futurs. On est presque en dehors même de l'expérimentation usuelle du médicament.

M. Claude HURIET - Vous considérez donc M. Maraninchi, qu'au terme d'une période de trois à cinq ans, le virus en tant que vecteur pourra être considéré comme un médicament alors que moi j'étais très sensible à la réflexion de Mme Barrier : un virus a une vie propre et on risque de ne jamais être assuré, qu'un jour ou l'autre, il n'y aura pas des modifications. Est-ce que c'est compatible ou non avec la notion actuelle du médicament ?

Mme Geneviève BARRIER - Je vais compléter la question sur ce point. Moi, je n'imagine pas que le virus puisse être un jour considéré comme un médicament puisque, dans ce cas, ce n'est pas le principe actif. On peut le considérer comme un solvant, c'est un véhicule, je ne vois pas sous quel critère, presque philosophique on en ferait un médicament.

M. Dominique MARANINCHI - Mme Barrier a tout à fait bien répondu à la question. Ce que je voulais dire c'est que dans les trois ans qui viennent nous aurons peut-être des formules associant un vecteur et un gène produisant un effet thérapeutique reproductible et stable qui permette au moins de dégager une perspective thérapeutique. Cet ensemble de constructions pourra être une thérapeutique qui sera encore expérimentale et pas de très grande diffusion, dans la mesure où il s'agit d'un vecteur qui a un véhicule. Que va-t-il se passer ? Si cette construction a un effet thérapeutique reproductible, d'autres techniques d'ingénierie faisant appel à d'autres vecteurs non viraux reproduiront assez rapidement cet effet thérapeutique. Mais pour la phase initiale, nous avons besoin de la construction.

M. Claude HURIET - A-t-on des arguments scientifiquement valables pour considérer la stabilité de l'édifice dans ces deux composantes ? La reproductibilité est une chose et intervient dans la notion actuelle du médicament, mais Mme Barrier fait apparaître le facteur temps. Que se passe-t-il au bout de cinq ou six ans ? Il faudra y réfléchir. J'apprécie que vous disiez que dans une échelle de temps courte, les progrès vont être rapides, n'intéresseront que des populations réduites et donc qu'il y aura une stabilité de cet échaffaudage permettant de les assimiler, au moins pour un temps, à un médicament.

Mme Geneviève BARRIER - Et dans cette hypothèse, je crois que nous ne pouvons plus faire l'économie d'un raisonnement né de l'affaire du distilbène. C'est-à-dire que les propositions de protocoles qui nous seront soumises doivent comporter une assurance de longue durée sous une forme ou une autre, qui permettra de couvrir cette hypothèse. Pendant cette période, même si elle est brève, même à supposer que dans cinq, dix ans on a trouvé, il y a des gens qui auront été soumis à ces protocoles. Il faut que l'assurance couvre cette durée. C'est là une vraie question.

M. Jean-Paul CANO - Je partage pleinement vos remarques quant à l'importance du suivi des malades. Un groupe d'experts réunis à l'initiative du ministère de la santé, a proposé la création d'une intercommission dont l'une des principales missions serait d'organiser le suivi particulier des malades, à court, moyen et très long terme, recevant un gène vectorisé, c'est-à-dire du matériel génétique recombinant.

Mais j'insiste bien sur la notion de sécurité et de suivi, à tout moment nous devons être capables de faire le point.

Mme Geneviève BARRIER - A ce point, monsieur, je voudrais attirer votre attention sur un autre sujet un peu différent, mais assez proche, car c'est un de nos défauts en France d'avoir un suivi insuffisant sur beaucoup d'autres sujets.

En tant que membre du comité national d'éthique, j'ai eu à traiter deux sujets sur les greffes de foie avec des donneurs vivants. Sur les deux protocoles qui nous ont été proposés et qui sont de bons protocoles, le suivi des greffés est satisfaisant, mais celui du donneur ne l'est pas. Or, ce sont des gens qui subissent des hépatectomies partielles, et même à court terme il n'y a pas de suivi suffisant du donneur.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Nous avons différencié deux types d'approche :

- celle qui va concerner 5 à 10 malades et qui est une approche recherche que personne ne conteste ;

- celle qui va concerner un grand nombre de malades, à échéance de deux, trois ans. Dans le monde entier, les expérimentations se font, par exemple pour la mucoviscidose, sur 250 enfants ; chez Rhône-Poulenc, il y a des essais sur des problèmes de biotechnologie dans le cadre du cancer. L'évolution est rapide dans de nombreux secteurs, avec un marché qui est mondial puisque les personnes capables d'être sur ce marché sont peu nombreuses.

Deuxièmement, puisque ce domaine va concerner rapidement un grand nombre de patients, il est indispensable qu'il y ait une qualité de suivi et de contrôle qui n'existe actuellement dans le monde que dans le cadre du médicament. En France, pour un bon suivi, il est nécessaire que des spécialistes en la matière, avec de l'expérience, soient employés. J'aurais tendance à dire que cela doit être très rapidement un médicament parce que :

- il y a l'habitude des bonnes pratiques de fabrication ;
- il y a tout un processus administratif qui empêche les actes insensés ;
- il y a des bonnes pratiques chimiques, pharmacologiques.

Tout un ensemble qui fait que l'on sait où l'on va. Je voudrais vous donner une précision : dans la fabrication du vecteur, le virus n'est qu'un excipient. Le gène, on peut également dire que c'est aussi un excipient. C'est le process qui devient l'élément clé de protection.

Prenons un exemple : le test d'identification de l'hépatite B, C, c'est-à-dire la PCR. Cette dernière a été décrite par des chercheurs X, Y qui n'ont pas breveté, malheureusement pour eux. Le brevet a été déposé par une grande société internationale rachetée par la suite par une autre société. Si bien qu'aujourd'hui, lorsque vous faites une PCR, la société X touche moult centimes. C'est donc le process qui a été breveté. Le problème sera le même en thérapie génique.

Un dernier point qui me semble majeur : il faut un suivi de tout cela. Il faut, en fait, ce que l'on fait pour le médicament : une évaluation du bénéfice/risque. On a parlé du risque à long terme de donnée du virus, mais il y a d'autres médicaments qui font cela !

Prenons, par exemple, la tachine dans la maladie d'Alzheimer. Dans cette maladie, la prescription de tachine peut occasionner, à hauteur de 30 % des cas traités, des hépatites dont 10 % des patients atteints ne s'en remettent peut-être pas ; quand le traitement marche (70 % des cas) cela permet de gagner un, deux ans, dans l'évolution de la maladie, c'est énorme.

J'aurais donc tendance à rapprocher en permanence les problèmes de thérapie génique et de thérapie cellulaire, parce que ce sont des domaines qui

doivent être gérés par des gens qui en ont l'habitude, c'est-à-dire les gens du médicament (les industriels, les chercheurs, les évaluateurs du médicament).

Mme Geneviève BARRIER - Je refuse le dogme qui consiste à dire "puisque ça se passe bien dans le médicament, il faut appliquer à la thérapie génique la même démarche. Tout d'abord, je ne suis pas sûre que l'évaluation à long terme soit bien faite dans le médicament ». D'autre part, le raisonnement qui consiste à dire que les gens qui ont des habitudes font mieux que les autres me laisse perplexe : comme expert auprès de la Cour de Cassation, je vois des médecins qui ne se sont astreints à aucune formation continue, utilisent des techniques obsolètes causes d'accidents et se justifient en disant "j'ai fait cela parce que je le fais depuis 30 ans.

M. Dominique MARANINCHI - Je suis entièrement d'accord avec ce qui a été dit mais il faut y mettre de grosses nuances. Est-ce que cela marche si bien dans le médicament, c'est la première interrogation et est-ce que la vigilance se limite à un ratio bénéfice/risque ?

A mon sens, ce dont nous parlons sont deux choses radicalement différentes :

- le ratio bénéfice/risque est fondamental pour la prise de décision en amont, au moment du développement d'un médicament. Cela n'a rien à voir avec la vigilance à moyen ou long terme. Lorsqu'on donne une autorisation de mise sur le marché en acceptant un ratio bénéfice/risque en faveur du bénéfice, cela ne signifie pas que nous n'ayons pas des réserves sur le futur.

Nos systèmes de vigilance, je le rappelle, ne sont pas adaptés à détecter des effets nocifs à long terme (ex. : hormone de croissance...).

J'insiste sur la vigilance parce que vous avez rapproché thérapie génique et cellulaire. La vigilance de la thérapie cellulaire est un système un peu particulier qui intègre le suivi d'une chaîne thérapeutique qui va du malade qui confie ces cellules à un opérateur (industriel, centre de transfusion sanguine, établissement de santé) afin de procéder à diverses opérations. Le donneur reçoit ces cellules traitées. La clé de la vigilance c'est le suivi de chaque chaîne : où ont été traitées les cellules, où ont-elles été réinjectées... ? Ce n'est pas la vigilance classique du médicament.

Il faut séparer ce que l'on a tendance à mélanger dans le débat :

- la vigilance d'amont avant la mise en oeuvre d'un essai clinique qui se fait à deux niveaux : l'essai préclinique (« early development »), la vigilance dans le cadre d'un programme qui va plus loin. Il s'agit de produit humain qui vient d'un homme et qui y retourne. L'opérateur doit suivre l'ensemble des opérations, parce que lorsque je fais les essais, je suis moi-même malade. Je vous cite un exemple : je mets en oeuvre un essai avec la

société Transgène pour essayer de bloquer la replication du virus HIV dans les lymphocytes de patients atteints du sida. Transgène va travailler très « proprement » avec moi, mais les effets secondaires seront-ils dûs au patient lui-même (c'est le cas le plus fréquent) ou à d'autres facteurs ?

La deuxième vigilance doit être à long terme, pour les thérapies les plus innovantes ou les plus dangereuses. Par exemple, dans le cas des patients greffés, l'Agence du médicament ne nous a jamais demandé la moindre information. Il n'y a pas de contrôle sur de longues périodes alors même que ces patients ont subi des opérations importantes, utilisant des thérapies somme toute nouvelles.

M. Philippe LAMOUREUX - Concernant le traitement à la tacrine, nous avons demandé un suivi des 5.000 premiers patients traités avec cette substance afin d'établir un vrai système de surveillance. Avec les différentes affaires malheureuses des années 80/90 (hormone de croissance, sang contaminé...) la pharmaco-vigilance s'est modifiée considérablement. Ainsi, à l'heure actuelle, la Direction générale de la santé nous a chargés de contrôler les hémophiles traités par le facteur VIII. En matière de greffes, le problème est un peu différent, parce que nous ne savons pas exactement qui est responsable, à quel niveau de la chaîne.

Nous pouvons répartir les sujets en deux points :

- en ce qui concerne les biotechnologies, nous avons une base réglementaire avec l'Agence européenne du médicament qui donne des critères communs pour la sélection des médicaments.

Souvent, les médicaments concernés (orphelins ou autres) ont bénéficié des législations américaines ou japonaises, qui sont très sévères et largement attestées.

Pour les produits de la thérapie génique, la question est de savoir s'ils relèvent du médicament ou non.

Pour le process, le vrai sujet est : quelle méthode d'évaluation et pour quelle thérapie génique ou cellulaire ?

En ces domaines, je pense qu'il reviendra aux politiques de parvenir à définir qui fait quoi et les ministères, la Direction Générale de la Santé, les chercheurs... suivront. Nous devons savoir quels points de contrôle nous pouvons avoir.

M. Claude HURIET - Envisagez-vous d'établir un lien entre les vecteurs viraux et les vecteurs anti-viraux ? D'autre part, si nous admettons que faute d'un meilleur cadre, la thérapie génique peut s'inscrire comme

médicament, la législation sur le médicament est-elle suffisante pour la thérapie génique ?

Au niveau du suivi, selon la réponse que l'on donne, médicament ou pas, l'organisme chargé de ce suivi peut changer. Si on considère la thérapie génique comme un médicament, l'Agence du médicament en tant qu'outil de l'évaluation peut correspondre aux besoins. Mais les établissements français des greffes peuvent également avoir un rôle à jouer dans ce suivi qui, quelles que soient les formes qu'il adoptera, est nécessaire, chacun le reconnaît.

Mme Geneviève BARRIER - Je suis tentée de répondre non aux trois questions qui ont été soulevées.

Non, il n'y a pas de lien direct entre thérapie génique et thérapie cellulaire.

Non, actuellement le facteur temps n'est pas considéré à sa juste valeur. Il faut un suivi réel du patient à long terme.

Non, enfin, je ne sais pas encore qui doit faire quoi. Toutefois, j'ai tendance à dire que c'est peut-être exorbitant de donner à l'Agence du médicament l'ensemble de ce secteur qu'est la thérapie génique, secteur très vaste.

M. Claude HURIET - En effet, et le titre de ma mission englobe aussi bien les greffes que le sang,...

Mme Geneviève BARRIER - Ce que je veux dire, c'est que si l'on veut évaluer globalement une technique, cela ne relève pas uniquement de l'Agence du médicament ; par exemple, lors d'une greffe de moëlle chez un enfant, le risque vital immédiat est celui de l'anesthésie lors du prélèvement chez le donneur ou chez l'enfant malade s'il s'agit d'une autogreffe, et non pas le risque de perfusion de la moëlle traitée. L'évaluation globale et le calcul bénéfice/risque est donc un sujet beaucoup plus vaste que celui de l'évaluation d'un médicament.

M. Philippe LAMOUREUX - En effet, mais il est nécessaire qu'à un moment donné ou à un autre, à un niveau ou à un autre, il y ait une vue d'ensemble du sujet afin d'éviter les risques des niveaux trop nombreux.

**B. AUDITIONS DE MME CLAUDE GRAILLOT, RESPONSABLE DE LA DELEGATION A LA RECHERCHE CLINIQUE AU SEIN DE LA DIRECTION PROSPECTIVE ET DE L'INFORMATION MEDICALE A L'ASSISTANCE PUBLIQUE DES HÔPITAUX DE PARIS ET DE M. PHILIPPE CHAUMET-RIFFAUD, RESPONSABLE DE LA CELLULE PROMOTION AU SEIN DE LA DELEGATION**

Nous accueillons maintenant Mme Graillet et M. Chaumet-Riffaud de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris. Vous voudrez bien, madame, monsieur, nous présenter votre mission au sein de l'Assistance publique de Paris, et les experts vous poseront des questions en tant que de besoin.

Mme Claude GRAILLOT - Je suis chargée, au sein de la direction de la prospective et de l'information médicale, de l'organisation administrative et de l'évaluation des recherches cliniques développées à l'Assistance publique. Cette délégation existe depuis un peu plus de quatre ans. Elle nous a amenés à nous interroger sur les facilités et les possibilités à donner aux médecins de l'intérieur de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris pour poursuivre leurs recherches, puisqu'il n'existait jusqu'à il y a quatre ans, aucune structure leur permettant de promouvoir leurs recherches au sens de la loi.

Ce que nous avons voulu faire, c'est apporter une aide dans ce domaine aux médecins qui mettaient en place des recherches à l'Assistance publique. Il y a deux volets à notre action :

- évaluation scientifique des recherches proposées et financement de ces recherches ;

- aide administrative, juridique, conseils, assurance des projets proposés par les cliniciens, non seulement pour les recherches en thérapie génique mais pour tous les projets de l'Assistance publique. La procédure, d'une manière schématique, est la suivante : les cliniciens demandent à l'Assistance publique si elle accepte d'être promoteur de leur projet de recherche. L'Assistance publique a souscrit une assurance générale pour l'ensemble de ces projets qui sont évalués anonymement par deux experts. Par la suite, la cellule promotion effectue une évaluation administrative, qui s'assure de la conformité des projets avec la législation et donne son accord ou non de promotion.

Pour la thérapie génique, la structure est un peu plus contraignante puisque les projets sont inscrits dans la procédure « groupe d'étude et de recherche sur le médicament ». l'Assistance publique n'est promoteur d'un projet de thérapie génique que dans la mesure où il s'inscrit dans cette procédure qui est sous la responsabilité du Docteur Chaumet-Riffaud.

M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD - Je suis chargé de mission à la délégation à la recherche clinique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,

où j'assume la responsabilité de la cellule promotion, assurance de qualité. En fait, tout ce qui concerne les procédures d'application de la loi Huriet/Sérusclat, tant au niveau des promotions internes que des promotions externes. Ceci inclut le problème des conventions qui doivent être établies entre les hôpitaux et les promoteurs extérieurs à l'Assistance publique. Enfin, j'ai la responsabilité du groupe d'Etudes et de Recherches sur le médicament (GERMED).

M. Claude HURIET - Peut-on conclure qu'en matière de thérapie génique vous avez mis en place une procédure distincte de celle que vous appliquez pour les demandes et les protocoles d'essais non sponsorisés ? Vous avez considéré que cela devait être traité différemment. Pourquoi ? Quel est le nombre de protocoles pour lesquels vous avez été saisi et quelle est l'expérience que vous avez en matière d'instruction de ces protocoles ?

M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD - Nous avons souhaité une procédure particulière pour la thérapie génique, c'est-à-dire une procédure la plus renforcée possible pour plusieurs raisons :

- d'une part parce que les essais de thérapie génique sont des enjeux considérables. S'ils étaient mal encadrés, des erreurs dans leur conception ou leur mise en oeuvre sont à craindre qui pourraient condamner les espoirs qui sont mis dans cette thérapie ou au contraire, conduire à un optimisme inconsidéré au vu de présentation de résultats partiels. Nous souhaitons un encadrement optimal afin que l'évaluation de la thérapie génique soit faite dans les meilleures conditions possibles.

- d'autre part, il y a une floraison d'idées intellectuelles qui ont amené des cliniciens à envisager des projets de thérapie génique essentiellement sur des concepts précliniques dans un contexte très médiatisé.

Nous suivons au plus près la procédure d'application de la loi Huriet et les bonnes pratiques cliniques. Nous contrôlons aussi au maximum toutes les obligations de présentation à l'ensemble des commissions. Nous n'avons pas créé de contraintes supplémentaires mais nous renforçons simplement l'examen et la validité de l'ensemble des dossiers, en apportant une aide aux investigateurs.

En terme de nombre, nous avons à l'heure actuelle, officiellement présenté en demande de promotion à l'Assistance publique des hôpitaux de Paris, cinq projets :

- deux projets sont commencés :

- mélanome malin métastatique présenté par le Professeur Klatzman à la Salpêtrière, qui concerne un patient ;

- glioblastome, toujours avec le Professeur Klatzman à la Salpêtrière, pour lequel il y a déjà deux patients.

- un projet a été soumis et refusé par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris : nous avons demandé des modifications au protocole qui n'ont pas été effectuées ;

- deux projets sont en cours d'instruction pour la demande de promotion : l'un devant aboutir rapidement, présenté par M. Fischer alors que l'autre est au tout début de l'examen.

M. Claude HURIET - Cette structure est en amont des comités de protection des personnes. Dans le cas où la commission émet un avis défavorable, c'est un refus en fait. C'est-à-dire que l'Assistance publique n'accepte pas d'être promoteur de ce projet et on n'envisage pas qu'il soit possible que l'initiateur, le porteur du projet, puisse saisir un comité de protection des personnes sans être passé par le filtre.

Mme Claude GRAILLOT - C'est bien cela le problème, non seulement pour la thérapie génique, mais pour l'ensemble des projets de recherche clinique. C'est que l'investigateur peut être promoteur de son propre projet, c'est ce qui s'est passé pour le projet que nous avons refusé. Nous avons eu des problèmes non seulement en terme de promotion mais en terme de communication. Nous essayons autant que possible de bloquer des communications extérieures prématurées vers la presse qui ne nous semblent pas opportunes, mais nous n'avons aucun moyen d'empêcher les dérapages. Cette possibilité de promoteur/investigateur -il ne s'agit pas que l'Assistance publique soit seule promoteur, il peut y avoir des industriels ou d'autres institutions publiques- c'est-à-dire d'être juge et partie, sans un regard différent, nous crée un certain nombre d'inquiétudes. D'autant qu'en règle générale, le promoteur seul n'a pas la possibilité de suivre la réglementation telle qu'un promoteur institutionnel ou industriel peut le faire. Pour nous c'est une grave responsabilité parce que le promoteur/investigateur se trouve être - dans le cas précis du refus évoqué- praticien, clinicien de l'Assistance publique. L'hôpital a une responsabilité pour ce qui se passe dans ses murs.

M. Claude HURIET - A-t-il pu s'assurer en tant que promoteur/investigateur ?

Mme Claude GRAILLOT. Il y a toujours une possibilité d'assurance à des prix beaucoup plus importants que ceux que l'Assistance publique peut négocier puisqu'elle garantit à l'assureur une évaluation des projets préalables, mais on peut trouver un assureur ; en l'occurrence c'est une association qui finance.

M. Dominique MARANINCHI - Avez-vous eu des problèmes, en dehors de la procédure interne qui est très bien mesurée, pour le problème de la

mise en oeuvre, c'est-à-dire au moment où vous passez dans les différentes commissions ? Etes-vous satisfait du timing entre votre travail d'expertise et ensuite ?

Mme Claude GRAILLOT - C'est effectivement long et compliqué mais c'est aussi parce que cette procédure se met en place, donc obligatoirement il y a un temps de rodage.

M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD - J'irai dans le même sens. Dans la mesure où ce n'est pas un médicament classique avec des phases I..., il y a un énorme travail de réflexion sur ces protocoles et qui prend réellement beaucoup de temps. Pour le premier protocole, je crois qu'il a fallu dix-huit mois, période moyenne qui semble se présenter et qui me paraît normal dans la mesure où il y a une implication importante de tous les acteurs concernés dans la conception et la mise en oeuvre des projets. Les protocoles mûrent dans le temps... Une des difficultés est l'obligation, pour les investigateurs, de préparer des dossiers relativement similaires à quelques nuances près pour des commissions différentes. Beaucoup de papiers doivent être générés et une simplification serait souhaitable. Sur le délai total, je pense que nous sommes dans un domaine avec tellement d'inconnues qu'il ne faut pas dire d'aller plus vite, mais au contraire, qu'il est nécessaire de bien réfléchir pour savoir ce qui sera fait.

M. Alain FISCHER - Comme vous le savez, actuellement se termine un appel d'offres conjoint du ministère de la santé et du ministère de la recherche et de l'enseignement supérieur, et d'autres instances concernant la mise en place de centres de recherches en thérapie génique qui impliquent la phase clinique -pas uniquement la phase préclinique. Il est tout à fait logique de penser qu'il y aura des petits centres de ce type à l'Assistance publique de Paris. Je sais que l'Assistance publique s'intéresse aux conséquences de cet appel d'offres mais j'aimerais savoir dans quelle mesure les résultats de celui-ci et la mise en place de ces structures vont modifier votre façon de travailler? Imaginez-vous une instance particulière d'évaluation de ces protocoles là, revus par l'Assistance publique après qu'ils aient eu toutes les autorisations ou pas ?

Mme Claude GRAILLOT - C'est une question que nous nous sommes posés effectivement et à laquelle nous n'avons pas encore répondu. Elle sera posée au conseil scientifique de l'Assistance publique au mois de juin. On a toujours la possibilité à l'Assistance publique, dans la mesure où l'on est au courant, d'interdire ou de demander à ce qu'un protocole ne soit pas fait, aussi bien pour un protocole de thérapie génique que pour un autre sujet. C'est une procédure exceptionnelle que nous nous sommes réservés mais qui pourrait jouer pour la thérapie génique. Il y a une petite difficulté à savoir la répartition des compétences d'autant que nous n'avons pas encore tous les éléments de réponse dans une réflexion qui commence.

Sur les centres, si la question est de savoir s'ils pourraient être eux-mêmes promoteurs... ? Dans un premier temps, certainement non, ils n'ont pas de personnalité juridique. Quelle sera l'implication de l'Assistance publique dans les centres ? La question a été posée au dernier conseil scientifique ; le directeur général souhaitant, avant que la commission du ministère de la recherche se réunisse, pouvoir donner son avis sur ce que lui désire voir se mettre en place à l'Assistance publique.

La réunion du conseil scientifique du 28 mars prochain rendra, à partir des dossiers fournis par les cliniciens de l'Assistance publique ou par des personnalités qui sont dans les murs de l'Assistance publique, un avis sur la stratégie générale de l'Assistance publique dans ce domaine. Après, je pense que la réflexion se poursuivra.

M. Jean-Paul CANO - C'est une stratégie qui va concerner les pathologies ou sera-t-elle plus générale ?

Mme Claude GRAILLOT - La stratégie sera générale.

M. Dominique MARANINCHI - Vous êtes extrêmement expérimentés et à la pointe en Europe et dans le monde sur la thérapeutique et le médicament en général. Pour vous est-ce un médicament ou une thérapeutique ?

Mme Claude GRAILLOT - Je tiens tout d'abord à vous remercier pour votre compliment ; j'y suis très sensible. C'est vrai que c'est une question que l'on se pose et je ne suis pas sûre de pouvoir y répondre plus que d'autres. Cela dit, moi j'ai trouvé la réflexion de M. Piveteau dans le rapport de MM. Fischer et Cano intéressante ; je pense que cette voie d'approche serait à creuser.

M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD - Il y a deux aspects dans la question : d'un côté, l'aspect médicament avec tous les règlements qui s'y appliquent et de l'autre côté, la méthodologie des essais cliniques.

Même s'il y a une réflexion au fond, qui peut en faire un médicament en terme de sécurité, de tolérance..., le raisonnement sur le développement n'est pas tout à fait superposable à celui d'un médicament. Comment développer une procédure opératoire de thérapie génique ? C'est la question que nous essayons de résoudre avec des spécialistes actuellement ; nous n'en sommes qu'aux balbutiements.

Au niveau pratique, nous les traitons actuellement comme des médicaments puisque nous avons envoyé des lettres d'intention selon le modèle CERFA 38 à l'Agence du médicament, avec un descriptif des produits parfois très complexe. Les deux essais actuellement en cours dans le groupe hospitalier Pitié Salpêtrière sous la promotion de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

impliquent à la fois l'administration de cellules murines M11 modifiées, d'un médicament le Ganciclovir et la réalisation d'un geste chirurgical pour l'un des deux protocoles. Le protocole va donc étudier une procédure combinant un geste chirurgical et l'injection de cellules modifiées et d'un médicament.

Pour moi, le principal est que le protocole donne toute garantie de sécurité pour le patient et réponde réellement à une question. C'est l'ensemble de la procédure de thérapie génique qui doit être regardé.

M. Jean-Paul CANO - Vous parlez à juste titre beaucoup du protocole, vous parlez peu du produit, pourquoi ?

M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD - Est-ce que le produit est un médicament ou non ?

M. Jean-Paul CANO - Ce n'est pas ce que je veux savoir. Dans votre intervention, à un moment vous ne parlez plus du médicament...

M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD - Parce que le produit est un élément d'une chaîne opératoire. Nous avons constaté sur les deux protocoles de thérapie génique (nous avons en tout 300 protocoles sur d'autres secteurs) que nous nous posons des questions sur des cellules, des matériaux style gortex, des facteurs de croissance..., c'est-à-dire que dès le départ nous avons beaucoup d'interrogations sur les produits par rapport aux autres essais thérapeutiques médicamenteux classiques. Nous partons un peu dans l'inconnu, et nous sommes obligés d'intégrer beaucoup de composantes dans l'analyse des dossiers qui nous sont soumis..

Nous essayons d'avoir de nombreux contacts avec les autorités administratives (Agence, Direction Générale de la Santé) pour savoir où aller.

M. Claude HURIET - Est-ce que vous obtenez des réponses ?

M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD - Je ne crois pas, à l'heure actuelle, pouvoir dire que nous avons toujours eu des réponses. Si je prends les premiers projets de M. Klatzman, nous avons eu des réponses suffisamment satisfaisantes pour pouvoir répondre à toutes les exigences, obtenir l'accord de l'Agence du médicament et lancer les essais. Sur certains projets, j'ai encore des questions sur des problèmes de classification... on ne sait pas toujours à qui s'adresser pour des problèmes relatifs à certains types de matériaux ou de produits.

Autre question importante : faut-il le même niveau d'exigence que dans un développement classique ? Je ne suis pas sûr que nous ayons les réponses. Nous passons souvent par des experts extérieurs en toxicologie pour leur poser toutes nos interrogations mais nous ne sommes pas toujours, nous-mêmes, rassurés.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Pouvez-vous nous détailler précisément toutes les étapes de votre intervention auprès de l'Agence du médicament ? Lorsque vous évoquez les trois malades, nous nous rapprochons toujours de la nécessité d'avoir en France et en Europe un statut des médicaments orphelins.

M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD - Pour nos deux protocoles, au niveau de la procédure, ce sont les investigateurs qui présentent leurs dossiers aux commissions de génie génétique et génie biomoléculaire. Nous les aidons dans la préparation quand ils en ressentent le besoin, mais nous n'intervenons pas nous-mêmes au niveau des commissions. Quand nous évaluons positivement l'ensemble du dossier, nous émettons un avis favorable de la délégation à la recherche clinique et nous donnons à l'investigateur une attestation d'assurance. Avec ces documents, en tant qu'investigateur/coordonnateur, il doit présenter son projet au comité consultatif de protection des personnes et nous envoie ensuite l'avis favorable. Nous complétons alors l'ensemble de la lettre de déclaration d'intention (CERFA) et c'est ce document que nous envoyons à l'Agence du médicament. C'est le contact unique que nous avons avec celle-ci. Cela c'est très bien passé pour les deux premiers dossiers, mais comme ce ne sont pas des dossiers standards, l'Agence avait reçu des informations préalables. Je n'ai pas eu de contact personnel avec l'Agence, c'est l'investigateur qui a eu les contacts.

M. Philippe LAMOUREUX - Les discussions ont lieu très en amont, dès avant le dépôt du CERFA.

M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD - Pour l'instant, notre expérience relève essentiellement des investigateurs. C'est-à-dire que, si l'investigateur vient nous voir avant, et nous demande des informations qui sont de notre domaine, nous lui donnerons. Il faut rappeler que nous sommes une délégation à la recherche clinique et que notre expertise porte surtout sur la méthodologie en recherche clinique. Tous les aspects qui vont concerner les questions précliniques ne sont pas particulièrement de notre domaine. Ce que nous exigeons avant de donner l'accord de promotion, c'est d'avoir toutes les pièces réglementaires. Nous avons du mal actuellement à les aider pour la partie préclinique même si nous avons maintenant une personne dans notre équipe qui est plus spécialisée dans ce domaine.

M. Philippe LAMOUREUX - Quand vous disiez que la réglementation pharmaceutique n'était peut-être pas tout à fait adaptée au développement des essais en thérapie génique ou cellulaire, à quoi pensiez-vous particulièrement ?

M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD - Je ne dis pas tout à fait qu'elle n'est pas adaptée, je dis que je me pose des questions quand on envisage, par exemple, pour des fibres de gortex qui n'ont pas la taille réglementaire, de les

implanter dans une cavité péritonéale. Quelles sont les niveaux d'exigence à demander quand on sait qu'il y a six malades à traiter ?

De même, nous avons eu le cas d'un produit orphelin fabriqué par la pharmacie centrale des hôpitaux, destiné à 60 malades pour Paris, 150 en tout en France, produit que seule l'Assistance publique des hôpitaux de Paris fournit actuellement. Si à l'heure actuelle on devait être obligé de lancer le dossier pharmaco-toxicologique classique, nous serions confrontés à un problème. C'est un produit qui est utilisé depuis vingt ans. N'y-a-t-il pas nécessité d'avoir des adaptations, je ne sais pas.

M. Claude HURIET - Quelles sont vos critiques sur les critères habituels en matière de pré-requis scientifiques pour passer à l'expérimentation humaine. Est-ce que vous considérez qu'il y a une différence de degré ou de nature en fonction des possibilités de faisabilité et de conclusions à tirer de toute la période des pré-requis ? On nous a dit que les pré-requis en matière de thérapie génique ne pouvaient pas être comparés en terme d'exigence aux autres traitements.

M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD - Je connais surtout le problème des xénobiotiques. De façon globale, c'est vrai que le raisonnement appliqué aux xénobiotiques est difficilement extrapolable à l'ensemble des produits utilisés en thérapie génique.

Il y a une réflexion à poursuivre dans la thérapie génique mais je reviens à mon leitmotiv : on est très tôt dans l'expérience. Nous avons besoin d'un peu de recul pour juger de la pertinence des solutions à proposer.

En thérapie génique, quels modèles pharmaco-toxicologiques demander en matière de pré-requis ? Un, plusieurs modèles ? La question est peut-être de ne pas demander des choses qui fournissent de fausses sécurités. Nous sommes au stade du défrichage dans ce domaine.

De même, y-aura-t-il un dossier type ? Pour les xénobiotiques, par définition, il y a des grandes caractéristiques. La thérapie génique, ce sont des procédures opératoires, tellement complexes qu'il n'y aura peut-être pas deux "produits" tout à fait similaires. Cette hétérogénéité des "produits" qui pour l'instant est une source de difficultés.

M. Claude HURIET - Considérez-vous, dans l'optique qui est la vôtre de sécurité maximale, que les comités de protection des personnes, avec tout ce qui peut être émis en amont, peuvent être saisis, émettre un avis en matière de thérapie génique ou pensez-vous qu'il est nécessaire de créer un organe nouveau ?

M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD - C'est la discussion latente depuis cinq ans sur le rôle des comités consultatifs de protection des

personnes. Pour nous, le comité doit vérifier que le dossier présenté est conforme dans son contenu aux exigences de la loi ; le tout est de savoir jusqu'où ça va et qu'est-ce que cela veut dire ! Nous avons vu à plusieurs reprises que les comités n'étaient pas des super conseils éthiques ni scientifiques.

Par exemple, le projet que l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris a refusé a reçu l'aval d'un comité, avant qu'il ne soit bloqué par l'Agence du médicament.

Mais faut-il encore recréer un organisme spécialisé ? Je ne le pense pas, je serais plutôt favorable à une simplification

M. Claude HURIET - Dans le cas d'espèce que vous évoquez, le comité a émis un avis favorable : a-t-il eu recours à un ou des experts ?

M. Philippe CHAUMET-RIFFAUD - Je ne peux pas vous répondre.

M. Alain FISCHER - Je voudrais réagir en tant qu'investigateur : si je suis médecin à l'Assistance publique, nous avons en fait six instances d'évaluation qui prennent du temps, et c'est normal, pour instruire les dossiers. Les aspects négatifs :

- liés au temps (les délais sont quand même très longs),

- en partie contradictoires : c'est-à-dire qu'il arrive que telle commission suggère ou demande une position précise et que telle autre émette un avis opposé. Nous devons donc « naviguer » entre les avis.

Enfin, il y a la volonté, tout à fait humaine, des commissions à vouloir donner un avis sur tout, au-delà de ces prérogatives. C'est clair, il faudrait simplifier. Peut-être faudrait-il envisager une forme d'association des comités avec cette intercommission dossier par dossier.

M. Claude HURIET - Après la lecture de votre rapport, j'ai réalisé l'urgence de la mise en place de cette intercommission. Il ne faudrait pas que la mission qui m'a été confiée soit un prétexte pour retarder la mise en place de l'intercommission. Est-ce que c'est le cas ou pas ?

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Sur ce point, il n'y a rien eu de fait pour que l'intercommission se mette en place. Pour information, il y a une enquête menée par Mme Donneli, à Bruxelles, sur ces problèmes et les charges demandées par les différents pays. Nous avons la chance dans ce cadre d'être réellement en tête devant tout le monde parce que nous avons la plus grande charge de commissions qui suivent le même sujet.

Il y a cinq commissions successives qui ont à gérer le même dossier. Par rapport aux autres pays européens, dans le cadre d'une concurrence internationale, nous sommes les mieux placés très loin devant.

Mme Donelli était tellement étonnée de cette multiplication de contrôles qu'elle m'a demandé une confirmation écrite de tout le système de contrôle.

M. Claude HURIET - Les personnes auditionnées considèrent qu'il n'y a pas d'allongement des délais de traitement des dossiers du fait de la complexité des contrôles. Lorsque j'ai posé la question de savoir s'il était justifié de conserver deux commissions (parmi les six), la réponse a été oui.

J'insiste pour que l'on n'attende pas les conclusions du rapport pour mettre en place d'ores et déjà l'intercommission. Je m'étonne que notre courrier, de M. Fourcade et de moi-même, n'ait pas reçu de réponse.

M. Philippe LAMOUREUX - Le cabinet du ministre a organisé plusieurs réunions sur ce thème et on se dirige vers une intercommission partielle puisqu'elle ne concernerait, dans un premier temps, que les commissions dépendantes du ministère de la santé, avec des représentants de l'Agence du sang, de la Direction Générale de la Santé, de l'Etablissement Français des Greffes, de l'Agence du médicament. Il a été répondu favorablement à la demande du ministère de la recherche qui demandait que les deux administrations se rapprochent pour étudier le projet d'une intercommission plus générale.

Un des problèmes est le périmètre des compétences de cette intercommission.

Avoir une intercommission pour normaliser les documents, par exemple, qui est une des grandes préoccupations relevées par M. Fischer, est tout à fait utile. Avoir une intercommission qui soit un lieu de concertation, voire de conseil aux promoteurs, c'est également peut-être envisageable. Au-delà, c'est-à-dire une intercommission qui cumulerait les fonctions d'autorisation, puis de contrôle, cela me paraît -et il y avait consensus au niveau des administrations- peu souhaitable.

Mme Claude GRAILLOT - Je suis perplexe face à cette réponse parce que je crains énormément que cette intercommission ne demeure en réalité une 7° ou 8° commission. Si tel est le cas, nous allons devenir fous...

M. Philippe LAMOUREUX - Je vous rassure, pour qu'une intercommission soit un « obstacle », une garantie supplémentaire, encore faut-il qu'elle ait un pouvoir de décision. Si l'intercommission est un lieu de discussion sur des documents normalisés, une instance consultative et non délibérative, vous ne créez pas une instance supplémentaire, mais un lieu

d'échange tout à fait nécessaire pour coordonner les différentes commissions des ministères.

Cela dit, je vous indique très clairement et c'est une position officielle de l'Agence du médicament que la commission de sécurité virale ne se fondera pas dans une intercommission. En tout cas, nous ferons tout pour que cela ne se passe pas ainsi.

M. Claude HURIET - L'intercommission ne signifie pas fusion !

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Vous avez complètement raison, monsieur le sénateur. Les délais ne sont pas très longs parce que les personnes en charge de ces commissions se connaissent et s'entendent bien. Mais cela peut gripper à tout moment par changement d'une personne.

Au niveau européen, toute une législation se met en place et nous pourrions en tenir compte dans nos auditions en invitant Mme Donelli et le Professeur Alexandre... Il serait hautement souhaitable qu'on simplifie, car nous sommes ridicules au niveau international et nous sommes « anti-développement » pour notre pays, si je puis me permettre.

Mme Claude GRAILLOT - La thérapie cellulaire a le même problème et cela risque d'aller beaucoup plus vite me semble-t-il. Si on bloque les problèmes de la thérapie cellulaire par toute une série de commissions qui seront les mêmes que celles de la thérapie génique, le blocage risque d'être beaucoup plus dommageable.

M. Claude HURIET - Je vous remercie beaucoup, madame.

**C. AUDITION DE M. JEAN-HUGUES TROUVIN, CHARGE DE L'UNITE DE BIOTECHNOLOGIE DE LA DIRECTION DE L'EVALUATION A L'AGENCE DU MEDICAMENT**

M. Claude HURIET - Nous accueillons maintenant M. Trouvin, de l'Agence du médicament.

M. Jean-Hugues TROUVIN - Je suis enseignant à l'université de pharmacie de Chatenay Malabry, je suis aussi en charge, à l'Agence du médicament, de l'unité de biotechnologie de la direction de l'évaluation. Dans cette unité, nous avons essentiellement à gérer tous les problèmes de qualité de production de produits biologiques ou biotechnologiques qui concernent la reproductibilité d'un produit parfois mal défini et tous les aspects de sécurité virale liés à l'emploi de ce type de produits.

Cette unité est constituée de cinq personnes, qui ont en charge d'organiser des réunions avec des groupes d'experts, pour émettre et

transmettre par la suite un avis au directeur de l'Agence du médicament pour décision finale. Ces experts appartiennent à tous les domaines de la biologie et de la biotechnologie. L'unité arrête son activité lorsqu'il s'agit d'évaluer l'intérêt clinique des produits, ce qui est la compétence des unités thérapeutiques de l'Agence.

Très brièvement :

\* l'unité de biologie a réfléchi sur les aspects de thérapie génique et de thérapie cellulaire, pour plusieurs raisons :

- dans le cadre d'essais cliniques, l'Agence du médicament est saisie de lettres d'intention. Pour les produits biologiques qui sont utilisés dans ces essais, le groupe de sécurité virale qui travaille auprès de notre unité doit se prononcer sur la qualité microbiologique de ces produits en essais cliniques. Depuis 1992/1993, nous avons déjà géré un certain nombre d'essais cliniques (environ 200) ;

- au plan européen, il y a déjà eu des réflexions sur la qualité des produits de thérapie génique. Le groupe de travail biologie-biotechnologie auprès du comité des spécialités pharmaceutiques, siégeant maintenant à Londres auprès de l'Agence européenne du médicament, a déjà publié une note explicative sur les critères de qualité que doivent respecter les produits de thérapie génique. Nous avons donc un élément qui montre que la même démarche de qualité -comprenant la sécurité virale- doit s'appliquer aux produits de thérapie génique, comme elle s'applique à tout médicament et à toute substance administrée à l'homme dans un but curatif.

\* y-a-t-il adéquation entre le cadre du médicament et les produits de thérapie génique ? La question est plus délicate car nous sommes au début des produits de thérapie génique et cellulaire et nous avons parfois du mal à saisir ce que sera le produit dans l'avenir. Il est évident que nous avons besoin d'une certaine adaptabilité des structures pour aider au développement de ces produits. Mais je pense que, si les produits doivent se développer c'est parce qu'il y a un plus grand marché pour les accueillir. Nous allons arriver à des définitions de produits de plus en plus préparés à l'avance, qui peuvent franchir les frontières, pour lesquels il faudra des réglementations de type européen... Donc, pour cela nous nous orientons de plus en plus dans le cadre du médicament.

Dans la période actuelle, on a du mal à situer ces produits. Les qualifier de médicament peut donner l'impression que l'on veut d'emblée les faire rentrer dans un cadre rigide de ce qu'on appellerait peut-être le monopole pharmaceutique, avec des difficultés quelquefois de mise en place pour certains produits peu développés comme sont les produits de thérapie génique.

A l'inverse, je crois que ce qui est l'élément moteur de tous ces produits administrés à l'homme, ce sont trois critères clés : qualité, sécurité et efficacité, c'est-à-dire les trois critères d'un médicament au sens où nous l'entendons aujourd'hui.

M. Claude HURIET - Le critère de stabilité vous paraît pouvoir être retenu pour la thérapie génique ?

M. Jean-Hugues TROUVIN - C'est un des critères de la qualité. Nous connaissons des produits dont l'instabilité au sens physico-chimique du terme est notoire ; cependant, l'évaluation de qualité pour ces produits en tient compte, notamment pour fixer des conditions de stockage et manipulation.

On peut prendre actuellement les vaccins, produits biologiques complexes. Ils sont définis depuis longtemps comme des médicaments avec des adaptations dans l'évaluation de la qualité et des règles particulières d'utilisation ont été posées pour se plier à leurs contraintes, c'est-à-dire à leur instabilité potentielle.

Cela ne fait pas obstacle à l'application de la définition du médicament.

M. Claude HURIET - Considérez-vous que dans la méthodologie des essais, il n'y a pas de différence fondamentale ? Par exemple, on a attiré mon attention sur la nature des pré-requis que l'on peut difficilement exiger pour la thérapie génique en tant que médicament.

M. Jean-Hugues TROUVIN - Les pré-requis pour l'ensemble des médicaments chimiques sont bien établis aujourd'hui, sous la responsabilité d'un industriel qui lance un essai. Pour les produits biologiques, il faut associer à la qualité physico-chimique du produit sa sécurité virale. Cette qualité en termes de sécurité virale est certainement un critère qu'il faut d'emblée inclure dans les pré-requis des essais cliniques d'un produit biologique.

C'est vrai que ces critères sont beaucoup plus difficiles à atteindre et nécessitent des études longues, coûteuses. Mais peut-on, sous le prétexte d'essai clinique faire l'impasse de certaines de ces études de sécurité ? Pour moi, c'est évidemment non.

Par contre, et c'est l'approche du groupe de travail sécurité virale que l'on a développé à l'Agence depuis deux ans, pour un produit en essai clinique, la sécurité virale que l'on va demander va être basée sur un nombre limité d'exigences qui ne seront pas identiques aux exigences demandées pour un produit à diffusion large, voire pour une autorisation de mise sur le marché.

Nous aurons des exigences sur lesquelles nous ne pourrions transiger : bonne connaissance de la lignée cellulaire, de la construction virale... il faut à

ce moment-là, avec des experts, fixer une évaluation minimale de la sécurité que l'on doit proposer à un patient qui accepte d'entrer dans un essai clinique.

M. Claude HURIET - Savez-vous si on s'oriente vers une réglementation européenne sur la thérapie génique ?

M. Jean-Hugues TROUVIN - La première réglementation à laquelle on pourra se référer, c'est celle du médicament, dans l'hypothèse où certains produits de la thérapie génique peuvent prendre la forme de produits préparés à l'avance, qui peuvent franchir les frontières, avec éventuellement échanges commerciaux.

Actuellement, je crois que c'est un peu tôt pour dire si cette réglementation sera très adaptée à tous les types de produits de thérapie génique.

Nous sommes dans tous les états européens, à ce jour, à la phase des essais cliniques qui ne sont pas soumis à une réglementation européenne commune parce qu'il n'y a pas d'échange. Chaque état prend ses propres dispositions.

Par contre, il est évident que si on devait, pendant plusieurs années, rester au stade des essais cliniques, il serait intéressant que dans chacun des Etats, il n'y ait pas de structures bien identifiées qui se mettent en place, permettant une harmonisation et des possibilités de rapprochement.

M. Alain FISCHER - Votre position est claire, mais en matière de thérapie génique et cellulaire, les essais cliniques risquent de perdurer et regrouperont des petits nombres de patients (moins de dix personnes) avec à chaque fois l'objectif d'une adaptation ou d'une modification d'un produit. C'est en relative contradiction avec la notion de médicament. De même, un certain nombre de maladies traitées par la thérapie génique sont rares et ne répondent pas à la loi du marché.

Ces deux considérations m'amènent à vous poser une question : vous avez évoqué des aménagements au niveau de la sécurité virale, ne faut-il pas envisager d'aller au-delà dans la mesure où, si on suit votre raisonnement, cela veut dire que pour tout essai clinique qui ne dépend pas d'un développement industriel, il faudra que la structure qui produit le vecteur mais aussi celle qui modifie les cellules soit d'un établissement pharmaceutique. Cela veut dire que les établissements publics hospitaliers de recherche devront devenir des établissements pharmaceutiques, ce qui n'est pas simple.

D'autre part, des critères de sécurité, même relativement minimaux, coûtent extrêmement cher pour des petits essais cliniques.

Par exemple : un essai sur six malades atteints de la maladie de Eurler, pour le strict développement des vecteurs et la mise en place des choses, en dehors des essais précliniques, a déjà coûté 1,5 million de francs.

A partir de cette deuxième difficulté, ne pouvez-vous pas aller plus loin dans les aménagements ?

M. Jean-Hugues TROUVIN - Je ne vois pas de contradiction. Quand je parle des trois critères, ce sont ceux définissant le produit fini, c'est-à-dire le médicament utilisé après l'obtention de la mise en exploitation ou autorisation d'exploitation.

Il est évident que dans le cadre d'un essai clinique, on ne demande pas que la sécurité et l'efficacité aient déjà été démontrées. L'élément fondateur de l'essai clinique doit avant tout être la qualité du produit sachant que l'on prend un risque en l'administrant à un patient pour un bénéfice qui n'est pas encore établi. La qualité reste un élément essentiel du démarrage de l'essai, avec une possibilité d'adaptation des exigences en fonction du produit.

Il faut une exigence minimale de qualité pour commencer, mais elle progresse en parallèle de l'essai clinique qui, lui, va tenter de démontrer la sécurité et l'efficacité du produit. Nous allons être pendant de nombreuses années, dans une structure du type essai clinique.

M. Claude HURIET - Cela signifie que pendant ces nombreuses années, on ne pourra pas considérer que les produits de la thérapie génique sont des médicaments ?

M. Jean-Hugues TROUVIN - C'est un candidat médicament tant que les essais cliniques ne sont pas finis.

M. Dominique MARANINCHI - En thérapie cellulaire, 2.000 personnes sont traitées en 1994 en France, dont plus de 500 qui ont reçu des cellules manipulées par des médicaments ex vivo. J'aimerais savoir si votre agence a fait une étude sur ces médicaments ?

M. Jean-Hugues TROUVIN - La réponse est claire : les produits utilisés ex vivo n'ont actuellement aucun statut réglementaire et ce n'est qu'au hasard de lettres d'intention adressées à l'Agence que l'on sait que tel ou tel produit peut être utilisé, ex vivo, pour une manipulation cellulaire. Dans ce cas, nous appliquons les mêmes critères de contrôle de la qualité "microbiologique". Cependant, cette approche n'est pas systématique et encore beaucoup de produits, utilisés ex vivo, sont considérés comme des réactifs dont la qualité n'est absolument pas contrôlée. Il y a là un vrai problème sur lequel il est urgent de se pencher ; mais, au niveau de l'Agence, nous n'avons aucun cadre réglementaire pour le faire, même si techniquement nous avons les experts pour mener à bien cette évaluation.

M. Dominique MARANINCHI - Ces produits sont commercialisés et vendus en France.

M. Jean-Hugues TROUVIN - Soit ils sont commercialisés dans le cadre de médicaments pour une utilisation ex vivo (facteurs de croissance), soit à titre de réactifs, mais pas à titre de médicaments.

M. Dominique MARANINCHI - Je m'excuse, mais vous oubliez que ce sont des dispositifs médicaux qui contiennent des médicaments et des produits biologiques. La question que je vous pose, pour assurer la sécurité, l'efficacité, avez-vous eu à faire une expertise sur leur qualité, l'efficacité du service rendu. Je pense que la réponse est non.

M. Jean-Hugues TROUVIN - La réponse est clairement non.

M. Dominique MARANINCHI - Ils ont pourtant reçu l'autorisation de commercialisation.

M. Jean-Hugues TROUVIN - Je ne pense pas que cette autorisation soit délivrée par l'Agence du médicament. Par contre, on peut donner un élément complémentaire : compte tenu d'une espèce de vide juridique ou d'un manque de définition actuel, certains produits et notamment je pense à des trieurs de cellules qui contiennent des anticorps monoclonaux animaux, sont passés devant notre groupe de sécurité virale à l'Agence du médicament, dans le cadre d'une demande d'un essai clinique. Mais, une fois encore, le passage devant le groupe est quasi fortuit ou parfois un souhait du fabricant qui souhaite pouvoir utiliser l'avis du groupe comme un "label". Il est évident que quelqu'un qui veut développer un produit peut passer à travers les mailles de ce large filet.

M. Philippe LAMOUREUX - Aujourd'hui, ce sont des mécanismes qui ne sont pas vus systématiquement par l'Agence du médicament, ce sont des produits qui sont homologués par la direction des hôpitaux.

M. Dominique MARANINCHI - Dans ce domaine, ce sont de très bons produits qui ont été expertisés par la Food and Drug administration et donc nous n'avons pas d'inquiétude à avoir, monsieur le sénateur.

La deuxième question que je souhaite poser est importante : pour la thérapie génique et la thérapie cellulaire, nous parlons des trois critères du produit. Je voudrais rappeler que ces produits sont issus d'un malade contaminé : qu'est-ce qui est le médicament ? est-ce la cellule qui est de ce malade pour y retourner ou les procédés et les médicaments qui ont été mis en action pour modifier cette cellule, ce que je trouverais tout à fait légitime ?

Vous aviez parlé, monsieur le sénateur, des problèmes de contraintes de temps. Là ce sont des problèmes de contraintes de temps qui sont majeurs

pour la fabrication du procédé. C'est-à-dire que le malade n'aura aucun bénéfice si on lui redonne ses cellules dans six mois, il faut lui redonner dans quatorze jours. J'aimerais que vous tranchiez pour savoir s'il peut y avoir des médicaments ex vivo qui modifient des cellules. Est-ce que c'est la cellule qu'il faut considérer comme un médicament, avec tous les problèmes philosophiques que cela pose ?

Le troisième point : j'aimerais que vous nous fassiez une analyse de la prospective. Le plus souvent, ces cellules modifiées vont partir d'un patient pour y retourner.

Les experts me confirment que nous allons rester dans cette situation pendant encore très longtemps.

Est-il réaliste de penser qu'il va y avoir des cellules qui vont être distribuées à plusieurs types d'individus ?

M. Jean-Hugues TROUVIN - La dernière question, je ne vais pas y répondre. M. Maraninchi est plus qualifié que moi pour répondre aux perspectives d'avenir à la thérapie cellulaire autologue puis allogénique et peut-être un jour xénogénique. Il est toutefois évident que plus nous nous rapprocherons de la possibilité de collecter les cellules chez des individus soignés (donneurs), de les trier, amplifier, modifier, etc. à l'avance pour pouvoir les réadministrer à un grand nombre de receveurs (patients), plus nous nous rapprocherons de la définition d'un médicament.

M. Dominique MARANINCHI - Ce qui pour moi était la définition du médicament telle que vous m'aviez suggérée.

M. Jean-Hugues TROUVIN - La dernière question, en terme de faisabilité, je ne vais pas y répondre car c'est un domaine extraordinairement scientifique. Il faut pouvoir définir ce qui sera possible dans les dix ans à venir et personnellement, je ne suis pas compétent scientifiquement.

Il est évident que ce schéma sera le schéma idéal de réflexion car il nous rappelle des produits sur lesquels nous avons déjà tranché (dérivés du sang...). Pour les produits cellulaires, actuellement, nous ne sommes pas dans ce schéma car nous sommes dans 95 % des cas en situation autologue.

M. Dominique MARANINCHI - Il ne faut donc pas légiférer sur une planète inconnue.

M. Jean-Hugues TROUVIN - Je suis tout à fait de votre avis. Je reviens sur la notion de médicament ex vivo et de process. Il est vrai que ce qui importe c'est ce qui va traiter le patient. Moi, je préférerais que l'on raisonne plutôt en matière d'acte qui va être réalisé pour le patient. Il faudra que cet acte réponde aux trois critères, même si ce n'est pas un médicament.

C'est ensuite un habillage de type réglementaire qu'il faut essayer de proposer. Mais je crois qu'il ne faut pas sortir de cette même démarche. La qualité "pharmaceutique" ou la qualité d'un produit n'est pas obligatoirement le monopole des pharmaciens.

D'autre part, je n'ai absolument pas parlé d'établissement pharmaceutique quand j'ai parlé de thérapie génique ou autre. Pour moi c'est clair, je dis qu'il faut des adaptations, mais en revanche, je reprends à nouveau le terme de qualité et je dis qu'à partir du moment où il y aura un traitement même ex vivo, il faut que tous les produits qui rentrent en contact avec le matériel humain que l'on a prélevé et qui va être réadministré, soient de qualité suffisante.

La notion de qualité comprend notamment l'analyse de la sécurité virale du produit utilisé.

Pour assurer la qualité du ou des produits utilisés, faut-il une structure de type établissement pharmaceutique ? Je n'en sais rien et ce n'est pas mon rôle de le dire.

Par contre, je pense qu'il ne faut pas qu'il y ait 36 structures réglementaires qui aient à statuer sur ces produits. Au contraire, je serais plutôt partisan qu'il y ait une structure en charge de ces produits. Elle aurait notamment dans ses missions de vérifier la qualité du service rendu en tant qu'essai clinique pourquoi pas, ou en terme de développement.

Avec une seule structure, cette dernière pourrait avoir sa propre adaptabilité. Alors que si vous mettez plusieurs structures, à chaque fois vous aurez des problèmes de frontières de compétences.

A l'inverse, avec une seule structure, on peut répondre, en terme de santé publique aux impératifs que l'on a vis-à-vis des patients que l'on traite, aussi bien dans le cadre d'un essai clinique que d'un traitement validé. Ce traitement doit-il se terminer par une autorisation de mise sur le marché ? Je ne suis pas tout à fait sûr que cela soit la réponse absolue pour tous les produits.

La mission importante des prochaines années c'est d'encadrer très correctement les essais cliniques. Il en va de la crédibilité des protocoles en cours aujourd'hui. Le moindre accident qui pourrait se produire avec un essai de thérapie génique ou cellulaire dont les causes seraient le mauvais encadrement, pourrait avoir des effets désastreux sur le développement de la recherche future.

Est-ce que cela passe par imposer aux développeurs de projets des structures de type établissement pharmaceutique ? Probablement pas ; il faut adopter ici la réglementation du médicament, dans sa forme, sans en perdre l'esprit.

Mme Marie-Paule SERRE - Vous venez de parler de l'encadrement des essais cliniques. Une des différences entre les pays européens et la France en matière de procédure relative au médicament, c'est l'existence ou non d'une autorisation des essais cliniques. Pensez-vous que l'encadrement des expérimentations en matière de thérapie génique peut amener à se réinterroger sur l'existence d'une autorisation préalable aux essais cliniques ?

M. Jean-Hugues TROUVIN - C'est effectivement une question qui viendra spontanément à partir du moment où vous commencerez à encadrer des essais cliniques avec des autorisations préalables. Si on le fait pour la thérapie génique ou cellulaire, on pourra se poser la question : pourquoi ne pas le faire pour les produits chimiques "classiques" ? Il faut savoir gérer les choses en fonction des urgences. Il est apparu que la première urgence, c'est un encadrement de ce type d'essais parce que ce sont des produits complexes, difficiles, qui nécessitent certainement ce type d'accompagnement. Je ne veux pas dire que ceux qui font de la thérapie génique actuellement n'ont pas les compétences, mais c'est au contraire, apporter à ces chercheurs un cadre -non pas réglementaire- mais de sécurité sur lequel ils peuvent s'appuyer.

Après, pourquoi ne pas rouvrir la question pour les autres dispositifs cliniques ? Pour l'instant, parce que c'est entre les mains d'industriels pharmaceutiques qui ont une batterie de compétences à leur disposition, je crois que la sécurité est assurée.

M. Olivier AMEDEE-MANESME - Pour chacun des interlocuteurs, nous avons entendu le terme de médicament orphelin. Parce que rien n'a été fait en la matière, lorsque nous parlons de médicament orphelin, on se place en amont. C'est-à-dire que l'on parle d'un statut du médicament orphelin, qui n'est pas encore un médicament et qui va avoir un stade de développement permettant un statut de médicament (conditions d'acceptation des essais cliniques, d'accompagnement par une structure X ou Y, d'incitation fiscale), pour aboutir à une autorisation de mise sur le marché pleine et entière avec des adaptations.

C'est une petite suggestion : j'avais tendance à imaginer que dans les recommandations qui pouvaient ressortir de votre travail, qu'il apparaisse quelque part la nécessité de faire, au moins en France, le début d'une amorce d'un statut du médicament orphelin : la thérapie génique s'y adapte parfaitement.

M. Dominique MARANINCHI - Sur le plan sanitaire, nous avons besoin de médicaments nouveaux que j'appelle personnellement ex vivo, c'est-à-dire qu'ils ne seront jamais administrés qu'en milligrammes chez l'homme, mais qui sont des clés essentielles pour modifier une cellule ex vivo. Ces médicaments n'ont pas de marché. S'ils ont un statut orphelin, c'est-à-dire si l'industriel peut les produire sans y perdre, cela a un sens parce qu'il y a une

extrême diversité de ces médicaments ex vivo du fait de la complexité de la biologie.

M. Philippe LAMOUREUX - Il ne faut pas s'imaginer que la réglementation pharmaceutique médicament est lourde et contraignante. On peut parler des ATU (autorisation temporaire d'utilisation) qui ont été créées par l'article L. 622 du code de la santé publique et dont le décret d'application date de quelques mois. C'est bien un mécanisme qui nous permet, dès lors qu'un effet thérapeutique est présumé et en l'absence même de recul pour apprécier l'efficacité réelle du produit, mais dès lors qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique, d'autoriser l'utilisation sur des cohortes, soit nominativement sur quelques patients d'un médicament. Je ne dis pas que c'est parfaitement adapté à la thérapie génique et cellulaire, mais qu'une adaptation est toujours possible.

M. Jean-Hugues TROUVIN - Médicament orphelin, il y a deux termes : médicament, c'est-à-dire produit ayant montré son efficacité. Le problème du médicament orphelin vient, je dirais, presque en deuxième temps de l'essai clinique.

En revanche, quand on prend une thérapeutique comme celle de la maladie de Heurler par exemple, nous avons en arrière-pensée que peut-être certains essais cliniques vont aussi apporter une partie de la guérison. On fait donc un peu du médicament orphelin tout en faisant aussi des essais cliniques.

Il y a une zone un peu délicate pour ce genre de maladie. Mais il est clair que le statut de médicament orphelin, on ne pourra le demander que quand on aura montré, au moins sur quelques patients, une efficacité même partielle.

Le statut du médicament orphelin doit rester dans l'esprit du développement de certains produits de thérapie génique, mais le point n° 1 reste l'encadrement des essais cliniques, quel que soit le devenir ultérieur du produit (médicament, médicament orphelin, etc.). La majorité des essais cliniques en thérapie génique actuellement sont des essais cliniques de faisabilité dont le bénéfice individuel direct était au 4e ou 5e échelon des motifs.

M. Claude HURIET - Pensez-vous que la distinction des phases, la définition qu'on leur donne en recherche pharmacologie clinique est adaptée à la recherche en thérapie génique ?

M. Jean-Hugues TROUVIN - Les premiers essais de thérapie génique dans des maladies de type Heurler et autres, les phases sont difficilement identifiables, je vous l'accorde.

Les essais en thérapie génique se rapprochent de ceux réalisés en cancérologie, c'est-à-dire que les phases sont un peu bousculées, voire fusionnées. Ainsi, il n'y a pas d'essais de thérapie génique actuellement sur volontaires sains.

En revanche, une réponse inverse à celle que je viens de faire et qui est le fruit de la réflexion du groupe de travail de thérapie génique à l'Agence du médicament, c'est que dans certaines autres indications, le développement d'un produit de thérapie génique ne doit pas échapper aux règles de développement d'un produit classique. Ainsi, pour de plus grandes pathologies de type cardiovasculaire, la question que l'on peut se poser est : est-ce parce qu'on fait de la thérapie génique que l'on est en droit de brûler certaines étapes ? La communauté scientifique s'interroge.

En fonction des pathologies, des indications fournies, je pense que les réponses doivent être modulées.

M. Jean-Paul CANO - Dans les autres Etats de la communauté, que se passe-t-il ?

M. Jean-Hugues TROUVIN - Certains Etats n'ont aucune structure en matière de thérapie génique, à l'exception des comités d'éthique qui existent, soit dans les instances scientifiques, soit dans les hôpitaux en fonction des pays :

- Angleterre, c'est le GTAC (gene therapy advisory committee) présidé par Brian Davis ;

- aux Pays-Bas, il y a la mise en place d'un comité de thérapie génique au niveau national,

- en Allemagne, le problème n'est pas réglé car il y a des problèmes de compétences fédérale ou régionale,

- en Belgique, ce sont les comités d'éthique locaux qui gèrent ces approches.

M. Alain FISCHER - Concernant la structure d'encadrement des essais cliniques que vous appelez de vos vœux : est-ce dans votre esprit une intercommission ou autre chose ?

M. Jean-Hugues TROUVIN -La question est peut-être de savoir s'il faut ou non une autorisation préalable.

Si la réponse est oui, il faudrait plutôt une structure centralisée qui aurait pour mission d'aller faire des démarches auprès de la commission de génie génétique, de génie biologie moléculaire... pour avoir les avis en terme d'environnement, en terme de recherches, de confinement puis d'intégrer ces

avis dans le reste d'une évaluation bénéfice/risque du protocole clinique proposé. On aboutit donc à une structure, de type intercommission, qui serait un "guichet unique" pour tout demandeur ou promoteur d'essai clinique en thérapie génique.

## V. AUDITIONS DU 5 AVRIL 1995

### A. AUDITION DE M. JACQUES GRISONI, CHEF DE LA DIVISION DES EQUIPEMENTS ET DES MATERIELS MÉDICAUX ET DES INNOVATIONS TECHNIQUES, ET DE M. JEAN-MARC LAURENT-VO, DIRECTION DES HÔPITAUX

M. Claude HURIET - La commission des affaires sociales m'a confié une mission afin de l'informer sur la place qu'il conviendrait d'accorder aux thérapies génique et cellulaire dans les dispositions législatives et réglementaires. Je suis entouré dans cette tâche par un comité d'experts.

M. Jacques GRISONI - Je voudrais vous présenter les missions de la direction des hôpitaux et les thèmes sur lesquels nous pouvons intervenir, ayant un lien avec la thérapie cellulaire et la thérapie génique. Jean-Marc Laurent-Vo procédera ensuite à une analyse plus technique.

Les principales orientations de l'action de la direction des hôpitaux sont au nombre de trois :

- *appliquer les textes relatifs aux dispositifs médicaux en vue d'assurer la sécurité sanitaire et de la libre circulation :*

- Nous avons mis en place un partage avec la DGS et l'Agence du médicament, sur les projets qui nous sont soumis et qui entrent dans le cadre de la loi Huriet. Il nous conduit à déclarer les projets, et le cas échéant, à demander leur avis aux commissions d'experts.

- Nous accompagnons le passage d'un régime national d'homologation vers le nouveau marquage européen qui pose des questions concrètes.

Nous passerons d'une procédure nationale faisant appel à des acteurs bien identifiés à une procédure dans laquelle interviennent des acteurs nombreux, éclatés avec :

- une absence de visibilité a priori pour des produits qui auront été autorisés par les autres Etats-membres ;

- une inquiétude sur le niveau de sécurité et sur l'homogénéité des règles selon les Etats-membres.

De plus, s'élève une difficulté supplémentaire : je pense notamment au cas des séparateurs de cellules avec utilisation d'anticorps monoclonaux. On se

trouve confronté à des problèmes de frontières entre les réglementations des dispositifs médicaux et du médicament. Nous ne sommes donc pas libres de prendre des décisions de classification puisqu'il peut y avoir débat :

- entre l'industriel qui demande que son séparateur soit rangé dans les dispositifs médicaux et l'organisme notifié auquel il va s'adresser ;

- entre l'organisme notifié et l'autorité compétente, c'est-à-dire les pouvoirs publics dont il relève ;

- entre autorités compétentes.

Une réflexion doit être entreprise sur les procédures à mettre en oeuvre en cas de désaccords.

Par exemple, à Bruxelles la semaine passée, lorsque l'on a évoqué les séparateurs *in vitro* ou l'utilisation séparée des anticorps monoclonaux, on nous a dit qu'il s'agissait de dispositifs médicaux. Je ne suis pas sûr que l'on puisse tenir longtemps sur de tels arbitrages.

Les matériels de thérapie cellulaire entreront dans cette problématique sur la libre circulation des produits. Notre réglementation dispositifs médicaux est-elle bien adaptée ? Cette réglementation encore jeune doit mûrir rapidement. Il faut accélérer la réflexion sur les exigences essentielles requises conduisant au marquage CE. Des travaux visent à étendre cette réglementation à des produits sensibles (tissus d'origine humaine, matériel utilisé dans les diagnostics *in vitro*...)

*- élaborer les mécanismes de détection des innovations et d'évaluation des nouvelles procédures :*

- Nous appliquons des procédures interministérielles d'amont qui sont des procédures d'aide aux industriels pour dupliquer des produits innovants (procédure ES-TEP, transfert - évaluation prototype, devenue ACE-GBM) ;

- Nous suivons le programme hospitalier de recherche qui se répète pour la troisième année consécutive. Dans ce cadre, des programmes de thérapie cellulaire et de thérapie génique ont été déposés pour 1995 et examinés en fin de semaine dernière. Ce programme repose sur une logique d'appel d'offre d'environ 100 millions de francs chaque année. Les équipes hospitalières déposeront des projets (750 cette année), soumis à des experts qui restent anonymes. Une procédure complémentaire interviendra pour les projets sélectionnés.

Une position plus articulée avec les ministères de la recherche et de l'enseignement supérieur devra être recherchée. Ce ministère a également lancé un appel d'offres qui se voulait commun avec le nôtre.

- *élaborer les mécanismes d'encadrement des activités et d'encouragement de leur développement.*

Ce sont les missions d'autorisations classiques : agréments, planification des autorisations de matériels lourds utilisés notamment en thérapie cellulaire , en particulier d'appareils destinés à la séparation in vivo des éléments dérivés du sang.

Nous devons nous interroger sur l'utilisation du parc installé. Cela nous obligera à revoir quelles sont les activités autorisées par machine installée.

- Nous affichons des orientations budgétaires. Le programme hospitalier de recherche clinique est déjà un moyen budgétaire d'encourager telle ou telle activité. Une des orientations à l'étude consiste à voir si, à travers les circulaires budgétaires annuelles à l'adresse des établissements sous régime d'autorisation globale de fonctionnement et à travers le taux directeur hospitalier, il faut avoir des actions fléchées au niveau national pour mettre en oeuvre les activités.

M. Jean-Marc LAURENT-VO - Je suis ingénieur, chargé, au bureau EM1, des dispositifs médicaux.

Nous avons à connaître des problèmes de la thérapie cellulaire dans le cadre de la loi Huriet à travers la déclaration d'intention concernant les recherches sur la thérapie cellulaire qui portent sur :

- l'utilisation et le traitement des cellules souches hématopoïétiques,
- l'investigation clinique afin d'évaluer les effets secondaires indésirables et les performances d'un dispositif utilisé dans le procédé.

Les dispositifs médicaux qui font l'objet de ces investigations cliniques sont des trieurs de cellules.

Les séparateurs d'éléments du sang ne font pas l'objet de recherches déclarées. Servent-ils uniquement à une investigation clinique visant à évaluer les performances ? Pas uniquement, car ces recherches prévoient de réaliser la thérapie cellulaire en vraie grandeur, de la collecte à la réinjection de cellules. Cela peut poser un problème d'expertise des dossiers.

Les promoteurs sont des industriels qui réalisent cette démarche d'évaluation en vue du marquage CE. A notre connaissance, il y a quatre industriels qui interviennent dans ce domaine. Deux trieurs de cellules faisant intervenir un anticorps monoclonal auraient obtenu un marquage CE à l'étranger.

Pour évaluer les pré-requis lors de la déclaration d'intention, il existe deux structures :

- le groupe expert de sécurité micro-biologique à la Direction Générale de la Santé,
- le groupe expert recherches biomédicales (sous groupe concernant les recherches non médicamenteuses).

On identifie :

- les dispositifs servant à la séparation des éléments figurés du sang. Les systèmes d'homologation sont relativement classiques et encadrés ;
- les trieurs de cellules spécifiques non soumis à homologation. Ils appartiennent à la classe des dispositifs qui peuvent être mis librement sur le marché en France ou solliciter le marquage CE jusqu'en juin 1998.

Il y a enfin un dernier aspect marginal pour lequel on nous a déposés des projets d'intentions : le domaine des organismes bio-artificiels (foie ou pancréas bio-artificiel d'origine humaine).

Ces dispositifs posent des problèmes de définition et de frontières. Le foie bio-artificiel serait exclu du champ de la réglementation européenne car il comporte des cellules humaines vivantes. Il associe un produit qui ressemble à un dispositif médical avec une partie biologique active, donc une population cellulaire ou un tissu. Le problème n'est pas tranché.

M. Claude HURIET. Vous me faites découvrir un champ dans lequel je ne m'étais pas aventuré.

En ce qui concerne les dispositifs médicaux, les séparateurs et les trieurs ont-ils des usages autres que la thérapie cellulaire ?

Si tel est le cas, y-a-t-il des exigences particulières, de sécurité, qui devraient être mises en application pour la thérapie cellulaire ?

M. Jean-Marc LAURENT-VO. Les séparateurs de cellules sont polyvalents.

Les trieurs de cellules qui utilisent comme moyens de sélection des anticorps monoclonaux peuvent avoir plusieurs destinations. On peut changer d'anticorps monoclonal. Certains trieurs qui utilisent la technique de cytométrie de flux peuvent mettre en jeu trois ou quatre anticorps monoclonaux.

Ces dispositifs peuvent être utilisés dans des thérapies cellulaires plus ou moins sophistiquées.

M. Jean-Paul CANO. Le trieur pourrait être utilisé à d'autres fins que celles prévues lors de l'attributivité du marquage CE, selon la directive 93/42/ECC relative aux dispositifs médicaux de classe III. Cette accréditation devrait être notifiée pour une utilisation précise (exemple : l'immunosélection, dans le cadre d'une indication clinique : la déplétion des cellules tumorales du greffon) en ayant démontré la sécurité d'emploi du produit cellulaire.

M. Claude HURIET. Pourquoi ?

M. Jean-Paul CANO. Pardonnez-moi de répondre par une image. Vous pouvez acheter une voiture de série, puis « faire gonfler son moteur » et ainsi augmenter sa puissance sans le signaler aux autorités. Cette voiture n'aura plus les mêmes caractéristiques, la même sécurité d'utilisation. Toutes modifications des caractéristiques d'un trieur de cellules peut également affecter la qualité du tri cellulaire, et indirectement, la pureté et la viabilité des cellules. Ces points ont d'ailleurs été discutés dans le groupe de réflexion sur la thérapie cellulaire.

M. Claude HURIET. En quoi est-ce gênant ?

M. Jean-Paul CANO. Il faut le savoir.

M. Claude HURIET. Dans un texte réglementaire, on peut, soit dire qu'un dispositif doit répondre à des conditions générales et que pour telle application à la thérapie cellulaire des exigences techniques particulières sont imposées, soit partir de la thérapie cellulaire et sur toute la chaîne qui concerne la thérapie cellulaire, consacrer au dispositif des exigences particulières.

Pour vous, qu'est-ce qui est premier : le dispositif ou les applications ?

M. Jacques GRISONI. Vous renvoyez sans doute au régime des autorisations. Je vais répondre pour la direction des hôpitaux. Nous avons une gestion des matériels, des dispositifs médicaux sous l'angle de la mise sur le marché et de la libre circulation.

Il y a un deuxième aspect : qui peut acheter, qui peut disposer de ce matériel ? La seule limitation repose sur la liste des équipements matériels lourds. L'approche est en terme de coût du matériel (plusieurs millions de francs), d'inflation éventuelle des actes qui coûteraient cher à l'assurance maladie. La liste d'équipements est limitative. Il y a treize équipements qui sont soumis à carte sanitaire. Certains sont de la compétence du préfet de région, c'est le cas des séparateurs ; les autres sont de la compétence du ministre des Affaires sociales.

Nos moyens d'action sont limités. Ils consistent à autoriser les activités de manière générale puisqu'il y a un découpage de l'ensemble des activités médicales en un nombre limité de familles. On globalise beaucoup.

Il n'y a pas de découpage précis pour la thérapie cellulaire et la thérapie génique car les structures hospitalières sont éclatées : On a de la clinique, du laboratoire et un côté université. Si on voulait aller vers quelque chose de pratique, entre du matériel et de l'activité, il faudrait bâtir un champ réglementaire.

M. Claude HURIET. Actuellement, il y a des dispositions réglementaires qui concernent un champ d'activité et d'autres qui concernent un type de dispositif.

M. Jacques GRISONI. Oui, et n'importe qui (une petite clinique, un CHU, une équipe médicale) peut acheter un équipement qui n'est pas soumis à carte sanitaire. Pour l'instant, le marquage CE n'est pas obligatoire. Les matériels soumis à homologation jusqu'à présent doivent être mis sur le marché et vendus à condition qu'ils aient, soit l'homologation, soit le marquage CE.

M. Claude HURIET. Pour vous provoquer, en matière de thérapie cellulaire, quels sont les inconvénients de la réglementation ?

Est-ce une question de sécurité, de fiabilité du produit ? Les deux n'étant pas nécessairement liés. Un produit peut être inefficace, peu fiable mais pas dangereux.

M. Jean-Marc LAURENT-VO - Nous n'avons pas connaissance des thérapies géniques.

Pour les dispositifs médicaux, à terme, le marquage CE sera attribué précisément à chaque dispositif médical après que l'on se soit assuré que la sécurité est acquise et les performances cliniques atteintes. Le marquage CE ne traite que d'un dispositif et d'une utilisation. Or la thérapie cellulaire est un procédé qui comporte des séquences d'étapes avec des dispositifs différents.

M. Claude HURIET - Ne suffit-il pas d'être sévère sur la sécurité et l'efficacité du produit final, charge à celui qui en assume la responsabilité de fabrication de s'assurer que les critères sont conformes ?

Vaut-il mieux avoir des critères très forts, susceptibles d'être sanctionnés ou vérifiés à un moment d'une chaîne ou bien faut-il multiplier les contrôles ?

Il ne faudrait pas que la législation freine la recherche ou incite à délocaliser. On m'a plusieurs fois brandi la menace quand nous avons mis en place la loi du 20 décembre 1988.

M. Jean-Marc LAURENT-VO - Pour les dispositifs, à terme, le marquage peut paraître suffisant. Si le marquage a été réalisé correctement, les performances d'un trieur doivent être conformes à ce qui est revendiqué.

Il serait logique de contrôler le produit fini. Ce contrôle passe-t-il par l'accréditation de lieu, d'équipe ?

M. Jean-Paul CANO - Prenons le cas de séparateurs autorisés à être mis sur le marché en Europe. Sauf erreur d'information, ces séparateurs sont toujours en cours d'évaluation par la FDA, c'est-à-dire soumis à l'obtention d'un PMA (Pre-Market Approval) dans le cadre d'une IDE (Investigational Device Exemption).

Le marquage CE ne prévoit pas de démontrer la sécurité d'emploi du produit cellulaire trié, ni d'évaluer l'efficacité clinique du produit obtenu.

Ces évaluations cliniques de la qualité du produit cellulaire trié et de son efficacité en thérapeutique sont importantes à prendre en considération.

M. Jacques GRISONI - Il faut rappeler qu'on n'est plus libre aujourd'hui d'avoir des actions totalement séparées, même si des clauses particulières -argumentées- peuvent être invoquées. Nous sommes dans un régime d'application des directives européennes. Nous n'avons pas d'autre choix que de les dérouler. Nous sommes renvoyés d'une part, au constat que la mécanique générale de marquage CE s'appliquant aux dispositifs médicaux connaît une phase de démarrage avec des problèmes que peuvent connaître des procédures en cours de maturation, d'autre part à l'interrogation sur les outils et les moyens que se donneront les pouvoirs publics, sur le contrôle du marché, avec des organismes notifiés qui auront des exigences essentielles maximales.

En ce qui concerne les séparateurs qui ont reçu un marquage CE allemand, nous avons demandé aux laboratoires qui l'ont délivré de nous montrer les exigences qu'ils avaient retenues.

L'ensemble des acteurs du système de santé doit faire remonter les informations de cette nature. S'il y a un doute, il faut l'exprimer. C'est un travail auquel il va falloir s'adapter. Ce régime touche l'ensemble des dispositifs médicaux, avec une vigilance systématique. Des accidents qui restaient cachés seront désormais connus.

Mme Marie-Paule SERRE - M. Laurent-Vo a évoqué l'accréditation d'un lieu ou d'une équipe. Pouvez-vous faire le point de vos réflexions ? Peut-on envisager que cette procédure soit développée dans le cadre de l'utilisation des thérapies géniques ou des dispositifs médicaux qu'elle utilise ?

M. Jacques GRISONI - La direction des hôpitaux ne peut pas répondre seule à cette question. Les autres partenaires sont l'Agence du médicament, l'Agence française du sang, l'Etablissement français des greffes.

Elle renvoie au groupe de travail qui se réunit sur les deux rapports Cano-Maraninchi actuellement en cours d'expertise. Il y a eu des propositions de plusieurs niveaux d'accréditation, de cahiers des charges y conduisant, avec décomposition de phases (prélèvement, tri, traitement des cellules, injection...). Aujourd'hui, ces propositions sont en phase de mûrissement.

M. Claude HURIET - Les organes bio-artificiels sont-ils des organoïdes ? Ces procédés risquent-ils de se développer rapidement ?

M. Jean-Marc LAURENT-VO - Les projets dont j'ai connaissance ne sont pas des organoïdes. Le concept général est une membrane qui sépare un tissu actif biologiquement du milieu biologique du patient. Pour le foie bio-artificiel, on utilise des cultures d'hépatocytes humains sont placés de l'autre côté d'une membrane où circule le sang.

Des questions se posent : les organes biomédicalisés sont-ils des dispositifs médicaux ou une somme d'un tissu et d'un dispositif ? Pour le foie bio-artificiel, il serait anormal de ne considérer que le tissu. Il y a une partie (le filtre) qui ressemble à un dispositif médical classique.

M. Claude HURIET - Quelles sont les différences entre les organes artificiels et les organoïdes ?

Mme Pascale BRIAND - La définition « organoïde » sert à regrouper les systèmes dans lesquels des cellules -autologues- du malade sont implantées sur des systèmes inorganiques associées au collagène et à des facteurs de croissance. Il n'y a pas de séparation entre la cellule et le milieu biologique qui l'entoure.

L'intérêt est de faciliter la réimplantation et la survie des propres cellules du patient après les avoir corrigées. C'est pour cela qu'on en parle plus dans le cadre des thérapies géniques puisque dans ce cas on fait un transfert de gènes et on remet ensuite ces cellules dans l'organisme. Le terme « organoïde » signifie implant permettant la greffe de cellules autologues génétiquement modifiées.

On peut utiliser les organoïdes dans le cadre de maladies où les cellules traitées ont à produire dans la circulation la molécule d'intérêt. Par exemple, dans le cas de l'hémophilie, il s'agit de produire le facteur VIII.

Dans l'organe artificiel, les cellules sont hétérologues, séparées du milieu du patient. La qualité du système réside dans la qualité de la membrane et dans la manipulation qui a permis de mettre les cellules hétérologues dans

cette « boîte isolante ». Celle-ci permet d'éviter la réaction immunitaire qui se dirigerait contre les cellules hétérologues.

M. Claude HURIET - Dans mon rapport, est-ce que cela peut apparaître comme un problème qui se posera à moyen terme ? En est-on encore à une période expérimentale très réduite ou peut-on s'attendre, dans les cinq ou six ans, à une diffusion de ces techniques qui imposerait un cadre ? Il y a un moment où des normes doivent être définies. En intervenant trop tôt, on risque de bloquer le développement, en intervenant trop tard, des faits s'imposent que l'on ne peut plus limiter.

Mme Pascale BRIAND. Il est difficile de dire si ces techniques auront de larges applications. Pour les implants de cellules modifiées, cela peut s'appliquer relativement rapidement à tous les cas où il s'agit de faire produire une molécule d'intérêt thérapeutique dans la circulation. Pour les organes artificiels, l'application peut être relativement à court terme. Des essais cliniques ont déjà été réalisés.

Quelle que soit l'échéance, faut-il dans ces protocoles opératoires qui mettent en jeu un certain nombre d'étapes, s'intéresser seulement à la qualité de chaque appareil ou envisager une réglementation qui permette de s'assurer que le produit final réadministré au patient est de qualité ?

L'objectif est bien de s'assurer de la qualité du produit final, l'homologation des appareils étant une étape importante pour atteindre cet objectif.

Nous nous trouvons dans une situation comparable à celle des discussions qui ont eu lieu sur les produits agroalimentaires issus des manipulations génétiques.

M. Claude HURIET - Y-a-t-il des applications chez l'homme ?

Mme Pascale BRIAND - Pour les implants, les expérimentations sur l'animal sont très avancées.

M. Jean-Marc LAURENT-VO - Des essais ont déjà eu lieu à l'étranger pour le foie bio-artificiel. Un essai commencera bientôt en France.

M. Jean-Paul CANO - A propos des dispositifs utilisés pour la collecte, il serait souhaitable de définir par une procédure écrite l'objectif et les modalités d'utilisation en dédiant strictement leur emploi à la collecte des cellules.

Les opérateurs de thérapie cellulaire seront des établissements privés et/ou publics. Permettez-moi de suggérer d'accréditer spécifiquement les centres de collecte et d'administration de façon à les impliquer dans la chaîne de traitement des cellules d'un malade. Dans une situation autologue, le

malade « confie » ses cellules à un centre de collecte qui sera chargé de la réinjection au malade après leur manipulation ex vivo. L'acte de thérapie cellulaire est une boucle et, à chaque étape de ce cycle, il y a un opérateur agréé et responsable.

M. Jacques GRISONI - Tout le monde est d'accord sur l'objectif. Il faut définir les critères.

M. Claude HURIET - N'est-ce pas à celui qui va utiliser les cellules de s'assurer des conditions de la collecte ? C'est une question de responsabilité. Il y aura un tel éclatement des responsabilités en cas de produits insatisfaisants. Dans la loi du 20 décembre 1988, on avait réfléchi sur une responsabilité partagée promoteur-investigateur et finalement considéré que ce partage serait source de contentieux.

La loi a fixé la responsabilité du promoteur, charge à lui de mettre en évidence les fautes de l'investigateur.

M. Jean-Paul CANO - Les opérateurs de la thérapie cellulaire risquent d'être publics et privés. Dans le cas précis, je suis partisan d'accréditer spécifiquement. Si on n'accrédite pas spécifiquement, un paquet de cellules souches hématopoïétiques périphériques récoltées à 800 km du lieu de leur traitement, et si la personne n'est pas responsabilisée, c'est le malade qui sera pénalisé. Il y a une boucle, le malade, qui confie ses cellules souches à un spécialiste de la collecte qui doit avoir des appareils accrédités, spécifiquement dédiés à ce type d'opérations et validés. C'est le malade qui fait confiance.

M. Claude HURIET - Votre réponse est tout à fait intéressante. Elle s'applique davantage à la thérapie cellulaire qu'à la thérapie génique. La loi du 20 décembre 1988 s'inscrit dans un processus linéaire, alors que la thérapie cellulaire est un processus en boucle.

Mme Pascale BRIAND - C'est aussi particulièrement vrai pour la thérapie génique. Il y a également une boucle avec une étape de plus qui est le transfert du gène correcteur dans les cellules du patient. L'accréditation doit être encore plus rigoureuse.

**B. AUDITION DE M. DIDIER HOUSSIN, DIRECTEUR GENERAL DE L'ETABLISSEMENT FRANCAIS DES GREFFES**

M. Claude HURIET - La commission des Affaires sociales m'a demandé de réfléchir aux problèmes que pouvaient poser au législateur les thérapies géniques et cellulaires et sur la place qu'il fallait leur attribuer dans

notre législation. Pour mener à bien cette mission, je suis entouré par des experts de plusieurs ministères et d'organismes divers concernés.

Nous aimerions que vous nous indiquiez le rôle et la place de l'établissement français des greffes (EFG) dans les dispositifs qui permettront le développement de ces thérapies. Nous voyons qu'il pourrait y avoir partage, harmonisation, conflit, selon la définition qu'on leur donnerait, entre différentes instances.

Si elles étaient assimilées à un médicament, l'Agence du médicament pourrait être l'interlocuteur de base. Si l'aspect cellule l'emportait, on considérerait l'Agence française du sang. Si l'on retenait la relation entre les cellules et l'organe, l'EFG s'imposerait.

M. Didier HOUSSIN - De par la loi de janvier 1994 et du décret d'octobre 1994 pris pour son application, l'EFG s'occupe du prélèvement et des greffes des éléments du corps humain (les organes, la moëlle osseuse, les tissus, les cellules).

La thérapie cellulaire (et la thérapie génique lorsqu'elle comporte l'utilisation de cellules humaines), en bref, tout ce qui s'appuie sur la cellule d'origine humaine comme moyen thérapeutique, est dans le champ des préoccupations de l'EFG.

Quelles sont les missions de l'EFG ?

- Tout d'abord la gestion des listes d'attente. A l'heure actuelle, en matière de thérapie génique et de thérapie cellulaire, ces préoccupations ne sont pas à l'ordre du jour. Nous ne sommes pas dans ce domaine en situation de déséquilibre entre une demande forte et de faibles moyens thérapeutiques.

- Nous avons également une mission d'évaluation des activités thérapeutiques afin de définir une meilleure organisation sur le plan territorial et fonctionnel. Il faudra s'interroger sur l'évaluation de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique.

- Nous menons enfin quelques missions d'appoint en matière de recherche, de formation et d'enseignement. L'EFG n'est cependant ni une université ni un établissement public à caractère scientifique et technique.

Où en est l'EFG ?

L'EFG est opérationnel. Son conseil d'administration s'est réuni quatre fois, son conseil médical et scientifique trois fois. Des visites ont eu lieu dans plusieurs régions. Pour la thérapie cellulaire, j'ai eu connaissance du rapport que déposera M. Maraninchi. Avec l'AFS et l'Agence du Médicament, nous nous sommes déjà réunis à la DGS. Un travail en commun est engagé.

La thérapeutique établie est la thérapie cellulaire. La thérapeutique d'avenir dont l'efficacité n'est pas démontrée est la thérapie génique. Aujourd'hui, une toute petite partie de la thérapie cellulaire est susceptible d'être associée à une modification du patrimoine génétique.

Vous m'avez interrogé sur la législation.

La cellule est aux confins de plusieurs mondes :

- le monde du sang,
- le monde du médicament,
- le monde de la greffe.

Peut-on pour autant diviser la cellule pour identifier les territoires ? Ce n'est pas la bonne manière de procéder. Il s'agit d'un problème global et, du point de vue de la législation, j'identifie actuellement trois difficultés :

- *une de nature éthique* : je pense en particulier aux res nullius, ces pièces opératoires qui sont retirées par une opération chirurgicale. L'utilisation de ces res nullius dans un but scientifique et thérapeutique n'est pas soumise à consentement. On peut isoler des cellules infiltrant la tumeur, pour les extraire, les expandre, les multiplier, les trier et aboutir à un élément à usage thérapeutique. A la base, il n'y aura eu aucun recueil de consentement du donneur. Une affaire de ce type a d'ailleurs éclaté en Californie, celle de l'homme aux cellules d'or. Compte tenu du développement de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique, il faut envisager la pratique de ces prélèvements du point de vue du consentement en sachant que cela aura une certaine lourdeur.

- *une liée au prélèvement des cellules*. Le prélèvement d'éléments cellulaires est souvent pratiqué dans les établissements de transfusion sanguine. De manière croissante, ces prélèvements sont faits dans les établissements de santé. Le prélèvement de cellules est un acte long, qui peut avoir un certain risque et doit être fait par des personnels ayant eu la formation nécessaire. Comment concilier ce souci, qui pousse vers le prélèvement dans un établissement de santé, et le désir de préserver la compétence acquise par certains Etablissements de Transfusion Sanguine ?

- *la réglementation européenne* : nous devrions avoir une vision plus claire du dispositif européen, car toute réflexion doit se placer dans cette perspective.

La répartition des tâches entre les agences.

Je comprends que vous soyez préoccupé à l'idée que ce champ soit partagé entre des établissements publics qui pourraient ne pas s'entendre.

La thérapie génique est ou sera proche du médicament. L'Agence du médicament me semble une voie de passage naturelle pour des raisons de sécurité. Il faudra toutefois que soient pris en compte les aspects éthiques (consentement). J'imagine que le groupe qui s'occupera de la thérapie génique au sein de l'Agence du médicament pourra faire appel aux autres structures lorsque des cellules humaines seront en jeu.

Aujourd'hui, la thérapie cellulaire est beaucoup plus lointaine du monde du médicament, même si j'imagine qu'à l'avenir on puisse expandre des lignées d'origine humaine, parfaitement reproductibles.

Aujourd'hui, il faut cependant que la thérapie cellulaire atteigne un niveau de sécurité analogue à celui du médicament. C'est la mission de l'Agence française du sang et de l'EFG de participer à cela.

M. Claude HURIET - Quelles sont les instances européennes qui s'intéressent à la thérapie cellulaire et à la thérapie génique ?

M. Marie-Paule SERRE - Il s'agit de la DG12 qui travaille avec l'Agence du Médicament de Londres.

M. Claude HURIET - Je m'interroge sur les res nullius et songe au placenta. Si on demande le consentement, on reconnaît l'existence d'un droit de propriété sur quelque chose qui a appartenu au corps et qui ne lui appartient plus. Je voudrais être convaincu de la nécessité de légiférer. Pour moi, le placenta est un déchet.

Vous avez évoqué le cas de l'homme aux cellules d'or. Un malade souffrant d'une leucémie à trico-leucocytes avait subi une splénectomie.

Ce n'est pas pareil. Des cellules d'un type très rare avaient été transformées pour obtenir une production semi-industrielle.

M. Didier HOUSSIN - A partir de cellules de la rate, mises en culture, un facteur a été produit et vendu. A partir d'un élément du corps humain qui n'est pas objet de marché on a abouti à un médicament, objet de commerce. On se trouve aux confins du don et du marché. Je n'ai pas de compétence juridique pour aborder clairement le problème. Un jour, un industriel mettant en culture des cellules humaines, obtenues de cette manière subreptice, et produisant un médicament, ne peut-il pas être en situation délicate devant la loi ?

On tourne autour de la notion du corps humain, objet de commerce. Les res nullius n'apparaissent dans la loi au titre des prélèvements à fin scientifique. Avec la thérapie cellulaire et la thérapie génique on peut se trouver dans le domaine des prélèvements qui, au bout du compte, auront une fin thérapeutique.

Mme Marie-Paule SERRE - L'industrie du vaccin a été construite autour du placenta. Pour leur exploitation, on n'a jamais demandé une autorisation à une femme.

Ce sont des problèmes de sécurité sanitaire qui ont mis un frein à ces pratiques. C'est un sujet important.

M. Didier HOUSSIN - A côté de l'aspect consentement, se pose effectivement aussi le problème de la sélection à visée de sécurité.

M. Claude HURIET - Le don de sang relève du consentement. Quand on retire au malade son estomac, il ne sait pas ce qu'il devient.

Lors des débats sur la réforme de la transfusion, l'idée du profit nous avait été opposée. Pour les produits sanguins stables, j'avais proposé que les profits soient destinés à la recherche avec comme objectif de se passer le plus rapidement possible des produits d'origine humaine.

Le res nullius est considéré comme n'appartenant plus à la personne. Il n'y a pas de raison d'en faire don. Le consentement serait d'une complexité effarante. Un chirurgien pratiquant une intervention d'excérèse sur un malade porteur d'une tumeur qui peut être intéressante pour produire tel ou tel dérivé devrait lui demander l'autorisation de prendre cette pièce opératoire.

M. Didier HOUSSIN - Et s'il accepte que des examens soient faits, qui permettent d'assurer une certaine sécurité des produits. Extrayons d'une tumeur des lymphocytes, expandons-les, immortalisons-les ; on arrive à une lignée qui peut avoir un intérêt thérapeutique considérable. Quelque chose du corps humain peut devenir un médicament et aucune sélection n'est pratiquée. C'est peut-être de la fiction mais c'est un point important qu'il faut examiner.

M. Claude HURIET - Ce point a-t-il été envisagé ?

Mme Pascale BRIAND - Il y a deux difficultés :

- le problème éthique de la demande du consentement,

- le problème de sécurité lié à l'anonymat du don. Il faudrait en effet pouvoir « suivre » les prélèvements, ce qui par exemple dans le cas de prélèvements osseux que l'on retrouve mêlés, après pulvérisés, n'est pas simple. Ce « suivi » est, sur le plan de la sécurité, très important.

M. Claude HURIET - C'est un argument incontournable. Ce n'est pas seulement un droit patrimonial (on ne reviendra pas sur le principe, les pièces opératoires sont des déchets), mais il y a des obligations de sécurité, et là, comment ne pas informer la personne sur qui va être fait le prélèvement ? Par là même, elle peut refuser.

Vous souhaitez que les prélèvements de cellules puissent également être pratiqués par les établissements de santé.

M. Didier HOUSSIN - C'est un domaine que je ne maîtrise pas parfaitement. Les prélèvements des cellules souches hématopoïétiques sont faits par les établissements de transfusion sanguine avec des séparateurs de cellules.

Pratiquement, ils sont aussi réalisés dans les services d'hématologie. Il y a eu un glissement : les cellules ne sont plus prélevées uniquement dans la moëlle osseuse mais également dans le sang périphérique.

Aujourd'hui, il n'est pas certain que les prélèvements faits dans les établissements de santé soient légaux et en revanche, c'est peut-être là qu'ils sont les plus sûrs. Ne faudrait-il pas une disposition législative pour coller à la réalité ?

M. Pierre BOTREAU-ROUSSEL - Ce point mérite une expertise juridique. M. Marimbert a évoqué récemment cette question.

Il existe déjà des dispositions législatives pour permettre aux établissements de santé de développer ces activités. A l'origine, il y avait trois catégories de produits :

- les produits sanguins stables (qui sont des médicaments comme les produits de coagulation),
- les produits sanguins labiles (comme les concentrés de globules rouges),
- les réactifs de laboratoire.

Une quatrième catégorie a été introduite récemment pour les cellules souches hématopoïétiques.

MME Pascale BRIAND - En prospective, la thérapie génique relève du médicament. Actuellement, les thérapies géniques qui se mettent en place sont le plus souvent de type cellulaire. Dans l'avenir, on peut penser que le transfert direct de gènes dans l'organisme, à l'aide de vecteurs non viraux sera plus large et que le rattachement au médicament ne soulèvera aucune contestation.

M. Claude HURIET - Vous vous situez en état stable.

Les vecteurs peuvent être considérés comme des médicaments quant à leurs conditions de fabrication mais pour tout ce qui n'est pas vecteur, la procédure de la thérapie génique est une thérapeutique dont tel ou tel élément

peut être plus ou moins rapproché d'un médicament mais pas l'ensemble. Etes-vous d'accord avec la vision prospective de Mme. Briand ?

M. Didier HOUSSIN - Les projets de recherche de thérapie génique font appel aux cellules d'un individu. Elles sont modifiées in-vitro par la suite et réintroduites dans cet individu. On est très loin du médicament.

Si nous considérons que nous sommes dans une phase transitoire et qu'à terme le vecteur ne sera pas une cellule mais un produit chimique (un liposome, un virus), on sera dans le médicament.

La réflexion du législateur doit-elle coller à la réalité -qui est la réalité d'une inefficacité thérapeutique- ou se placer en perspective ?

**C. AUDITION DE M .PHILIPPE LAZAR, DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'INSERM**

M. Claude HURIET - La commission m'a confié une mission dont je découvre semaine après semaine l'extrême complexité.

Nous aimerions connaître l'implication de votre établissement dans les thérapies géniques et cellulaires.

Nous nous interrogeons sur les conséquences des techniques des thérapies géniques et cellulaires quant à notre législation. Faut-il procéder aux retouches des dispositions existantes, ou élaborer un texte de loi spécifique ?

M. Philippe LAZAR - Ces questions sont légitimes. Je suis toujours réservé quand on me parle de légiférer. L'adaptation des lois existantes me semble préférable à la création de nouvelles lois qui risquent de suivre de trop près l'évolution de la science.

Sur les 260 unités de recherche de l'INSERM, le tiers d'entre elles sont impliquées dans les recherches sur la thérapie génique. En réalité, environ 25 unités sont très fortement engagées avec un véritable programme qui occupe 25 à 50 % de leur activité et une petite centaine d'autres unités sont engagées à un moindre degré. Globalement, la thérapie génique représente 7 % de nos activités. Ce pourcentage a augmenté rapidement ces dernières années.

Je voudrais enfin relever un problème de société. Je trouve préoccupant -et peut-être l'Etat n'est-il pas tout à fait innocent- que l'on laisse entendre à la population qu'après le percement des secrets du génome humain, on est entré dans l'ère de la thérapie génique et que les problèmes des patients seront résolus dans un avenir proche.

J'ai été profondément choqué par une émission de télévision au cours de laquelle un animateur, après avoir enregistré avec satisfaction le montant très élevé des dons recueillis au cours d'une opération caritative nationale, a interviewé un enfant malade. Il a d'abord révélé que l'enfant souffrait d'une amyotrophie spinale -ce qui soulève le problème du secret médical. Puis il lui a demandé s'il était content que l'on ait trouvé le gène de sa maladie qui, maintenant, pourrait "être traitée par la thérapie génique". On ne devrait pas laisser passer des messages de cette nature. La thérapie génique et la thérapie cellulaire sont des méthodes évidemment porteuses d'avenir mais les recherches seront difficiles, hasardeuses, longues. On ne peut pas mettre de date sur la réalisation de ces espoirs. On ne sait pas ce qui en sortira ni quand. Nous ne sommes pas dans un système de plomberie avec dépose d'un gène défectueux, réparation ou remplacement et repose dans la cellule.

M. Claude HURIET - Vous préféreriez l'application de la législation existante, éventuellement adaptée, plutôt que l'élaboration d'une nouvelle loi. Considérez-vous que la thérapie génique et la thérapie cellulaire peuvent être assimilées au médicament et que les textes de référence sont les textes relatifs au médicament ?

M. Philippe LAZAR - Je ne sais pas si je saurai parfaitement répondre à votre question. Dans la mesure où il s'agit d'une intervention exogène destinée à corriger une anomalie, je ne vois pas pourquoi l'esprit et la lettre des textes régissant le médicament ne pourraient pas être appliqués. Mais je préférerais que l'on interroge M. Cano dont on connaît la compétence sur ce sujet.

M. Jean-Paul CANO -Le règlement de juillet 1993 précise que les produits incluant du matériel génétique, c'est-à-dire gène, vecteurs viraux recombinants, suivront le régime de la procédure décentralisée et leur AMM sera délivrée après avis de l'Agence Européenne du Médicament.

Le vrai débat ne porte pas sur le statut juridique des produits (gènes et vecteurs) utilisés, mais plutôt sur les dispositions à prendre pour évaluer les dossiers techniques concernant les travaux pré-cliniques, avant d'autoriser les essais cliniques, pour contrôler la sécurité et la qualité des produits administrés concernant la thérapie cellulaire ; je ne suis pas favorable pour considérer actuellement ces produits cellulaires comme des médicaments.

M. Philippe LAZAR - Nous sommes en effet très en amont du moment où se posera la question. Nous sommes dans une phase de recherche, couverte par la loi du 20 décembre 1988. Il n'y a pas de raison de déroger à cette loi pour l'instant.

M. Claude HURIET - Si l'on retient l'adaptation des lois existantes, encore faut-il savoir s'il y a assimilation provisoire ou non avec le médicament. La législation actuelle n'est pas adaptée sur un certain nombre de

points à la thérapie génique. Il est difficile d'encadrer la recherche pour répondre à l'attente des personnes qui y sont engagées, sans s'enfermer dans une réponse inadaptée.

M. Philippe LAZAR - Il faudrait qu'à partir de chaque question précise puissent se réunir des chercheurs reconnus comme compétents dans ce domaine et des juristes pour savoir aujourd'hui s'il faut adapter la réglementation pour avancer.

M. Claude HURIET - Sur des points précis, comme les dispositifs de séparation et de tris, la procédure d'homologation est-elle suffisante ? Doit-elle comporter des dispositions particulières quand elle s'applique à la thérapie génique ?

La loi du 20 décembre 1988 insiste sur les pré-requis scientifiques. Doivent-ils être identiques pour la thérapie génique et les médicaments ?

M. Philippe LAZAR - La loi du 20 décembre doit être respectée. Ni plus, ni moins. Si des pré-requis sont indispensables, pourquoi faudrait-il une réglementation particulière pour la thérapie génique ? Elle est une intervention qui reste dans l'esprit et la lettre de cette loi : il s'agit d'une intervention sur un individu ayant pour objet de le "modifier". On est dans le coeur, l'essence de la loi du 20 décembre.

Mme Pascale BRIAND - Vous vous interrogez, Monsieur le Sénateur, sur une éventuelle adaptation de la loi. Il n'y a pas une thérapie génique mais des thérapies géniques : actuellement, les interventions sont plutôt du type modifications de cellules et donc thérapie cellulaire avec introduction de gène modificateur, mais il y a aussi le transfert direct des gènes in-vivo par des procédés que l'on pourrait rattacher au médicament.

Aujourd'hui, les thérapies géniques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Les techniques évoluent et il faut définir très précisément ce que sont les thérapies géniques pour répondre à la question : Faut-il légiférer maintenant et si oui à l'aide d'une adaptation de la loi ou de l'adoption d'une loi spécifique ?

M. Jean-Paul CANO - Il est important de s'interroger sur la nature des études pharmacologiques, toxicologiques, biologiques, sur le gène à transférer, le vecteur, qu'un promoteur devra réaliser avant d'être autorisé à débiter un essai clinique. Il conviendrait de définir un cadre général pour guider les promoteurs et les investigateurs. C'est dans cet esprit qu'un groupe de réflexion sur la thérapie génique a proposé la création d'une inter-commission pour rassembler toutes les compétences afin d'élaborer un document unique pour l'ensemble des informations.

En France, nous n'avons pas, comme aux Etats-Unis, d'IND, ou de CTS, comme en Angleterre, c'est-à-dire un document qui regroupe toutes les études pré-cliniques.

L'une des missions essentielles de cette inter-commission, outre la coordination des évaluations, serait de faciliter l'expansion de ces nouvelles thérapeutiques dans le respect des impératifs de sécurité sanitaire.

Pour la thérapie cellulaire, également, il serait souhaitable qu'une commission accompagne leur développement en garantissant leur sécurité d'utilisation.

M. Claude HURIET - Deux tendances se dégagent :

- la première consiste à dire qu'un jour ou l'autre, la thérapie génique sera assimilée au médicament, et à s'interroger sur la nécessité de prendre des mesures particulières ;

- la seconde, celle que M. Cano expose, souligne qu'il ne faut pas attendre cet aboutissement, que les chercheurs eux-mêmes souhaitent avoir des repères, un cadre évolutif.

M. Philippe LAZAR - Les propos de M. Cano sont pertinents et appellent tout le contraire d'une législation. Il est bien trop tôt. L'établissement trop précoce d'une loi n'offre pas assez de souplesse.

Je souhaite la mise en oeuvre d'une véritable politique nationale de recherche sur un certain nombre de domaines qui sont à l'interface entre le développement de la recherche dans les laboratoires institutionnels et le développement de la recherche clinique. Beaucoup de choses ont déjà été faites en matière de développement des recherches cliniques hospitalières. Aujourd'hui, il est grand temps de réfléchir à la possibilité de définir une politique nationale d'intervention à visée thérapeutique, s'appuyant sur l'appareil de recherche et sur l'appareil hospitalier public. Cela suppose que l'on avance dans la transparence, la responsabilité par rapport aux actes que l'on engage, comme dans toute décision, en acceptant les risques liés aux progrès. Ceux-ci sont de deux espèces :

- n'en faire pas assez et se tromper par défaut,

- en faire trop et se tromper par excès.

Si on fait de la thérapie génique, il y a des risques à assumer, qui peuvent se traduire à certains moments par des effets adverses, voire de véritables catastrophes. L'opinion publique doit être informée. On doit sortir de l'idée fautive qui lie risque et culpabilité. Tous les progrès de l'humanité ont été accompagnés de risques assumés.

Bien évidemment, il faut limiter les risques par excès d'innovation tant que les garanties suffisantes n'ont pas été apportées.

Les pré-requis sont une garantie contre les risques de première espèce. Si l'on impose des pré-requis scientifiques trop contraignants, on accroît les risques de seconde espèce en ne passant pas à l'étape clinique. Un équilibre doit être trouvé.

Le législateur doit se tenir au courant de l'évolution des techniques, être prêt à éventuellement modifier les textes sans tomber dans le travers qui consiste à légiférer trop tôt. Il faut avancer sous contrôle de la législation existante, avec sécurité, dans la coopération entre l'ensemble de l'appareil hospitalier public et diverses agences de recherche de l'appareil d'Etat.

Il faudra également, au fur et à mesure, voir ce qui peut être répercuté au niveau européen de façon à ne pas être bloqué par une législation arbitraire, maladroite ou sommaire.

Mme Pascale BRIAND - Les industriels, intervenants importants, poussent vers l'aval et souhaitent l'élaboration d'une législation qui leur permette de cadrer leur activité et, en particulier, de conforter l'activité promotionnelle actuelle que constitue la thérapie génique avec l'idée, qu'à terme, le statut de médicament tombera sous le sens.

Sans base législative, la réglementation ne pourra pas s'appliquer, au secteur privé.

M. Philippe LAZAR - La coopération avec les industriels est nécessaire. J'en ai rencontré deux la semaine passée. Ils font leurs essais dans des pays étrangers. C'est une décision grave. Je souhaite vivement la création de l'intercommission envisagée, qui est un moyen intelligent de simplification de réglementation.

M. Claude HURIET - Le Président Fourcade et moi-même avons co-signé une lettre pour souligner et insister sur l'urgence de la création de cette intercommission.

Mme Pascale BRIAND - Pour que l'intercommission puisse jouer son rôle, et en particulier vis-à-vis du secteur privé, elle doit avoir une base législative.

M. Philippe LAZAR - J'avais compris qu'il s'agissait de mettre en place un guichet unique pour faciliter la mise en oeuvre des dispositions réglementaires existantes au niveau national et européen. Faut-il pour cela une base législative ?

Mme Pascale BRIAND - Avec le guichet unique, le secteur privé sera soumis aux mêmes règles que le secteur public mais, sans base législative, le secteur privé ne sera pas contraint de suivre les règles édictées.

M. Philippe LAZAR - Ce n'est pas une contrainte qu'on lui impose mais une facilité qu'on lui propose. Ce qui gêne le secteur privé, c'est de devoir multiplier les dossiers sans sécurité sur le suivi et les délais. On ne peut évidemment imposer en l'état le passage par le guichet unique, ce qui reviendrait à remettre en cause les lois légitimant les commissions existantes.

D'après moi, le guichet unique n'a pas besoin de base législative. Il est une forme de simplification, un rouage de la République qui respecte les lois et les règlements et les industriels gardent la faculté de court-circuiter l'intercommission pourvu qu'ils passent par les commissions existantes.

Mme Pascale BRIAND - A condition que les différentes commissions existantes donnent satisfaction sur l'analyse globale du dossier. Ou bien, l'intercommission est un simple guichet, ou bien on estime qu'il y a un vide en ce qui concerne l'analyse globale, dans ce cas, il est nécessaire que la commission ait une mission plus large.

M. Philippe LAZAR - Si on part avec l'idée de replacer les cinq commissions, reflets des directives européennes, par une commission unique, on s'engage dans une longue bataille. Le simple réalisme plaide, me semble-t-il, pour le guichet de commodité et non pour une substitution.

M. Jean-Paul CANO -La création de cette intercommission, unique en Europe, serait utile aux promoteurs industriels et institutionnels (notamment aux hôpitaux). Elle devrait encourager, faciliter et accompagner le développement de ces stratégies innovantes qui constituent une occasion à saisir pour redynamiser les interactions entre la recherche publique et le tissu industriel implanté en France.

Cette intercommission ne devrait pas être un frein à la Recherche, bien au contraire, elle permettrait de concentrer dans une même structure d'évaluation toutes les capacités d'expertise pour atteindre des enjeux majeurs en matière de santé publique.

M. Philippe LAZAR - M. Cano dit que la recherche industrielle ne se développerait pas sans la recherche publique. Je dis "et réciproquement". L'avenir de la recherche publique dans ce pays, sa capacité de maintien à un niveau international, dépend de sa capacité d'interagir avec la recherche industrielle et la recherche sur l'économie des services.

## VI. AUDITIONS DU 20 AVRIL 1995

### **A. AUDITIONS DE M. THIERRY SOURSAC, VICE-PRESIDENT DE RHÔNE-POULENC RORER, JEAN-BERNARD LE PECQ, DIRECTEUR DES ACTIVITES GENCELL, DIVISION BIOTECHNOLOGIE, ET GILLES NOBECOURT, DIRECTEUR GENERAL POUR L'EUROPE DES OPERATIONS DE LA DIVISION BIOTECHNOLOGIE RHÔNE-POULENC RORER**

M. Thierry SOURSAC - Je suis vice-président du groupe Rhône-Poulenc Rorer, président de l'activité biotechnique de Rhône-Poulenc Rorer.

Le professeur Jean Bernard Le Pecq dirige l'ensemble de l'activité de recherche de Gencell, division biotechnologie de Rhône-Poulenc. Il est basé à Vitry-sur-Seine, tête de pont de notre division de recherche. Son activité s'étend sur l'ensemble de nos activités de recherches au niveau mondial.

Gilles Nobecourt est directeur général pour l'Europe des opérations de la division biotechnologie Rhône-Poulenc.

En janvier 1991, c'est-à-dire six mois après que l'activité santé du groupe Rhône-Poulenc a fait l'acquisition d'un groupe pharmaceutique américain Rorer, cette nouvelle entité, Rhône-Poulenc Rorer, a été formée à partir des activités santé de Rhône-Poulenc et de celles du groupe américain. Alors que nous examinons les enjeux stratégiques pour le groupe et cette nouvelle société, il nous est apparu important de suivre tout particulièrement les évolutions du génie génétique et de la biologie moléculaire tout en regardant de très près l'arrivée des thérapies cellulaires et géniques. Elles présentent un intérêt, non seulement comme une source de traitement novatrice, mais aussi pour la recherche pharmaceutique plus traditionnelle. En sachant que cette recherche, basée sur les récepteurs en biologie, commence à sérieusement s'essouffler quels que soient les groupes en question.

Deux ans plus tard, nous avons commencé à concrétiser cette orientation stratégique en faisant l'acquisition de la société californienne AIS. Cela nous a permis de prendre pas dans la thérapie cellulaire. Les fondations dans la thérapie génique, par contre, étaient en place depuis plusieurs années. C'est Jean-Bernard Le Pecq qui, en 1990, a été l'artisan de la mise en place d'une recherche de biologie moléculaire très tournée vers le génie génétique et la biologie moléculaire de pointe.

A Vitry-sur-Seine, nous avons des fondations solides qui nous ont permis d'être crédibles par rapport au monde de la biotechnologie américaine et donc à réaliser des alliances.

La première a consisté en une prise de participation à visée majoritaire de AIS à Santa Clara dans la baie de San Francisco.

Très vite, ceci nous a poussé à aller un peu plus loin, à mettre en place une stratégie agressive afin que, pour la première fois dans l'histoire du médicament, l'industrie française puisse se positionner au premier rang du peloton et non pas à la queue des grands groupes américains. Aujourd'hui, Rhône-Poulenc est la première entreprise pharmaceutique en France, mais seulement la 14ème au niveau mondial. Il faudra beaucoup de chance et de travail pour passer dans le peloton de tête.

Dans ce domaine, pour la première fois, Rhône-Poulenc démarre d'emblée, à grande échelle, dans un domaine qui va révolutionner complètement les thérapeutiques. Cette industrie sera structurée au XXIe siècle, tant dans les recherches de molécules que dans la recherche de thérapie génique et cellulaire proprement dite.

Nous avons été les premiers à bouger avec cette amplitude et nous voyons depuis deux ans la lenteur avec laquelle les grands groupes ont réagi enfin

Nous avons tout d'abord créé une division totalement intégrée : responsable de la recherche la plus en amont jusqu'aux opérations commerciales au plan mondial et comprenant toutes les fonctions d'une entreprise pharmaceutique. Pour ce faire, nous avons été amenés à découper dans l'entreprise des morceaux à la fois en recherche, en essai clinique, au niveau des opérations commerciales, juridiques, légales, de la finance. Nous avons formé une entité spécifique complètement dédiée à ces thérapies géniques et cellulaires et à la génération de molécules nouvelles pour la recherche plus traditionnelle.

Ceci a été fait, début 1994, pour un coût de 20 % du budget total de recherche et développement, soit presque 40 % de notre recherche. Il ne s'agit pas d'une diversification mais d'un effort très central.

Si nous avons décidé ce projet, nous n'avons pas pour autant tous les éléments qui vont permettre de prendre une place de leader mondial et d'être au premier rang dans ce domaine.

Pourquoi ? Aujourd'hui, toutes les grandes innovations significatives dans le domaine des thérapies géniques et cellulaires, ne sont pas chez nous industrie pharmaceutique (Glaxo...), mais dans le monde académique et dans le

monde des petites entreprises de biotechnologies, beaucoup plus entreprenantes que les grands groupes.

Il y a, à l'intérieur des grands groupes, un savoir faire en terme de développement clinique. Mais leur recherche est encore essentiellement ancrée dans une approche qui a démarré dans les années 50, c'est-à-dire la pharmacologie des récepteurs. Si l'innovation thérapeutique commence à se tarir, ce n'est pas faute d'investissement dans l'industrie pharmaceutique traditionnelle, mais parce que l'on arrive à la fin de la page des récepteurs traditionnels. Il y a un grand saut technologique à faire. Il se base sur de la recherche plus fondamentale, plus académique. La France, je pense, est dans ce domaine, parmi les deux premiers avec les Etats-Unis, ensuite il y a l'Angleterre, le Japon étant quasiment absent.

Il va falloir faire ce saut technologique en s'appuyant sur le monde académique et sur un certain nombre de petites entreprises de biotechnologie. Ce qui explique toute une série d'alliances et d'acquisitions réalisées par les grands groupes au cours des trois dernières années.

Pour nous, le défi était grand : si les technologies nécessaires aux thérapies génique et cellulaire ne sont pas aujourd'hui dans l'industrie pharmaceutique, il faut trouver une façon d'accéder à ces technologies multiples, qui changent tous les trois mois, qui sont réparties dans 1.200 entreprises de biotechnologie et des centaines d'équipes académiques à travers le monde. Comment y accéder et ceci sans trop compromettre l'argent de nos actionnaires, à un moment où l'on a beaucoup de mal à trouver des ressources pour justifier des investissements importants ?

La recherche dans l'industrie pharmaceutique, pendant toute la première partie du siècle, a été basée sur la chimie qui permettait de trouver des molécules. Depuis le milieu du siècle, avec la découverte dans ces molécules de récepteurs, -et encore aujourd'hui -, la recherche vise à savoir si l'utilisation de ces récepteurs, associés à certaines molécules, a un effet thérapeutique valable.

La science de base c'est vraiment la biochimie, qui a sous-tendu toute la recherche de la pharmacie ces 30 ou 40 dernières années.

Aujourd'hui, on arrive à un développement suffisant de la biologie moléculaire et du génie génétique pour entrer dans une nouvelle ère qui a débuté par la création de molécules dites recombinantes, pour aller vers quelque chose de plus complexe qui est la maîtrise des phénomènes intracellulaires à l'intérieur du noyau de la cellule, notamment de ce qui se passe au niveau de l'ADN. Ceci débouche sur la thérapie cellulaire et génique mais aussi sur une façon tout à fait nouvelle et plus efficace de trouver des molécules originales.

Ce que l'on appelle thérapie génique, c'est toute intervention au niveau de l'ADN proprement dit. La thérapie cellulaire c'est l'utilisation de cellules avec des effets thérapeutiques. Et dans un grand nombre de cas, à l'avenir, il y aura combinaison des deux thérapies...

M. Gilles NOBECOURT - D'où de notre point de vue, la difficulté de séparer les sujets thérapie cellulaire et thérapie génique.

M. Thierry SOURSAC - Dans la thérapie cellulaire, le principe c'est que l'on prend des cellules du patient, soit en ponctionnant une tumeur ou un organe, soit par prise de sang au niveau d'une veine du pli du coude. Ces cellules sont sélectionnées très sélectivement par un appareil. Elles sont, à l'extérieur des corps, dans un centre de thérapies cellulaires d'une structure hospitalière privée ou publique, manipulées, activées, reproduites, parfois génétiquement modifiées puis réinjectées au patient.

Il est évident que ce ne sont pas les cellules en tant que telles qui vont apporter un effet thérapeutique, mais la valeur ajoutée à ces cellules à l'extérieur du corps.

Jusqu'alors, l'action de la pharmacie était d'interagir au niveau des récepteurs et d'y apporter, en les inhibant... plus de bien que de mal.

C'est aujourd'hui, la quasi totalité des portefeuilles, des industries pharmaceutiques qui relève de cette logique.

Ce que nous voulons faire, c'est comprendre l'information au niveau même de l'ADN (ordinateur central), découvrir les protéines qui sont générées, suivre à l'intérieur de la cellule la façon dont ces protéines vont se lier et mieux maîtriser l'ensemble de la chaîne ; nous voulons aussi intervenir au niveau de l'ADN en introduisant de nouveaux gènes pour produire un certain nombre d'effets. Tout ceci constitue la thérapie génique.

Potentiellement, les applications touchent presque tous les domaines thérapeutiques sauf la médecine d'urgence physique (fractures, ...). Le champ thérapeutique est très large, mais si vous prenez les protocoles américains autorisés en développements cliniques, vous avez trois pelotons importants :

- les maladies dites monogéniques (mucoviscidose) ;
- le cancer ;
- le sida.

Il y a d'autres protocoles, mais en pourcentage il y a trois domaines d'activité en thérapie génique. En thérapie cellulaire, c'est essentiellement l'immuno-cancérologie et le sida qui sont en première ligne.

Le tableau que je vous ai fourni (cf in fine) ne présente que des exemples et ne concerne que des maladies monogéniques qui, pour nous, ne sont pas et de très loin des priorités.

M. Claude HURIET - Du fait de leur rareté ?

M. Thierry SOURSAC - Oui, mais aussi parce qu'il y a eu un partage des tâches à l'intérieur de Rhône-Poulenc. Jusqu'en juillet dernier, Rhône-Poulenc était l'actionnaire majoritaire à 67 % de Transgène (thérapie génique). Nous avons négocié afin que Transgène trouve un peu plus d'indépendance sans se concurrencer. Transgène ayant déjà beaucoup investi dans les maladies monogéniques, elle continuera dans cette voie. Elle travaillera pour nous, à travers Pasteur-Mérieux, dans le domaine des vaccins anti-tumoraux immunothérapie active.

Pour faire de la thérapie génique, il faut avoir accès à une boîte à outils importante. Car, non seulement il faut avoir accès à beaucoup de gènes, à des outils d'introduction de ces gènes, aux méthodes de régulation de l'expression de ces gènes..., mais il faut aussi développer des expertises qui aujourd'hui ne sont pas les plus développées dans l'industrie pharmaceutique. La biologie moléculaire a surtout été une science de soutien à la chimie sauf dans quelques entreprises spécialisées dans les molécules recombinantes.

Il faut développer les équipes de génie génétique. Vu les incertitudes, vu que l'on ouvre une nouvelle voie dans la "jungle", il faut une certaine motivation.

Il y a une chose essentielle à comprendre et que peu de gens ont compris, surtout dans l'industrie pharmaceutique, c'est que, dans la pharmacie classique, en fin de phase 2, soit le médicament a démontré une efficacité suffisante et va aller en phase 3 sur le marché, soit il y a eu des problèmes de tolérance, par exemple, et il est mort. On se tourne vers une autre molécule.

Avec les thérapies géniques et thérapies cellulaires, c'est un monde tout à fait différent qui s'ouvre à nous. L'hypothèse de départ est l'intervention au niveau d'un gène. Une fois le concept thérapeutique choisi, vous choisissez l'outil pour introduire le gène dans les cellules ; ensuite il faut choisir pour certains cas des cellules d'empaquetage ou des promoteurs qui vont modifier la façon dont ce gène va être exprimé ou non dans la cellule.

Vous avez donc un certain nombre de paniers avec beaucoup d'outils (c'est une image). Vous faites donc une première construction et vous allez en essai clinique. A la fin de la phase 2, si les résultats ne sont pas mirobolants ou s'il y a des problèmes de tolérance, vous n'êtes qu'au tout début d'un processus d'optimisation de votre construction. Votre gène reste le même et vous allez changer essentiellement le vecteur, le promoteur... et vous recommencez les essais. C'est donc, d'une certaine façon, un processus beaucoup plus interactif...

M. Claude HURIET -Mais pas empirique tout de même ?

M. Thierry SOURSAC - C'est dans une certaine mesure empirique parce qu'aujourd'hui il n'y a aucun prix Nobel qui peut vous dire : "c'est ça l'outil à prendre pour tel gène !". On est au tout début d'une nouvelle ère, c'est une grande révolution pour nous et pour l'ensemble de la communauté scientifique et médicale. Nous faisons cette première construction avec les éléments que nous possédons aujourd'hui, mais, dans trois mois, les données seront peut-être changées.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Excusez-moi. Je pense que nous pouvons quand même dire que la réflexion n'est pas empirique du tout. Chacun des éléments du puzzle est connu. On connaît très bien les vecteurs, il y a des spécialistes pour chacun d'eux. Bien entendu, l'assemblage est variable mais pour chacun des éléments, nous connaissons bien les choses. Seulement, en termes d'efficacité, il y a des résultats plus ou moins importants d'autant plus que nous sommes à une époque où les vecteurs évoluent. Mais nous ne sommes pas du tout dans l'empirique. Nous sommes en présence de données scientifiques précises.

M. Thierry SOURSAC - L'empirisme, ce n'est pas le bon mot certainement. En effet, l'empirisme n'est pas dans les pièces, mais dans l'assemblage. Aujourd'hui, il est vrai que Pericaudet connaît très bien les vecteurs, mais on ne sait pas quel est le meilleur vecteur pour introduire tel gène, on ne sait pas quelle est la meilleure promotion pour aller dans cette construction... Il faut être honnête.

Il faudra beaucoup d'essais cliniques pour arriver à l'optimisation de ce que peuvent apporter ces thérapies.

M. Jean-Bernard LE PECQ - L'empirisme en quelque sorte diminuera au fur et à mesure que l'on aura des outils améliorés... Nous aurons une situation identique à celle de l'informatique durant ces vingt dernières années. On a commencé avec un logiciel version 1 et actuellement nous en sommes à 6. Aujourd'hui, en somme, les progrès vont continuer jusqu'à ce qu'on ait l'outil idéal.

M. Thierry SOURSAC - Seuls les essais cliniques donneront une réponse. Nous savons quel type de vecteurs va s'améliorer, mais nous ne savons pas encore lequel donnera les meilleurs résultats, ou quels sont les gènes qui agiront contre la maladie.

D'une part, il y a un travail extraordinaire et une expertise qui a été développée sur chacun des outils dans les boîtes, mais en même temps, nous en sommes au tout début de la thérapie génique, de l'application chez l'homme.

Le domaine le plus souple, ce sont les maladies monogéniques, la mucoviscidose par exemple. Il n'y a qu'un gène bien connu, bien identifié. C'est probablement une des approches les plus simples pour y rentrer. Dès que vous abordez des maladies multigéniques, l'exercice est plus complexe.

M. Jean-Bernard LE PECQ - C'est simple sur le plan conceptuel, mais très difficile sur le plan technique.

M. Thierry SOURSAC - Une fois que nous avons créé cette division en interne, pour acquérir l'ensemble de ces technologies, nous avons réfléchi à la situation dans laquelle nous nous trouvions.

La plupart des entreprises de biotechnologie s'appuient sur une seule technologie. C'est d'ailleurs ce qui a créé le malaise à Wall Street : les fabricants de pièces détachées avaient promis des voitures complètes qui roulent. Aujourd'hui, le paysage est très fragmenté dans les entreprises de biotechnologie, notamment en Californie, où beaucoup s'appuient sur une seule technologie. Il y a aussi un grand nombre d'équipes académiques dans le monde, qui reposent sur un seul secteur de recherche.

Pour nous, il fallait bien réaliser qu'il était impossible de déterminer qu'elles seront les pièces gagnantes. En outre, le développement clinique va être très différent du développement clinique actuel car il va falloir installer des ponts entre des fins de phases 2 et les équipes de recherche pour que ce processus d'optimisation de l'assemblage se réalise dans les meilleures conditions.

L'évolution technologique est tellement rapide que, si vous ne bougez pas, vous pourrez vous retrouver très vite avec des paniers qui ne contiennent que des pièces obsolètes.

Pour nous, la problématique était de se dire : comment trouver une façon d'organiser GENCELL de manière à avoir accès le plus largement possible à des pièces, sans les acquérir ? Acquérir une pièce, c'est payer son prix alors que vous ne savez pas si dans six mois cette pièce sera encore utile.

Cette réflexion a été engagée à un moment où l'ensemble de nos concurrents n'arrêtaient pas d'acheter des pièces pour des sommes considérables, de plusieurs dizaines de millions de dollars par pièce.

Il était impossible pour Rhône-Poulenc d'investir de telles sommes, d'autant plus que cela aurait été un jeu de casino avec l'argent de nos actionnaires.

Nous avons voulu créer autour de M. Jean-Bernard Le Pecq toute une constellation de réseaux de collaboration entre entreprises pharmaceutiques et de biotechnologie et le monde académique et universitaire.

Nous avons proposé à nos partenaires une formule de club : chacun des membres du club comprend qu'il n'a pas toutes les pièces du puzzle et qu'il faut qu'il trouve un accès aux autres pièces. Nous avons voulu créer un réseau entre les membres du club pour que chacun ait un accès privilégié aux pièces. Le problème était de commencer. Heureusement, nous avons trouvé des gens courageux qui ont accepté cette proposition tout à fait nouvelle dans notre industrie. Ils étaient suffisamment prestigieux pour attirer d'autres partenaires. Huit mois plus tard, nous avons créé ce réseau. La division se compose de sous-parties importantes :

La recherche : tout est localisé sur le pôle de Vitry-sur-Seine où l'institut de biotechnologie créé par Rhône-Poulenc, il y a quelques années, a été complètement versé à l'intérieur de GENCELL. Sont réunis environ 200 chercheurs tout confondus, plus les projets bioavenir collaboratifs entre le CNRS, l'INSERM et Rhône-Poulenc, co-financés par Rhône-Poulenc et les ministères de la recherche et de l'industrie.

Greffée sur ce pôle de Vitry, une constellation de 14 partenaires (sociétés et équipes académiques) qui eux-mêmes représentent environ 800 chercheurs. Ils apportent des pièces aux puzzles et nous permettent de former ce club international d'accès technologique pour renforcer l'effort de recherche.

Ce club est essentiellement, c'est vrai, franco-américain, mais il est en train de se développer sur des partenaires japonais et anglais.

M. Jean-Bernard LE PECQ - Dans le domaine de la thérapie génique, la France a des laboratoires d'excellente qualité. Quand vous allez dans des congrès internationaux, deux pays se détachent, c'est la France et les Etats-Unis. Ensuite, les laboratoires des autres pays sont disparates.

Il y avait en France un potentiel de recherche existant, non valorisé. Parce que la politique des organismes de recherche, que l'on comprend bien, était de dire : on ne prend des brevets sur des travaux effectués dans des laboratoires publics que s'il y a un industriel pour entreprendre le développement.

Il y avait dans la communauté de recherche publique française, aujourd'hui un peu moins parce que nous nous en sommes occupés, des trésors de recherche non valorisés.

Nous avons pu déposer en six mois dans le seul laboratoire de Michel Pericaudet, 40 brevets au nom du CNRS. C'est un bénéfice car j'espère bien que le CNRS aura un retour par l'intermédiaire des royalties, et pour nous cela nous donne une position d'emblée dominante dans un certain nombre de domaines.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Rhône-Poulenc est la seule société qui a investi des sommes colossales dans les relations avec la recherche publique.

M. Thierry SOURSAC - Par ce réseau, nous avons réussi à remplir notre "liste de course" et à avoir des accès dont nous avons besoin. Nous avons des éléments français et américains.

Aujourd'hui, aux Etats-Unis, il faut savoir que nous sommes reconnus, aussi bien par la presse que par les analystes financiers, comme le réseau le plus important au monde en matière de thérapies génique et cellulaire. Avec des partenaires prestigieux comme le Genethon, l'Institut Pasteur, Ed Rubin qui est aujourd'hui le patron du National Human Genom Project, c'est-à-dire le patron du projet national du Gouvernement américain en matière de séquençage. Ed Rubin reçoit environ 160 millions de dollars par an du gouvernement américain avec pour mission de construire la plus grande capacité de séquençage génique au monde, sur les collines de Berkeley dans la baie de San Francisco.

Ed Rubin, qui avait le choix, a décidé de s'allier avec nous. Il a réussi à convaincre le département de l'énergie qu'il existait en France un accès unique à certaines technologies.

D'autres exemples : la société Darwin fondé par Lee Wood, ancien patron du National Human Genom Project.

M. Jean-Bernard LE PECQ - Ce qui est intéressant, c'est la démarche de M. Rubin qui était sollicité par tous et notamment par de grosses sociétés américaines pour avoir accès aux gènes. Mais elles n'ont pas les structures internes, le réseau de collaborations pour utiliser ce matériel. Ed Rubin a vu que dans le club, les travaux effectués pouvaient être valorisés.

M. Claude HURIET - Aux Etats-Unis, c'est tout de suite l'appréciation utilitaire qui l'emporte.

M. Thierry SOURSAC - Les domaines les plus importants, pour GENCELL, sont l'oncologie en priorité, le cardiovasculaire et la maladie d'Alzheimer.

En développement clinique, nous installons des structures exclusivement consacrées aux thérapies géniques et cellulaires au Japon, en Europe et aux USA. Les structures sont en place. Nous avons déjà tout un portefeuille de produits en thérapies génique et cellulaire. Il est le plus important au monde. En thérapie génique, dans le cancer, nous sommes avec notre partenaire Introgène -mais c'est nous qui avons les droits sur cette thérapie- les initiateurs d'un projet qui a été démarré pour la première fois au monde, une thérapie génique du cancer au Texas.

J'ai vu les résultats sur le premier patient, et même si ça n'a aucune valeur statistique -je suis oncologue de formation- et c'est la première fois que je vois des images aussi époustouflantes. En cinq jours de traitement, sur une tumeur inopérable du poumon, on ne voit plus rien et même les biopsies effectuées ne montrent pas de cellules cancéreuses.

C'est un fait qui n'avait jamais existé de l'histoire de la médecine, même si c'est encore anecdotique.

Nous commercialiserons à travers deux réseaux : le réseau de centres de thérapies cellulaires pour la thérapie cellulaire et nos propres filiales pharmaceutiques pour les thérapies in vivo.

Un des points importants pour nous, c'est l'évolution réglementaire. Aujourd'hui, seuls les Etats-Unis ont sorti dès 1993, par le biais de la commission de biologie de la FDA, tout un tas de textes réglementaires des thérapies cellulaires et géniques, que cela soit en développement, industrialisation... C'est le seul pays au monde à avoir un cadre réglementaire, d'où la rapidité des travaux qui y sont menés.

Nous avons un dilemme important : nous sommes une société française avec une base à Paris et nous sommes dans un flou au niveau de notre propre base de départ, alors qu'avec un certain nombre de nos satellites, américains par exemple, nous avons une capacité de faire.

Le traitement du cancer par thérapie génique a démarré à Houston, au Texas. Heureusement, grâce à notre collaboration avec la Salpêtrière, nous avons pu faire démarrer dans le même temps un traitement d'une tumeur du cerveau (glioblastome) avec l'équipe du Professeur Klatzman. Mais globalement, nous sommes dans un flou alors qu'il faut le savoir, certains autres pays européens (Pays-Bas, Grande-Bretagne) vont plus vite que la France et nous invitent à nous installer chez eux.

Nous nous trouvons dans un environnement réglementaire non encore résolu, des batailles d'Agence. Pendant ce temps-là, le train fonce. Nous le vivons de manière affective en regrettant qu'alors que, pour la première fois dans l'histoire, l'industrie française est reconnue à Wall Street, nous n'avons pas chez nous la machine administrative qui nous permettrait de renforcer notre position d'ancrage pour pouvoir avancer. Sachant que cette position va bouger avec l'explosion de l'environnement compétitif.

Ciba vient de mettre 2 milliards de dollars chez Chiron dans la baie de San Francisco, avec notamment pour mandat de fonder le GENCELL de Ciba à San Francisco. Face à nos 15 millions de dollars, ce n'est pas tout à fait les mêmes mises de départ.

Très vite, même si nous avons des solutions intelligentes, nous serons en difficulté. Nous avons besoin de nous renforcer, de faire venir les essais cliniques en France, et aujourd'hui l'environnement réglementaire est trop flou.

M. Claude HURIET - Etes-vous déçus dans les protocoles américains, je pense notamment au protocole de Huston ?

M. Thierry SOURSAC - Rhône-Poulenc a les droits exclusifs de cette thérapie.

M. Claude HURIET - Vous avez dit que l'industrie pharmaceutique n'était pas préparée à cette nouvelle méthodologie. Quand on teste une molécule, cela marche ou pas, et quand cela ne marche pas, on passe à une autre molécule. C'est en cela que l'industrie pharmaceutique n'était pas préparée.

M. Thierry SOURSAC - En cela et aussi sur le fait que l'industrie pharmaceutique a essentiellement appuyé sa recherche sur la pharmacologie des récepteurs. Par exemple, le travail de M. Jean-Bernard Le Pecq qui était biologiste moléculaire chez Rhône-Poulenc avant la création de GENCELL, consistait essentiellement à faire du soutien à la recherche dite traditionnelle. Nous avons continué d'investir considérablement sur ce que l'on faisait déjà et tout d'un coup, on se rend compte que l'innovation se fait dans le monde académique et les petites entreprises. C'est un constat général de l'industrie pharmaceutique.

La biologie moléculaire avait été utilisée, mais seulement en support, et non pas en science de base.

M. Claude HURIET - "Les start up" sont une mine.

M. Thierry SOURSAC - Plus le monde académique (CNRS, Institut Pasteur...) qui, jusqu'à présent, n'a pas été vraiment connecté avec le monde de l'industrie.

M. Claude HURIET - Les start up ne peuvent pas faire beaucoup d'investissements, compte tenu de leur structure.

M. Thierry SOURSAC - Oui, l'expérience américaine doit nous servir d'exemple pour ne pas renouveler les mêmes bêtises. A savoir, le fait toutes ces sociétés de start up se sont créées, ont fabriqué les "pièces détachées" de voitures. Or, pour avoir des financements, ces entreprises avaient promis de fournir des "voitures". Wall Street, ne voyant pas de "voitures" arriver, commence à désinvestir. Ces entreprises ne sont pas structurées en réseau, alors que chacune fabrique une "pièce de voiture" de très bonne qualité.

M. Claude HURIET - Vous parlez de retour sur investissement : a-t-on une idée des délais nécessaires à la mise sur le marché d'une nouvelle

molécule par rapport à la thérapie génique ? J'ai l'impression que le mouvement s'accélère.

M. Thierry SOURSAC - Oui, mais je pense que, hormis le cas où on s'adressera à des thérapies pour lesquelles il n'existe aujourd'hui aucune alternative thérapeutique, les exigences des autorités seront les mêmes que pour un médicament dont les délais seront longs. Cependant, dans les indications dans lesquelles nous travaillons, par exemple un cancer du poumon inopérable d'emblée, si tous les patients répondent comme celui de Huston, la FDA nous donnera plus rapidement une autorisation de mise sur le marché. S'il s'agit d'une thérapie dont les besoins sont moins importants, les exigences seront les mêmes. Non seulement elles seront aussi longues, mais du fait que nous sommes au début de l'expérimentation, les coûts sont considérables. Le coût du patient de Houston avoisine 150.000 dollars, alors que le coût d'un patient en phase 1 d'un essai de molécule traditionnelle est de l'ordre de 25.000 dollars. La FDA exige en effet l'isolation du patient, contrainte qui n'existe pas pour le médicament.

M. Claude HURIET - A propos des relations étroites entre public et privé, que pensez-vous des actions du monde associatif tel que le Genethon ? Comment se situe cette structure par rapport au club ? Peuvent-ils s'inscrire dans la stratégie que vous aviez évoquée ou bien font-ils bande à part ?

M. Thierry SOURSAC - Je pense que le Genethon est une des meilleures équipes nationales en génie génétique. Ils ont des programmes valables et importants, en collaboration avec nous pour certains d'entre eux ou avec Transgène pour d'autres. Jusqu'alors cela se passe bien.

M. Jean-Bernard LE PECQ - Je suis assez admiratif à l'égard de cette association de parents d'enfants malades qui, voyant que rien ne se passait, ont décidé de prendre leur sort en main, de faire les opérations de recherche, d'avoir une vision du type de recherches à effectuer que beaucoup de professionnels dans le monde de la recherche traditionnelle n'avaient pas. Il faut leur rendre crédit de cela.

Ils ont réussi à réunir des sommes importantes et à mettre sur pied des équipes de recherche de très grande qualité. Ils ont été les premiers, avec l'intervention de Daniel Cohen, d'essayer d'industrialiser d'une certaine manière la recherche des gènes appliquée à ces maladies.

Aujourd'hui, se pose le problème de guérir et soigner les enfants. Ils doivent donc maintenant s'inscrire dans un ensemble, avec des partenaires, car ils ne peuvent aller plus loin tout seuls. Nous avons un projet commun pour une thérapeutique concernant une maladie génétique liée au sexe, donc qui touche les garçons (adrenoleucodystrophie). Le gène a été identifié en France. Ce club de facto rassemble les conditions pour soigner cette maladie : le médecin Patrick Aubourg, travaillant à Saint-Vincent-de-Paul a montré que,

théoriquement, cela va marcher. L'association française de lutte contre les myopathies (AFM) s'est proposée de se joindre à nous pour soutenir un essai thérapeutique dans ce domaine, sachant que nous avons rassemblé l'ensemble des compétences : on a les vecteurs pour délivrer ce gène aux cellules souches, on a, par l'intermédiaire de notre association avec nos collègues d' AIS, la technologie de purification et de traitement des cellules.

Nous avons une petite difficulté d'ordre administratif et social : l'AFM est une association privée recevant son financement de la charité publique, sa coopération avec une entreprise à but lucratif doit être parfaitement claire, transparente. Rhône-Poulenc ne doit pas être accusé de voler les profits et exploiter la charité publique. Ce que nous voulons, c'est soigner des enfants. L'AFM ne veut pas être accusée d'avoir dilapidé le capital acquis par la charité publique au profit d'une entreprise, fut-elle française.

M. Claude HURIET - Ce que vous venez de dire du Genethon s'applique-t-il aussi au Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain (CEPH) ?

M. Jean-Bernard LE PECQ - Le CEPH n'a pas pour mission de vraiment développer les outils thérapeutiques, contrairement à l'AFM.

M. Claude HURIET - La brevetabilité des pièces pose-t-elle un problème ?

M. Jean-Bernard LE PECQ - Il n'y a pas vraiment de problèmes mais il y a eu beaucoup de désinformation, surtout dans la presse, pour faire du sensationnel.

Si on applique clairement la législation actuelle, il n'y a aucune difficulté pour les gènes. Ce n'est pas la connaissance qui peut être brevetée mais l'utilisation de cette connaissance.

C'est l'utilisation du gène à des fins pratiques thérapeutiques qui sera brevetée, c'est la même législation que pour les molécules.

Il faut une jurisprudence claire. Celle des Etats-Unis est sur la bonne voie : en effet, l'office des brevets américains a refusé de breveter les séquences des gènes dont on ignorait le devenir car ça ne correspondait pas à la loi internationale (des règles ressortent des accords du GATT).

M. Claude HURIET - Ma question concernait aussi la brevetabilité des pièces.

M. Thierry SOURSAC - Sur les pièces, c'est encore plus clair. Pour une thérapie dans ce domaine, vous allez avoir besoin de x brevets (sur le vecteur, sur le promoteur...). Aussi va-t-on voir se développer des bourses d'échanges des brevets. Globalement ça va ajouter une dimension de complexité peut-être un peu plus grande qu'avec une molécule.

M. Jean-Bernard LE PECQ - Il y a un vrai problème de santé publique qui découle de ce que vient de vous dire M. Soursac. Vous aurez besoin de plusieurs brevets appartenant à diverses personnes ou organismes. Vous risquez de vous trouver dans la situation où une personne détentrice d'un brevet essaie de bloquer le système pour en profiter un maximum, retarde ou empêche une thérapeutique avec un bénéfice médical extrêmement important.

M. Thierry SOURSAC - Pour cela, nous avons défini des règles du jeu dans le club. Chaque signataire sait que s'il a un gène, le taux de royalties sera entre x et y, de même pour un vecteur entre z et x. Il sait ce qu'il peut espérer en terme de revenus d'une des pièces, par catégorie de pièces.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Il y a un risque, en permanence, qui est le saut technologique inattendu, qui va détruire tout ce que l'on connaissait avant.

M. Thierry SOURSAC - Tout à fait vrai.

M. Claude HURIET - N'y a-t-il pas un risque conséquent de débauchage par vos concurrents qui disposent d'énormes budgets ?

M. Thierry SOURSAC - Heureusement, des contrats ont été signés. C'est-à-dire que les gens du club sont liés à nous. Ils sont liés entre eux à travers nous et nous avons un droit à premier refus sur tout ce qu'ils génèrent. Ils ne peuvent pas donner un projet à quelqu'un d'autre, avant que nous-mêmes nous ayons refusé. Si nous disons oui, ils nous doivent les droits.

Là où cette mise financière peut nous faire très mal, c'est que le club compte 14 partenaires alors qu'il existe 1.200 entreprises de biotechnologie. Notre club peut devenir demain très petit : Roche se lance, Merck également. Les choses peuvent bouger très vite. Il va falloir étendre notre club et sécuriser de la propriété industrielle car certains "petits malins" ont déposé des brevets généraux. Il y a trois semaines, il a été déposé un brevet général sur tout ce qui touche à la thérapie génique ex vivo, domaine gigantesque. Ils sont venus me voir personnellement la semaine dernière, pour me rappeler que j'aurais besoin d'eux en matière de thérapie génique ex vivo.

Le brevet va probablement être attaqué, mais d'autres apparaîtront. C'est le moment de prendre des positions fortes. Les enjeux financiers deviennent de plus en plus importants.

M. Claude HURIET - Qu'est-ce qui tient selon vous à une législation inadaptée, qu'est-ce qui tient à une réglementation trop multiple... dans les difficultés que vous rencontrez ?

M. Gilles NOBECOURT - Je dirais que nous avons, sur le plan de la législation, soit un trop plein, soit un manque. Un manque parce que nous

n'avons pas vraiment de réglementation adaptée à ce que nous faisons aujourd'hui.

En ce qui concerne l'intercommission, j'ai été invité la semaine dernière par le cabinet de M. Douste-Blazy pour avoir nos réactions sur ce qu'il annonce ce matin en conférence de presse. Je suis parti très inquiet parce que la manière dont l'intercommission m'a été décrite me fait penser que, si elle sera bien rattachée à l'Agence du médicament comme nous le souhaitions, la manière dont ses pouvoirs sont définis ou non définis va en faire tout simplement une sixième commission. Ça ne résoud pas du tout le problème de la multiplicité des compétences. Par ailleurs, le dispositif défini est relativement contradictoire puisque d'un côté, on nous annonce un guichet unique pour les promoteurs d'essai et d'un autre côté, pendant le délai d'instruction, il y aura une possibilité d'interagir avec les gens qui regardent votre dossier. Je ne vois pas très bien l'articulation.

Les cinq commissions nous gênent parce qu'elles génèrent des délais. En Angleterre, les délais entre le dépôt et la réponse à une demande est de quatre mois. En France, cela peut être 18 mois. Compte tenu de la rapidité de l'évolution des technologies, l'application risque de ne plus avoir d'intérêt au terme de ce délai.

Si nous avons un choix à faire, c'est clair que nous irions en Angleterre car nous ne pouvons pas nous permettre de perdre autant de temps. Une des principales difficultés est là.

M. Thierry SOURSAC - Avec un risque majeur d'avis divergents d'une commission à une autre.

M. Jean-Bernard LE PECQ - Il n'y a pas de débat contradictoire, car chaque commission a son domaine de compétence.

M. Gilles NOBECOURT - Deuxième élément de crainte, c'est qu'on nous dit que l'administration sera enfermée dans un délai de quatre mois pour répondre, le défaut de réponse valant refus.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Nous nous sommes élevés sur ce point par écrit en signalant que c'était scandaleux parce que les essais iront ailleurs. Le deuxième point qui est extrêmement important est que, si ça ne marche pas trop mal actuellement c'est parce que des personnes comme MM. Jean-Pierre ZALTA et Axel Kahn arrivent à s'organiser. Mais il suffit que demain nous ayons d'autres personnes qui ne s'organisent pas pour que tout s'arrête.

M. Gilles NOBECOURT - Oui, parce que tout cela fonctionne sur des personnalités et non des mécanismes clairement définis qui permettraient d'avoir la sécurité.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Notre demande a toujours été d'avoir, comme aux Etats-Unis, un seul ministère avec une commission unique qui règle tout. En réalité les compétences sont les mêmes, qu'il s'agisse de la commission Zalta ou Kahn.

Cela a été créé, Monsieur le Sénateur, exclusivement parce que les ministères ne voulaient pas lâcher de leur pouvoir.

M. Claude HURIET - Il n'y a pas que la multiplication des commissions qui doit intervenir, vous disiez à l'instant qu'aux Etats-Unis la réglementation était claire et précise.

M. Gilles NOBECOURT - Notre volonté aujourd'hui c'est d'avoir une réglementation claire, même très contraignante. Nous devons connaître les règles du jeu et savoir sur quoi on construit. Actuellement nous sommes aux prises avec des luttes des différents ministères et même au sein d'un ministère, avec les luttes entre services.

Le dernier point de préoccupation est qu'on nous dit que la thérapie cellulaire est renvoyée à la compétence de la DGS qui n'est pas équipée pour cela. Dans le cas d'un essai thérapie génique ex vivo, il va vous falloir les six avis des six commissions sur la partie thérapie génique, plus l'autorisation de la DGS sur la partie processing cellulaire. Nous sommes partis sur quelque chose de démentiel.

Objectivement, la question est : qui, aujourd'hui, a des compétences, pour définir rapidement les choses et les mettre en place ? C'est l'Agence du médicament, qui a un corps d'inspecteurs très capables de devenir vite opérationnels.

Cet état de choses est d'autant plus dommage que nous avons l'impression que derrière, il n'y a aucune réelle considération scientifique, ce sont juste des gens qui préservent des fiefs de pouvoir.

Je pense qu'en France il y a une approche spécifique qui est un tout petit peu dangeureuse. Au lieu de dire quel est le niveau de sûreté, de sécurité à définir pour les patients et, à partir de là, d'en déduire qui peut travailler et comment, un certain nombre de gens ont emprunté une démarche inverse. On a ces acteurs là, comment fait-on pour travailler demain sur ces sujets ? Certains ont même avancé d'abaisser un peu le niveau des règles pour permettre aux acteurs de travailler. Ce qui est complètement suicidaire, car très vite tous les essais effectués en France ne seront pas recevables dans d'autres pays. Donc on ne fera plus d'essais en France et ces gens ne travailleront plus. D'ailleurs, nous arriverons à court terme à une réglementation européenne qui nous imposera de remonter la barre.

Ce que vous pouvez apporter, en tant que législateur, c'est une définition claire du sujet et des compétences qui en découlent.

M. Claude HURIET - Cela signifie que votre attente principale est celle d'une définition. Une fois que le législateur se sera prononcé, pourrez-vous considérer que les dispositifs actuels sont adaptés à la thérapie génique ou pas ?

Y a-t-il une attente autre que la définition ?

M. Gilles NOBECOURT - La définition n'est sans doute pas la clé unique, mais c'est une clé de départ nécessaire et urgente. Ensuite, il y a des aménagements à apporter sur les essais cliniques qui seront nécessaires.

Mme Christine LISE JULOU - Il existe déjà des bases (nous savons qui sont les acteurs...). Il faut simplement développer des textes qui prennent en compte les adaptations nécessaires à ce type de thérapie. Aussi bien au niveau des tests pré-cliniques, au niveau de la fabrication, des protocoles... Il y a deux jours, un représentant du ministère de la santé néerlandais, qui est également juriste, m'a rappelé que lorsque l'on a la définition du médicament, déjà tout un tas de textes peuvent être pris en compte, même si des modifications sont nécessaires. On ne part pas de rien.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Il faut une volonté politique et faire un guichet unique. Si vous, Monsieur, en tant que législateur, vous expliquez clairement qu'un seul ministère, un seul guichet est nécessaire dans ce domaine, cela aura un poids énorme.

M. Claude HURIET - La tendance, ce matin, c'est l'intégration dans le système de référence du médicament.

Est-ce que l'Agence du médicament serait-elle aussi celle de la thérapie génique ? Est-ce que la thérapie génique est un médicament pour vous ?

M. Thierry SOURSAC - C'est le médicament, mais pas celui du XXe siècle.

M. Gilles NOBECOURT - Si l'on prend la définition française ou européenne nous sommes face à un médicament : toute préparation pour laquelle on peut réclamer un bénéfice thérapeutique est un médicament.

Mme Christine LISE JULOU - Au niveau de la FDA, on parle de produits biologiques qui sont sous un régime juridique spécifique défini après la 2ème guerre mondiale. Ils correspondent aux vaccins, à des produits qui nécessitent des contrôles particuliers. Toute une liste de médicaments issus de la biotechnologie ainsi que les produits de thérapies géniques et cellulaires sont

considérés comme des produits biologiques et réglementés exclusivement par la FDA.

M. Gilles NOBECOURT - Il y a eu un amalgame entre établissement pharmaceutique, industrie, spécialité pharmaceutique, médicament, etc.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Nous vous donnerons dans les trois mois qui viennent deux rapports que nous avons bloqués pour les donner aux nouvelles équipes quelles qu'elles soient. Rapports qui concernent d'une part les passerelles public/privé en termes d'hommes (pourquoi cela ne marche pas), d'autre part pourquoi les starts up ne fonctionnent pas en France et qu'est-ce-qu'il faudrait faire. Cela se résume en une page, c'est tout simple mais il y a un certain nombre de blocages financiers, mais surtout au niveau de l'état d'esprit.

M. Gilles NOBECOURT - Il faut voir qu'en thérapie cellulaire, l'utilisation de ces thérapies étant très décentralisée, il y a beaucoup d'équipes qui travaillent sur le sujet parce que nous avons un espèce de vide juridique qui convient à tout le monde. Certains praticiens n'ont pas intérêt à ce que ce soit trop vite défini, trop vite réglementé. De notre point de vue ce n'est pas satisfaisant. Du point de vue des praticiens qui s'achètent une machine de sélections et font ce qu'ils veulent dans leur service à l'hôpital c'est très bien comme cela. Eux-mêmes reconnaissent que le jour où on aura des thérapies appliquées, cela ne les intéressera plus et il faudra que ce domaine soit traité à plus grande échelle.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - 70 % des équipes qui bricolent actuellement seraient obligées de s'associer à d'autres car elles n'ont pas les équipements, voire même les compétences nécessaires.

M. Gilles NOBECOURT - En matière de thérapie génique, comme ces équipes hospitalières ne peuvent pas travailler sans les industriels..., vous allez trouver dans le monde hospitalier des gens qui vont assez facilement dégager un consensus pour que l'on aille vers une réglementation contraignante. Si vous commencez à réglementer la thérapie cellulaire, les gens vont trouver de bonnes raisons pour ne pas l'accepter.

Vous constatez que ces spécialistes s'adressent à un créneau tout petit puisque 95 % d'entre eux travaillent sur le segment souche hématopoïétique alors que la thérapie cellulaire pure offre des champs de recherche plus larges.

M. Claude HURIET - La multiplicité de la petite recherche me stupéfie, a-t-elle une chance de trouver quelque chose en thérapie génique et thérapie cellulaire ?

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Quand vous regardez la politique de l'INSERM, au lieu d'avoir trois ou quatre grands centres, il y a beaucoup de

petites équipes qui n'ont aucune raison d'être, à qui on donne des crédits, c'est de l'investissement à fonds perdu.

M. Gilles NOBECOURT - En thérapie cellulaire, l'approche est la même. Cela a pu se développer parce que la réglementation a permis l'achat de ces séparateurs sur simple déclaration de conformité de l'importateur, parce qu'il n'y avait pas de contact direct avec le patient. La sélection des cellules souches a pu donc être effectuée par des petites équipes parce que c'était une réelle avancée technique.

Aux Etats-Unis, la FDA a été relativement claire. A partir du moment où les préparations cellulaires subissent une transformation, elles vont tomber à la fois sur la réglementation produits biologiques et médicaments. Sur la partie médicament, toute la partie processing devra se faire dans des installations aux normes de BPF pour assurer un maximum de sécurité aux patients.

M. Claude HURIET - Quand on parle de séparation de cellules de plus en plus sélective, par rapport à la transfusion sanguine et à la greffe de moëlle, pousse-t-on insensiblement à la thérapie cellulaire ?

M. Gilles NOBECOURT - A la fois dans la greffe de moëlle et la transfusion de sang, il n'y a pas modification du matériel prélevé.

M. Claude HURIET - Autrement dit quand on utilise un séparateur de cellules, on ne fait pas de thérapie cellulaire.

M. Thierry SOURSAC - La sélection des cellules, lorsqu'elle est pure et sans processing, n'apporte pas de valeur ajoutée. Il y a eu une ambiguïté à mon sens, c'est que certains qui faisaient de la sélection, ont voulu faire passer la sélection en tant que telle pour de la valeur ajoutée. C'est une valeur ajoutée dans le sens où elle permet une sélection mais la vraie valeur ajoutée va se faire dans la manipulation de ces cellules une fois qu'elles seront sélectionnées.

M. Thierry SOURSAC - Les start up ne font pas de la vraie recherche, ils font ce que font tous leurs collègues pour pouvoir dire qu'ils participent à un effort commun.

C'est beaucoup appliqué à des maladies orphelines.

Discutant avec les gens de la communauté financière (SOFINOVA), je leur ai dit : "ne faisons pas la même bêtise qu'aux Etats-Unis". Sur les 1.200 entreprises de biotechnologie, je peux vous parier que plus de 60 % vont mourir dans les cinq ans qui viennent. Elles sont insolvables parce qu'elles ne sont pas intégrées à un réseau. Si on crée des petites entreprises de biotechnologie, en France, essayons de faire, soit à travers de GENCELL, ou d'autres, une société aux envergures "d'un Peugeot" ou "Renault" pour qu'il y ait débouchés pour ce phare. Il faudrait une sorte de parrainage de cette société

avec les petites entreprises. De ce fait, les financiers seront d'autant plus assurés si on met une obligation de résultats.

M. Claude HURIET - Dans ce domaine aussi inovant, on peut s'engager à une obligation de résultat ?

M. Thierry SOURSAC - Oui, c'est de prouver que leur technologie débouche sur des résultats à telle date. Et s'ils ne le font pas, si la technologie de base n'est pas valable, ils meurent. Mais aujourd'hui il y a beaucoup moins de risques. Aux Etats-Unis on va voir bon nombre des entreprises qui ont une bonne technologie mourir faute de connexion, alors qu'elles les avaient promises à Wall Street.

M. Claude HURIET - Et en France ?

M. Thierry SOURSAC - En France, le tissu est à créer.

M. Claude HURIET - Sur les dispositions législatives : est-ce que les phases utilisées habituellement paraissent adaptées ? En ce qui concerne les pré-requis, peuvent-ils avoir les mêmes références que pour la recherche traditionnelle ?

M. Thierry SOURSAC - Au niveau des têtes de chapitres, c'est très comparable aux médicaments mais il y a une adaptation à faire dans chacun de ces chapitres.

M. Claude HURIET - Peut-on envisager des phases 1 ?

M. Thierry SOURSAC - Oui, on en fait aujourd'hui.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Je voudrais vous rassurer, il y a eu l'an dernier les ateliers de Giens qui ont établi avec Alain Fischer des pré-requis qui s'appliquent complètement au médicament.

Mme Christine LISE JULOU - Au niveau des pré-requis, il y a tous les aspects fabrication qui jouent bien évidemment un rôle important.

On exige des fabricants de réactifs et de milieux de culture qu'ils nous fournissent toutes les certitudes concernant les méthodes de fabrication, les contrôles... Je peux vous dire qu'il y a des laboratoires qui ne connaissent pas cette réglementation là et utilisent n'importe quel milieu ou réactif. Certains me contactent parce qu'ils veulent bien travailler et connaissent notre expérience mais ce n'est pas un automatisme. Il y a donc toute cette assurance de qualité qui n'existe pas toujours.

M. Jean-Bernard LE PECQ - Ils se placent d'ailleurs dans l'illégalité. Ils utilisent des réactifs qu'ils vont obtenir d'un industriel qui n'est pas associé à

l'essai. Il transfère la matière qui ne peut être utilisée que comme réactif et non pas pour un essai thérapeutique chez l'homme.

L'industriel dégageant sa responsabilité, l'expérimentateur, s'il veut passer chez l'homme devra faire quelque chose qui est contraire à la réglementation.

M. Claude HURIET - Y a-t-il des modèles animaux satisfaisants ?

M. Jean-Bernard LE PECQ - Quelquefois mais le problème de l'utilisation des réactifs dans un essai complexe commence à poser des problèmes, notamment vis-à-vis des expérimentateurs cliniques aux Etats-Unis.

Ces derniers réclament de FDA une réglementation particulière parce que les cliniciens américains étant plus soumis à des risques de procès que dans d'autres pays, ils font extrêmement attention. Donc beaucoup de leurs essais cliniques sont actuellement bloqués parce qu'ils n'obtiennent pas les réactifs avec garantie d'activité.

Il y a une tendance actuellement, pour des expérimentateurs cliniques, à considérer que dans un protocole clinique soumis à la FDA pour agrément, il y a deux corps :

- principal dans lequel le promoteur de l'essai est responsable ;
- secondaire, jeux de réactifs. Si les réactifs ont été autorisés par la FDA séparément, la responsabilité de promoteur principal n'est pas engagée.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Il ne peut pas y avoir, dans le cadre de la thérapie génique et cellulaire, de modèles animaux classiques car vous avez à faire à des maladies graves, à des vecteurs et que l'on sait que pour l'animal nous n'aurons jamais le vecteur plus le gène adaptables par la suite à l'homme : on est obligé d'aller à l'homme et en termes d'éthique, il faut rappeler que l'on est en phase de maladie mortelle.

M. Jean-Bernard LE PECQ - C'est sûr qu'il y a des cas où nous n'avons pas de vecteurs, de modèle. L'exemple de la mucoviscidose est caractéristique : théoriquement, on pourrait faire un modèle ; mais chez l'homme, le défaut se traduit au niveau du poumon. Quand on fait la même chose chez la souris, cela se traduit au niveau intestinal, donc on n'a pas de modèle et nous devons aller directement chez l'homme.

M. Claude HURIET - Faut-il prévoir des dispositions particulières pour les drogues orphelines ?

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Non. Nous avons un rapport qui vient de sortir de notre syndicat, et d'autres voies : le problème va être réglé au niveau européen. La commission de Bruxelles va s'en saisir dans les semaines

qui viennent, lors de la présidence française. Il y aura un choix de faire une législation européenne des médicaments orphelins avec une procédure européenne pour les médicaments orphelins. Par contre ce qui pourrait se faire, c'est qu'en France, il y ait un certain nombre d'avantages particuliers pour orienter vers les développements de ce type de médicament, sachant qu'il y a là un tissu industriel qui ne demande qu'à éclore.

## **VII.AUDITIONS DU 24 MAI 1995**

### ***A. AUDITION DE M. LE PROFESSEUR THOMAS TURSZ, DIRECTEUR DE L'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY***

M. Claude HURIET - Au nom de notre commission, je suis chargé de mener une réflexion sur les thérapies géniques et cellulaires. A l'occasion des textes relatifs à la bioéthique, le législateur s'est interrogé sur le statut qu'il convenait de leur attribuer et si les textes qui régissaient le médicament pouvaient s'appliquer. Le Sénat a souhaité marquer un temps de réflexion. Des experts, des responsables de l'administration des ministères concernés et des représentants de l'industrie pharmaceutique travaillent avec moi.

M. Thomas TURSZ - Je suis directeur de l'Institut Gustave Roussy depuis sept mois. Dans ma vie précédente, j'étais chercheur au CNRS. Je dirigeai le groupe de recherche sur la « biologie des tumeurs ». Mon activité personnelle avait été de monter une activité d'immunologie autour des maladies virales.

Parallèlement, j'ai toujours eu une activité clinique. J'ai été médecin assistant à l'Institut Gustave Roussy, puis professeur de cancérologie clinique, chef de service puis chef de département de médecine.

Je pense avoir été parmi les premiers en France à développer de nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement du cancer, à côté de ce que l'on appelle la chimiothérapie conventionnelle. Je fais notamment allusion au développement des modifications de réponses biologiques, à l'Interleukine II, aux facteurs de croissance hématopoïétiques. Je me suis intéressé très tôt aux possibilités ouvertes par la thérapie génique, essentiellement dans une approche immunologique.

A l'Institut Gustave Roussy, nous avons bénéficié de l'apport de Michel Péricaudet qui est un expert reconnu dans le domaine des adenovirus et qui avait mis au point un laboratoire mixte Rhône-Poulenc-Rorer - Institut Gustave Roussy autour du développement des adenovirus et de leur mise en oeuvre sur le plan clinique.

Il y a deux ans, nous avons été les premiers à déposer une demande d'autorisation pour un essai de thérapie génique impliquant l'adénovirus en injection intratumorale directe afin de traiter le cancer des bronches. Ce cancer représente 22.000 morts par an en France. Il est la première cause de mortalité par cancer chez l'homme. Comme les femmes fument de plus en plus, il est en train de le devenir chez elles également.

Le pronostic du cancer des bronches est extrêmement mauvais. La survie globale est inférieure à 8 % à cinq ans. Nous pensons, au plan éthique, être autorisés à chercher des voies thérapeutiques nouvelles.

Nous avons développé avec Transgène un essai qui visait à l'administration intratumorale d'un virus recombinant (un adénovirus défectif dit de première génération) contenant un gène marqueur qui est le gène de la bêta-galactosidase. Ce gène est un gène codant pour un enzyme bactérien du métabolisme du galactose. Il code pour une protéine qui n'existe pas dans les cellules humaines et est facilement décelable, lorsqu'elle s'exprime, sous la forme d'une coloration bleutée du noyau des cellules. Cette technique est la base de très nombreux travaux expérimentaux montrant l'efficacité de l'adénovirus comme vecteur susceptible d'infecter des cellules qui ne se divisent pas (à la différence des rétrovirus), d'avoir un coefficient d'infectibilité très grand dans de très nombreux types cellulaires (y compris le cerveau, les muscles et l'épithélium bronchique), ce qui est intéressant pour notre modèle et le traitement d'une maladie génétique comme la mucoviscidose.

Nous visions l'administration d'un gène neutre, purement marqueur. Les objectifs de l'étude étaient d'en montrer sa faisabilité, sa non-toxicité (au moyen de paliers de doses de virus administrés), et d'étudier sur le plan de l'effet local (par des biopsies thérapeutiques) l'infection des cellules bronchiques, la détermination du pourcentage de cellules infectées, la diffusion à distance du point d'injection et la persistance de l'expression du transgène dans les cellules infectées.

Nous voulions étalonner cette méthode, avoir une idée réelle de ce que nous faisons et disposer des moyens de proposer des protocoles réellement thérapeutiques lorsque nous introduirions des gènes à visée thérapeutique.

Il existait et existe toujours une réflexion sur l'adénovirus. Est-on bien sûr que les préparations pratiquées dans les meilleures conditions de sécurité ne risquent pas d'être contaminées, à faible taux, par des particules d'adénovirus sauvage ?

Il y a un autre risque. Le virus utilisé est un virus ADNA, humain, qui existe à l'état sauvage, porté par un grand nombre de personnes et peut-être par toute l'humanité sous de multiples formes, la plupart non pathogènes.

Or, dans le patient ou dans une personne de son entourage, pourrait survenir soit un réel élément de recombinaison génétique, soit un élément de transcomplémentation, c'est-à-dire l'empaquetage du génome du virus recombinant par des protéines d'enveloppe synthétisées. Ce virus recombinant, non infectieux, défectif, qui n'est plus qu'une seringue à gène qui entre dans la cellule, délivre son patrimoine génétique sous forme extrachromosomique, qui n'est pas capable de refabriquer de nouvelles particules virales, de ressortir des cellules, pourrait-il devenir infectieux, capable de ressortir des cellules, d'infecter d'autres cellules, voire le personnel et de créer un virus infectieux capable de disséminer le transgène ?

Il y a deux ans, il n'y avait pas d'arguments pour montrer la possibilité ou l'impossibilité de cet événement.

La survenue éventuelle de cet événement de recombinaison que nous aurions pu mesurer dans l'excrétat des bronches, les urines ou le sang aurait été intéressant dans la mesure où le gène véhiculé étant neutre, sans effet biologique, il n'y aurait pas eu de caractère de gravité et de dangerosité pour l'environnement.

Il était difficile de se référer à un modèle animal. Peu ou pas d'espèces animales sont permissives complètement à l'adénovirus.

Il a fallu dix-huit mois pour que cette proposition d'étude soit approuvée.

Nous avons choisi des malades qui suivent par ailleurs une chimiothérapie. Dans le consentement éclairé, on leur explique que le traitement de chimiothérapie est celui qu'en tout état de cause ils auraient reçu, avec un taux de réponse et une durée de survie connus, on leur demande s'ils acceptent de participer à cette expérience de transfert de gène sous bénéfice thérapeutique direct en leur disant que les contraintes supplémentaires impliquées par cet étude seront un isolement tant qu'ils resteront excréteurs de particules virales délétées et d'être soumis à trois fibroscopies en plus de celles qui sont exigées par le protocole thérapeutique classique.

Le 4 juillet 1994, la première infusion a été réalisée. Nous avons bâti, à Gustave Roussy, un secteur isolé conforme aux conditions de sécurité de classe II, visité par les deux commissions de génie génétique et de génie biomoléculaire.

Six patients ont été traités. Les trois premiers ont reçu une quantité de virus en intratumoral qui correspond à  $10^7$  PFU, les trois autres ont reçu une concentration de  $10^8$  PFU. En pratique, aucune toxicité propre n'a été liée à l'administration du virus recombinant. Nous avons observé un certain nombre de réponses. On ne peut se prononcer sur leur nature dans la mesure où les patients reçoivent une chimiothérapie concomitante mais il est frappant de voir

un nombre assez important de réponses chez ces patients alors que théoriquement le taux attendu est de 12 à 20 %. On peut se demander quel est le rôle de la réponse immunitaire antivirale, voire anti bêta-galactosidose.

Au premier palier, nous n'avons observé aucune infection visible dans la tumeur sous forme de cellule bleue. Par contre, en PCR, une tumeur a clairement été infectée avec amplification possible d'un produit recombinant entre une séquence de l'adenovirus et une séquence galactosidose.

Au second palier, deux patients ont clairement des cellules bleues et est visible une infection nette, d'un pourcentage important de cellules.

Actuellement, quelle est notre stratégie ? Les CCPPRB nous avaient demandé d'informer les différentes commissions des résultats des deux premiers paliers avant d'en entamer un troisième ( $10^9$  PFU). Nous préparons actuellement ce rapport.

Tous les patients ont vu leur taux d'anticorps (anti-adenovirus) s'élever alors qu'aucun membre du personnel n'a constaté le phénomène sur lui-même. Aucun prélèvement à la recherche d'adenovirus sauvage n'a été positif.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de transfert d'adenovirus délété chez le personnel. Aucun patient n'a fait d'adenovirus infectieux. L'éventuelle recombinaison - transcomplémentation n'est pas survenue jusqu'à maintenant.

Nous sollicitons l'autorisation de poursuivre cette étude sous bénéfice direct. Nous souhaitons, pour les deux paliers que nous avons validés, l'autorisation d'effectuer un réel essai thérapeutique de phase I, avec un adenovirus produit par Transgène.

Si les relations entre Rhône-Poulenc et Transgène sont devenues moins étroites, nous continuons à collaborer avec les deux établissements. C'est ainsi que, parallèlement, se sont poursuivis des travaux de recherche dans le cadre du laboratoire Institut Gustave Roussy - Rhône-Poulenc-Rorer.

Avec Rhône-Poulenc, les travaux de recherche portent dans deux directions :

- l'élaboration de nouveaux adenovirus de troisième génération. Le principe général est d'introduire des délétions supplémentaires afin de laisser plus de place dans le génome viral pour y insérer des éléments supplémentaires et de rendre moins vraisemblable la survenue d'une recombinaison. A ces délétions supplémentaires sont introduites des modifications de place de gène dans le génome ;

- ces recherches visent également à diminuer l'immunogénéicité de ce virus ;

- l'adénovirus est un gros virus humain. Lorsqu'il est infecté par l'adénovirus, l'organisme élabore une réponse immunitaire antivirale qui est parfois très forte. L'usage des combinaisons de ce type dans le traitement des maladies génétiques posera un problème. Par défaut, l'adénovirus qui infecte tous les types cellulaires, y compris les cellules matures adultes qui ne se divisent pas, reste purement extrachromosomique. Il n'y aura pas intégration du matériel génétique dans le génome des cellules infectées. Si la limitation de la durée d'expression du transgène peut présenter des avantages en terme de sécurité, il est clair aussi que cette technique ne guérira pas de maladies génétiques.

L'utilisation de l'adénovirus dans le traitement de certaines maladies génétiques comme les myopathies, la mucoviscidose, tel qu'on le conçoit à l'heure actuelle, ne pourra être qu'un traitement de correction ou de substitution temporaire, et non pas de guérison définitive.

Il est probable que les administrations devront être répétées. La réponse immunitaire anti-adénovirus deviendra importante et soulèvera deux types de questions :

- la ré-administration répétée entravera-t-elle une réponse immunitaire susceptible de toxicité ?

- l'efficacité de la thérapeutique ne s'estompera-t-elle pas avec le temps ? Dans le laboratoire Gustave Roussy/Rhône-Poulenc, nous essayons de diminuer l'immunogénéicité de ces constructions adénovirales.

Il ne nous paraît pas utile de développer ces travaux en cancérologie. Nous préférons utiliser, entre autres, les cytokines. Le nombre de cellules infectées et la durée de l'expression rendent ce modèle intéressant. Enfin, il nous semble que le traitement loco-régional sera encore pendant longtemps une des méthodes de choix. Nous essayons de développer la méthodologie de la radiologie interventionnelle. Actuellement, les imagiers sont capables de cathétériser n'importe quelle petite artériole, et sont capables d'isoler la vascularisation de presque toutes les tumeurs de la vessie, du rein, du cerveau. Nous souhaitons utiliser ce type d'approche dans la vectorisation de nos vecteurs et de leurs produits.

Sur le plan industriel, une convention nous lie à Transgène. Nous souhaitons la maintenir pour toute une série d'essais thérapeutiques.

Transgène comme Rhône-Poulenc nous considèrent comme leur partenaire privilégié dans le domaine de la cancérologie. Nous souhaitons étendre notre collaboration avec Rhône-Poulenc.

Nous faisons partie du réseau Gencell et sommes en discussion pour l'implantation à Gustave Roussy, d'un centre de thérapie cellulaire qui serait un atout pour notre pays. Il nous paraît important que ce type d'expérimentation ait lieu en France, que ce partenariat entre structure industrielle et structure hospitalière se fasse en grandeur nature. Il me semble qu'il faut des garde-fous et que chacun reste maître chez soi. La convention qui nous lie dans le domaine de la recherche au sein de ce centre commun devra être ouverte à des partenaires extérieurs sous le regard des pouvoirs publics. C'est un partenariat industriel et hospitalier adulte à l'échelle des enjeux.

Nous pouvons faire de l'expérimentation non seulement dans le domaine de la médecine et de la recherche, mais également dans les formes de partenariat entre l'industrie et les hôpitaux.

M. Claude HURIET - Je vous remercie de cette introduction.

Vous avez présenté un rapport au conseil de bioéthique de l'UNESCO. Dans le cadre des contacts que vous avez établis au cours de cette mission, pensez-vous que la législation française actuelle soit adaptée à la recherche en matière de thérapie génique et cellulaire et à ses perspectives de développement ? Si la réponse est négative, quelles sont vos attentes ? Ces modifications sont-elles du même ordre pour chacune de ces thérapies ?

M. Thomas TURSZ - La situation française est assez satisfaisante.

Je regrette la complexité du parcours et des procédures, source de contrôles mais également de ralentissement des procédures. J'approuve la proposition de création d'une intercommission, présentée par le Professeur Cano. Aucune des commissions n'a une vision globale et complète des problèmes.

J'ai l'expérience du dialogue avec les CCPPRB. Les CCPPRB sont une particularité française bien utile. Certains craignaient qu'ils soient une source supplémentaire de retard. Or, ils ont obligé le monde médical à se poser des questions auxquelles il ne pensait pas. Le dialogue est un des facteurs majeurs de l'amélioration de la pratique des essais thérapeutiques. Tous leurs apports ont été fructueux et enrichissants, en particulier dans le domaine du consentement éclairé. Pour la thérapie génique, les règles doivent rester les mêmes. Il en résulte une amélioration de la qualité des protocoles et de la méthodologie proposée.

Il y a deux ans, dans le contexte social et politique, j'ai perçu une certaine frilosité autour du mot « virus » et de « l'adénovirus ». Un certain nombre de personnes craignait des dérives telles que celles qu'avait révélées l'affaire du sang contaminé. Ces réserves ne sont pas adaptées à la situation médicale et scientifique actuelle.

La recherche en thérapie génique ne pose pas de problèmes éthiques spécifiques réellement différents des autres approches thérapeutiques innovantes. Ce qui compte, c'est le respect des normes de sécurité, de qualité scientifique et de pertinence des questions posées.

En ce qui concerne la sécurité, le caractère novateur ne doit pas amener à verrouiller un système dont on ne connaît pas les perspectives d'évolution et les applications médicales réelles. Toutefois, il faut mettre des normes hautes. Des conditions de type GMP me paraissent nécessaires. Je constate que, pour les médicaments, ces règles existent, sont internationales et facilitent le contrôle.

Il y a une urgence sociale. La thérapie génique doit devenir une réalité pratique. Les essais cliniques doivent pouvoir être développés avec rigueur, dans le respect des règles de sécurité, sans passer par un parcours du combattant de commissions préalable.

C'est l'intérêt des patients, des équipes médicales françaises et des laboratoires pharmaceutiques qui essaient de développer ce type d'approche. Il faut définir une stratégie commune pour l'ensemble des équipes, une coordination des essais thérapeutiques. Ce pourrait être l'un des rôles d'une intercommission. La création de centres cliniques d'expérimentation de thérapie génique serait importante. Je me demande si, à l'échelle de notre pays, il n'y en a pas déjà trop. L'enjeu scientifique et médical me paraît tel qu'une coordination s'impose. La pire faute éthique, alors que nous ne savons pas où nous allons sur le plan thérapeutique, que des effets inattendus peuvent se produire, serait de ne pas mettre en commun l'ensemble des données. Ceci est peu compatible avec la compétition entre les équipes ou laboratoires.

Tout en permettant aux laboratoires de garantir leurs intérêts, la législation française devrait mettre fin à cette atmosphère de compétition.

Les règles que nous établirons devront être susceptibles de s'appliquer au plan européen afin de ne pas être contraints de les renégocier dans cinq ans pour s'y conformer.

M. Claude HURIET - Vous pensez que le danger existe ?

M. Thomas TURSZ - Oui.

M. Claude HURIET - Vous avez évoqué la coordination entre les équipes et la définition d'une politique globale. Pourriez-vous préciser le rôle que vous envisagez pour l'intercommission ? Vous avez également parlé du législateur. Estimez-vous qu'il lui reviendrait de mettre en place la coordination entre les équipes ?

M. Thomas TURSZ - Je souhaiterais que M. Cano nous précise où nous en sommes avant de vous répondre.

M. Jean-Paul CANO - L'intercommission que nous avons proposée n'est pas celle que l'on retrouve maintenant. C'est une commission de thérapie génique créée au sein de l'Agence qui regroupe des structures qui existaient déjà et auxquelles se sont surajoutés des membres qui peuvent être désignés par le directeur général et qui appartiennent à la commission d'autorisation de mise sur le marché, au groupe de sécurité virale... Le directeur général de l'INSERM pourra également proposer des noms de spécialistes afin que le directeur général de l'Agence du médicament choisisse parmi cette liste trois experts. La réflexion que nous avons menée incluait les deux autres commissions. Ce n'est pas l'intercommission au sens strict.

M. Thomas TURSZ - Votre réponse facilite la mienne.

Il y a deux niveaux de coordination : je ne suis pas sûr qu'ils doivent dépendre de la même intercommission. Après tout, il n'est pas souhaitable que la thérapie génique devienne l'affaire de quelques-uns. Ces deux niveaux sont :

- l'examen des protocoles, cette commission ne pourrait pas, dans l'esprit de la loi française, fonctionner comme le RAC américain, mais permettrait d'éviter que l'on soit ballotté de commission en commission. Pour répondre à des questionnaires peu différents, le fait que les ministères se regroupent autour d'une intercommission d'examen, technique, scientifique, méthodologique des essais, me paraît une nécessité.

L'approbation éthique resterait confiée aux CCPPRB :

- une coordination qui associerait des experts scientifiques, des médecins, des industriels afin de mener une réflexion stratégique sur les développements médicaux de la thérapie génique.

Je souhaiterais que la loi française soit adaptée à quatre exigences :

- définir un niveau de rigueur dans l'élaboration des produits correspondant aux normes GMP, une régulation des normes de qualité dès le départ de la production pour éviter le bricolage et les prises de risques. Il me semble qu'une régulation semblable ou au moins égale à celle du médicament pourrait assurer la sécurité. Ceci s'applique aussi bien à la thérapie cellulaire qu'à la thérapie génique ;

- éviter un carcan trop strict pour tenir compte de l'évolution des techniques ;

- favoriser le développement de la recherche et d'essais cliniques. C'est la seule piste que nous voyons pour traiter un certain nombre de maladies ;

- obliger, par une régulation financière, à la complémentarité, à la levée de la confidentialité qui est inadaptée à la situation médicale que nous devons affronter, replacer les notions de compétition scientifique et de parts de marché par parts des programmes coopératifs à l'échelle du pays.

M. Claude HURIET - Vous avez parlé de dix-huit mois pour l'approbation du protocole du cancer bronchique. Quelle est l'autorité qui a donné l'approbation ?

M. Thomas TURSZ - Je ne voudrais pas polémiquer. Nous avons été les premiers à soumettre un dossier d'essai clinique à la commission de génie génétique. A l'époque, les conditions d'isolement des patients, l'application en chambre clinique des règles de sécurité des laboratoires (P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>) n'étaient pas clairement définies. Il y a eu un travail d'adaptation.

Des progrès ont été réalisés. Toutefois, une harmonisation des questions qui sont posées est souhaitable. Il faut segmenter nos réponses pour répondre à chacune de ces commissions.

Dans cette fragmentation du type de débat que nous avons, la finalité médicale et scientifique du projet semblait se perdre.

La discussion que nous avons ne permettait pas une prise en compte des enjeux. Nous avons eu l'impression que la commission de sécurité virale sortait de son champ d'application en donnant des éléments éthiques alors qu'on lui demandait d'émettre un avis sur la sécurité du produit. Ceci était lié aux conditions particulières d'installation de cette commission dans le contexte auquel j'ai fait allusion précédemment.

Tout ceci aboutit à une perte de temps et à une déperdition d'énergie. Le dialogue avec les cinq commissions aboutit à diminuer l'impact des dossiers, crée des lourdeurs. Il y a actuellement plus de négociations, de jeux de commissions qu'une réelle réflexion médicale et stratégique autour du développement d'essais thérapeutiques. On dialogue avec les commissions tout en cherchant à les contourner. La situation est trop compliquée, ingérable si on veut avoir des essais thérapeutiques qui s'enclenchent dans des délais assez rapides. L'intercommission devrait être plus médicalisée. Quelque part, un jugement devrait être émis sur l'ensemble du dossier y compris dans sa finalité médicale et scientifique.

Notre dossier, le premier à être déposé, n'était pas simple. Les commissions se sont fait une expérience autour de ce dossier. Chaque commission s'abritait derrière l'autre en disant « lorsque la commission précédente aura répondu, vous nous transmettez les réponses », chaque commission ayant à coeur de montrer son utilité et pour montrer qu'elle avait bien lu le dossier a multiplié les critiques mineures.

M. Claude HURIET - Y-a-t-il une autorité qui délivre ou refuse une autorisation globale ?

M. Thomas TURSZ - Pour approuver l'essai, les CCPPRB demandent les avis donnés par les quatre autres commissions. Il nous faut recueillir l'avis favorable de tout le monde.

M. Claude HURIET - Peut-on dire qu'il revient aux CCPPRB d'approuver l'essai ?

M. Thomas TURSZ - Ces CCPPRB nous disent qu'ils approuveront l'essai lorsque nous aurons répondu à l'ensemble des questions et des objections des commissions et qu'ils sortiraient de leur champ de compétences s'ils considéraient nos réponses satisfaisantes alors que les experts auraient donné un avis contraire.

Les CCPPRB ne sont pas un facteur de retard.

M. Philippe LAMOUREUX.- J'ai été très intéressé par toutes les explications que vous nous avez données.

Pourriez-vous préciser ce qu'est, pour vous, le périmètre de compétence de l'intercommission ? Une intercommission peut-elle à la fois mener une réflexion stratégique, de conseil, examiner les protocoles et assurer le contrôle sur la réalisation des essais ? Une commission qui donne l'autorisation en amont peut-elle contrôler ce qui se passe en aval ?

Quatre ou cinq ministères pourraient revendiquer l'intercommission : l'agriculture, la santé, la recherche, l'environnement, l'industrie. Selon vous, où se rattache le plus logiquement cette intercommission ?

M. Thomas TURSZ - Il y a deux niveaux de réflexion.

Je ne suis pas sûr que la même structure puisse répondre à tout ; il serait malsain que s'installe l'idée que la thérapie génique est entre les mains de quelques personnes qui approuveraient ou refuseraient l'essai en participant au développement de nouvelles voies thérapeutiques et seraient en même temps concurrentes.

Il faudrait trouver des règles du jeu qui dédramatisent les conditions de compétitions et d'affrontement industriel. On peut se demander si les règles du jeu sont bien claires et si chacun est bien à sa place. Les conditions actuelles ne sont pas compatibles avec l'existence d'une seule commission. Toutefois, nous sommes un petit pays. S'il est vrai que l'on retrouve les mêmes personnes aux mêmes endroits, c'est aussi parce qu'elles connaissent le mieux le sujet et il est préférable d'avoir des gens compétents.

Il me semble que le premier niveau est celui de l'autorisation technique, scientifique et, en terme de sécurité des essais thérapeutiques, qui éclaire les CCPPRB locaux sur l'opportunité d'approuver tel essai thérapeutique. Une commission de ce type devrait être en mesure, par sa composition, d'émettre un avis sur la globalité du dossier et en particulier sur sa méthodologie et sur son importance médicale et de santé publique et non pas sur tel ou tel aspect.

Des protocoles sont soumis actuellement par des hôpitaux pour leur permettre de dire qu'un malade est traité par thérapie génique. Cela ne me paraît pas une finalité suffisante pour approuver un essai. Un barrage doit être mis rapidement en place afin d'éviter la multiplication de ces situations qui n'appartient en rien au plan national ou international.

Le saucissonnage des décisions techniques fait que la cohérence scientifique et médicale des dossiers n'est jamais prise en compte réellement.

Cette commission doit prendre en compte le suivi des protocoles. Un critère important pour permettre l'approbation d'un deuxième protocole d'une équipe est que le premier ait donné des résultats utiles à la collectivité. Le second niveau est celui de la réflexion et de coordination stratégique qui approuverait et encouragerait une série d'actions médicale et scientifique dans tel ou tel domaine de la santé. L'autorisation ne serait pas donnée protocole par protocole mais stratégie thérapeutique par stratégie thérapeutique en favorisant les complémentarités, les échanges de compétences et d'informations aussi bien sur les innovations que sur les toxicités.

On ne peut pas rester chacun dans notre coin à faire chacun deux ou trois malades sans se raconter ce qui s'est passé au nom du secret et de la compétition.

Que les gens fassent partie des deux niveaux de réflexion ne me choque pas.

Mme Pascale BRIAND - Il est vrai que de nombreuses personnalités plaident pour la mise en place de l'intercommission. La situation est évolutive. Les prérogatives et les modes de fonctionnement de ces commissions évoluent à la même vitesse que les techniques de thérapie génique.

La commission de génie génétique donne son avis, uniquement en terme de sécurité, sur le niveau de confinement requis pour mener telle ou telle expérience. Son avis se bornera à cela. Les deux commissions CGG et CGB demandent de répondre à un formulaire commun.

On tend vers ce qui constituera la base d'une intercommission en interaction avec des commissions très spécifiques ayant à répondre à des points particuliers. On a un peu idéalisé la situation des USA. Les problèmes ne sont

pas traités très différemment, simplement les Etats-Unis ont un plus grand recul.

Mme Christine LISE JULOU - Je voudrais revenir sur le partage de l'information. Cet aspect avait été évoqué lors du congrès de pharmacologie à Giens.

L'intercommission devrait rendre public un rapport annuel d'activité. Ce genre de rapport existe déjà en Angleterre. Il indique les protocoles étudiés, le nombre de malades traités et les problèmes majeurs rencontrés.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Si la thérapie génique et la thérapie cellulaire sont assimilées au médicament, on a réglé 90 % des problèmes. On considère que cette intercommission ne s'occupe que de ce qui est médicament. Après, soit cette intercommission, soit une autre (ce serait préférable) de type IND suivrait l'évolution du médicament en les évaluant. C'est en train de se mettre en place pour un certain nombre de produits. Il y a, au sein de l'Agence du médicament, une commission des essais cliniques qui donne un accord et suit le dossier pour voir s'il y a des effets indésirables. Il faut faire la même chose pour la thérapie génique et la thérapie cellulaire. Il ne resterait qu'à s'interroger sur la recherche publique qui ne se pose pas la question en terme de médicaments et qui souvent est très en retard en terme de bonnes pratiques de fabrication, de qualité, à la différence de l'industrie. Les moyens ne sont peut-être pas les mêmes.

C'est peut-être là qu'il y a quelque chose à proposer, comme l'avait suggéré Claude Griscelli qui avait vu une tutelle plus large. Une structure qui surveillerait ce qui se passe dans le secteur public. Du jour où quelque chose devient un médicament, on repasse sous le contrôle de l'Agence.

M. Claude HURIET - En ce qui me concerne, je ne considère pas que la question soit définitivement tranchée.

M. Philippe LAMOUREUX - Il faut éviter un carcan trop strict. La législation du médicament doit être adaptée au cas spécifique des thérapies géniques. Elle n'est pas totalement transposable. Sur le concept d'établissements pharmaceutiques, on ne peut transposer ce qui se passe dans l'industrie à des équipes hospitalières. Il faut favoriser la recherche. Nous en avons déjà parlé dans cette enceinte. C'est le statut du médicament orphelin qui permettra notamment de développer la recherche en thérapie génique.

Vous avez séparé les deux niveaux. On a absolument besoin d'une réflexion stratégique globale.

Je ne suis pas sûr que l'on puisse parvenir à une mise en commun des connaissances.

M. Claude HURIET - Je suis d'accord pour rapprocher la thérapie génique du médicament. Cette approche est-elle valable pour la thérapie cellulaire ?

Mme Pascale BRIAND - Je n'ai jamais séparé thérapie cellulaire et thérapie génique, mais thérapie génique impliquant la manipulation de cellules du patient ex vivo et leur réintroduction, du reste.

Cette technique d'autogreffe de cellules modifiées est la seule qui pose éventuellement problème au regard de la définition du médicament.

M. Claude HURIET - C'était une orientation que j'avais envisagée. Plutôt que d'envisager une définition particulière pour la thérapie cellulaire ou la thérapie génique, il vaudrait mieux revoir la définition du médicament en faisant un ajout.

Mme Marie-Paule SERRE - La définition du médicament est européenne.

M. Claude HURIET - Je n'envisage pas de remettre en cause la définition du médicament.

Mme Marie-Paule SERRE - La définition du médicament se décline en diverses sous-catégories dont certaines sont des spécialités pharmaceutiques et d'autres des vaccins, des produits allergènes, des médicaments homéopathiques... A chaque sous-catégorie de produits correspondent des règles d'application particulières.

M. Claude HURIET - Il n'est pas question pour moi de toucher au tronc commun.

On a vu apparaître qu'en matière de thérapie cellulaire, dans ses modalités actuelles, l'Agence du sang, voire même l'Etablissement français des greffes, peuvent être considérés comme des interlocuteurs privilégiés. Je suis obligé de considérer les conséquences de la place que l'on donnera à la thérapie cellulaire par rapport à la définition du médicament.

M. Thomas TURSZ - Je voudrais revenir sur la réflexion stratégique. Le véritable enjeu éthique, c'est de faire en sorte que ce type de thérapeutique soit vraiment disponible en médecine réelle pour le plus grand nombre de malades possible. Les industriels ont un rôle majeur à jouer. Ils sont incontournables. Je ne souhaite pas que la recherche doive être soumise aux règles et aux intérêts des industriels. Par contre, il faut rechercher la pratique d'essais cohérents, efficaces, utiles, en France.

Il faut s'interroger sur la place de la recherche française et sa défense dans ce système.

C'est vrai que beaucoup de gens qui ont apporté quelque chose sont extrêmement loin de la notion de sécurité et de bonnes pratiques de laboratoires. Il y a une insuffisance de l'évolution des mentalités. La recherche publique a tendance à considérer qu'elle travaille dans des conditions difficiles, avec des crédits sans cesse réduits, et refuse des règles contraignantes.

L'un des rôles de la commission de réflexion stratégique est de faire en sorte que les industriels ne se retrouvent pas seuls, soient financièrement accompagnés.

Je voudrais enfin évoquer la notion de site qui est fondamentale. Au-delà des structures, des commissions, il y a des hommes. La recherche ne peut progresser que s'ils se parlent. Le plus intéressant de la réflexion stratégique est de veiller à la mise en place de l'harmonisation de la politique de chacun de ces sites en matière de recherche, de développement industriel. Ces sites doivent être des sites d'implantation industrielle dont on peut discuter les modalités, avec une politique d'essais coordonnée. Je crois qu'un échange d'informations peut se faire entre les sites dont le nombre doit être limité et travaillant en réseau.

M. Pierre BOTREAU-ROUSSEL - En ce qui concerne la thérapie cellulaire, l'AFS et l'EFG établissent en commun un code de bonnes pratiques en matière de prélèvement, de la conservation, de l'expansion des cellules et de leur réinjection. Au premier abord, il s'agit de cellules souches hématopoïétiques que l'on peut recueillir dans la moëlle osseuse ou le sang périphérique. Assez rapidement, après concertation avec les professeurs, les gens des CHU, des établissements de transfusion sanguine, ces bonnes pratiques pourront être adaptées. Par arrêté, le ministre pourra donc définir un cadre précis.

Des travaux assez considérables ont déjà été réalisés. Certes, les cellules souches hématopoïétiques ne sont qu'une partie de la thérapie cellulaire mais un cadre pour les autogreffes humaines se dessine assez rapidement. On est peut-être un peu éloigné du médicament.

M. Claude HURIET - Entre la recherche et le développement d'un médicament, l'échelle du temps est de dix ans, on parle de quatre ou cinq ans pour la thérapie génique. Quelle est votre appréciation sur la vitesse de développement de ces techniques ?

M. Thomas TURSZ - En matière de cancérologie, on peut évaluer à quatre ou cinq ans le délai entre l'identification du gène et la première application médicale. Les premiers résultats thérapeutiques datent de la fin des années 80.

Actuellement, ils ne changent pas la stratégie thérapeutique de la cancérologie.

Il y a beaucoup d'arguments pour penser que les premiers effets mesurables seront assez rapides.

Les délais pour le traitement des grandes maladies génétiques seront beaucoup plus longs.

Il est probable que les thérapies géniques et cellulaires changeront un certain nombre de stratégies thérapeutiques dans les cinq ans. Il faudra entre cinq et dix ans pour assister à la montée en force de ces thérapeutiques. Ceci est plus rapide que le temps de développement logique d'un médicament. Le problème est compliqué par la crise de la pharmacologie traditionnelle. Les voies qui ont conduit jusqu'à maintenant à l'élaboration de nouveaux médicaments me semblent en partie obsolètes. Cette discipline est en crise conceptuelle, ce qui explique peut-être la longueur des délais.

Dans mon domaine, je suis cependant un peu déçu. Avec les potentialités que nous avons en France il y a deux ans, je pensais que nous serions plus performants que nous ne le sommes actuellement. C'est sûrement en grande partie de notre faute. Je ne souhaite pas mettre en cause les commissions.

Nous souffrons d'un défaut d'organisation, d'un éparpillement, d'un manque de prise de conscience, d'une exacerbation de la concurrence. Notre place était, nous sommes en deuxième position après les USA, a priori, meilleure il y a deux ans que maintenant.

Mme Pascale BRIAND - Il faut prendre maintenant les dispositions pour éviter que ce soit le cas. Nous sommes en deuxième position après les USA. Dans ce pays, les résultats sont également décevants. Nous n'avons pas encore perdu de temps.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Nous sommes l'un des pays les plus puissants en matière de thérapie cellulaire et de thérapie génique. Nous sommes les leaders européens. Si nous ne nous positionnons pas au mieux, d'autres pays iront plus vite que nous.

## VIII. AUDITIONS DU MERCREDI 7 JUIN 1995

### A. AUDITION DE M. JEAN MARIMBERT, PRESIDENT DE L'AGENCE FRANCAISE DU SANG

M. Jean MARIMBERT - J'ai été amené, en tant que président de l'Agence Française du sang, à me pencher sur la thérapie génique et thérapie cellulaire, à partir de ma prise de fonctions au début du mois de septembre 1993. A l'époque, l'Agence était sur le point d'achever l'élaboration d'un des règlements prévu par la loi du 4 janvier 1993, un règlement homologué par le ministre de la santé fixant la liste des produits sanguins labiles. La question de la thérapie cellulaire est apparue par le biais de sa composante sanguine (cellules souches hématopoïétiques). Les débats ultérieurs ont montré que, en réalité, d'autres catégories de cellules sanguines, au moins les cellules mononuclées étaient susceptibles d'être utilisées en thérapie cellulaire.

Dès la fin de l'année 1993, en ma qualité de président de l'AFS, j'ai été associé à la préparation des dispositions législatives et des interventions gouvernementales dans ce domaine.

De façon plus récente, à la suite du dépôt du rapport de M. Maraninchi, l'AFS a pris sa place dans un dispositif très concret de préparation de textes médico-techniques destinés à encadrer le développement de la thérapie cellulaire, sur les bases fixées par le législateur à l'occasion de l'examen de la loi bioéthique (fin du 1er trimestre 1994), avec l'Etablissement français des greffes et sous la coordination de la DGS.

A mes côtés, se trouve le Professeur Luc Douay, nouveau directeur scientifique et médical de l'agence qui a pris ses fonctions il y a quelques jours. Il est professeur d'hématologie et chef du service du laboratoire d'hématologie à Trousseau. Il a aussi une réflexion et une expérience assez anciennes dans le domaine de la thérapie cellulaire.

Professeur Luc DOUAY - Je suis impliqué dans l'ensemble de ce travail à deux niveaux : en tant que directeur de l'AFS depuis quelques jours, et parce que la thérapie cellulaire est un de mes centres d'intérêt depuis 15 ou 20 ans...

M. Claude HURIET - Pour vous, y a-t-il une différence fondamentale entre thérapie cellulaire et thérapie génique ?

M. Jean MARIMBERT - En tant que juriste, la question m'intéresse, dans la mesure où s'il se déduit d'une différence de notion, une différence de régime juridique, il est évident qu'il faut porter un intérêt tout particulier à la définition elle-même. Ce que j'ai cru comprendre, c'est que le critère qui peut

différencier thérapie génique et thérapie cellulaire, c'est la modification du patrimoine génétique du matériel cellulaire. Une thérapie cellulaire tend à modifier les propriétés biologiques du produit sans modifier le patrimoine génétique. Il y a là une différence permettant d'appréhender deux notions.

J'ai retrouvé les règlements de la FDA sur ces questions -je crois qu'elle les a actualisés fin 1993. Elle a réaffirmé la différence de définition entre la thérapie cellulaire et la thérapie génique, et elle en a tiré des conséquences sur les régimes applicables, ce qui m'a paru intéressant.

Le régime appliqué à la thérapie cellulaire n'est pas stricto sensu le régime de la thérapie génique, ni celui du médicament puisqu'il est aujourd'hui couramment admis que la thérapie génique est assimilé au médicament.

Mme JOLY, Rhône-Poulenc - Vous faites allusion à un texte paru dans le "Federal register" en octobre 1993 : le régime juridique des deux thérapies est le même. Il y a seulement une distinction, au-delà de la définition "thérapie cellulaire", entre thérapies avec modifications pharmacologiques (et autres) et sans modification. Lorsqu'il y en a une, qu'il s'agisse de thérapie génique ou de thérapie cellulaire, on a le même régime juridique, qui est d'ailleurs celui de la majorité des produits d'origine biotechnologique.

M. Jean MARIMBERT - J'ai bien lu la régulation de l'époque, elle établit bien la distinction. Je pense qu'il ne faut pas confondre deux choses : le régime qu'on applique à un produit donné et sa prise en charge, sa prise en compte dans l'organisation de la santé publique d'un pays. Pour moi, ce sont deux sujets différents.

Aux Etats-Unis, le fait que la FDA, institutionnellement, ait la haute main sur la régulation de ces produits (thérapie cellulaire et thérapie génique) n'entraîne aucune conséquence directe pour la France. Car la FDA cumule les attributions de la DGS, de la direction de la concurrence et répression des fraudes, de l'AFS, etc. Le fait qu'aux Etats-Unis, il y ait une unicité d'organismes prenant en charge toutes ces questions ne livre aucune conclusion a priori sur le point de savoir s'il faut appliquer le même régime juridique à de la thérapie cellulaire pure ou de la thérapie cellulaire qui est aussi de la thérapie génique. Il ne faut pas confondre, d'une part, les problèmes de définition du bon dispositif d'organisation adapté, à un moment donné, à des problèmes de sécurité sanitaire, et d'autre part, la question du meilleur régime de fond applicable, à un moment donné, compte tenu du stade d'évolution d'une technique ? Pour moi, c'est la question première.

La question de la prise en charge administrative est seconde, elle appelle certainement des débats.

Je parle avec beaucoup de prudence de cette distinction entre thérapie cellulaire et thérapie génique ; les personnes d'expérience que j'ai vues ont

développé l'idée qu'en l'état actuel du stade de développement de ces deux techniques, une distinction était gérable. Toutes les opérations de thérapie cellulaire n'étaient pas d'emblée de la thérapie génique. Sur la base de cette analyse, les travaux administratifs ont été engagés depuis le mois de mars sous la direction de la DGS.

Professeur Luc DOUAY - La thérapie cellulaire n'implique pas la thérapie génique mais la thérapie génique implique préalablement la thérapie cellulaire. Dans un sens pratique de faisabilité, les deux choses sont liées.

Je crois qu'il y a des effets de modes qui mettent incontestablement en exergue l'importance de la thérapie génique. Mais en termes de santé publique, l'implication de la thérapie cellulaire est sans commune mesure avec l'implication à court terme de la thérapie génique. Quantitativement, la thérapie cellulaire est au premier plan.

M. Claude HURIET - Il faut que je rappelle le cadre, l'objectif de la mission qui m'a été confiée. La première question est : le cadre juridique actuel est-il adapté aux besoins de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire, et si ce cadre n'est pas adapté, quelles sont les modifications à y apporter ? L'objectif de cette réflexion est la sécurité sanitaire et tout ce qui a trait aux technologies, aux méthodes, aux garanties qu'elles doivent apporter.

Je dois me situer à un niveau général et non pas à un niveau ponctuel. En découle un débat sur l'organisation administrative, qui pourrait s'inspirer de l'administration américaine.

M. Dominique MARANINCHI - Vous êtes président de l'AFS : y a-t-il une grande distinction entre une thérapie génique ou cellulaire qui vienne d'un être humain et celles qui utilisent une lignée cellulaire de souris ? Ce problème est tout à fait occulté par la FDA, mais dans notre culture, je pense que c'est un problème important.

M. Jean MARIMBERT - C'est une invitation à dire quelques mots sur la dimension éthique du problème. Je pense que le législateur a essayé, dans ce domaine, de concilier l'objectif premier de sécurité sanitaire avec la prise en compte spécifique du produit en question.

Il a forgé un régime ad hoc, spécifique, dans la continuité de la démarche de 1952, qui tente de concilier la recherche d'une sécurité maximale avec la prise en compte de la spécificité d'un produit d'origine humaine utilisé à des fins thérapeutiques.

Personnellement, je crois beaucoup à cet équilibre dans lequel la sécurité est prioritaire. Je ne crois cependant pas à une opposition entre les notions de sécurité et d'éthique.

En matière de transfusion sanguine, cette opposition n'est pas scientifiquement fondée, il faudrait, par exemple prouver que des donneurs rémunérés et sélectionnés, fidélisés, seraient moins dangereux, sur le plan virologique, que des donneurs sains. Ceci n'est absolument pas établi, et les rares études disponibles accrédiueraient même plutôt la thèse inverse.

Les deux cas de figures ne sont pas assimilables et je considère que, dès lors que l'on utilise des cellules d'origine humaine, il y a une spécificité à prendre en compte. Est-ce qu'il y a place ou non pour le développement d'un régime ou d'une famille de régimes de plus en plus harmonisés des produits biologiques d'origine humaine ? Quelque chose qui est irréductible à la législation traditionnelle du médicament, qui n'est pas réductible non plus à la législation sur les dispositifs médicaux, ni totalement à l'acte thérapeutique proprement dit... qui mérite peut-être que l'on organise en spécifiant bien la particularité des produits biologiques d'origine humaine.

A mon sens, les principes d'intervention qui ont guidé la puissance publique, à laquelle je m'assimile, sont les suivants :

- Il faut partir de la sécurité, d'où la nécessité d'un encadrement pour assurer la sécurité des patients. Ce n'est pas une condamnation du personnel ou des médecins qui ont expérimenté, cherché et soigné, mais dès lors qu'une technique se développe, l'égalité des patients impose que l'on norme cette activité, ne serait-ce que pour éviter, à la limite, des comportements de charlatanisme.

- C'est une technique émergente, non encore au stade de la standardisation, sauf sur des créneaux marginaux. Par conséquent, il faut normer sans inhiber le développement de ces techniques. D'où un cadre souple et évolutif.

- Il faut conserver le pluralisme des initiatives dans ce domaine, exclusif de tous monopoles, quel que soit le niveau de la chaîne.

Je prends la thérapie cellulaire qui, dès 1993, a été pour nous une chaîne partenariale nécessitant des compétences diverses : des praticiens des établissements de santé (car c'est là que l'on soigne), des établissements de transfusion sanguine qualifiés qui peuvent supporter une contribution à condition de respecter le cahier des charges, enfin le cas échéant des opérateurs privés qui ont développé des techniques dans ce domaine.

Toujours pour éviter le monopole, il me semble qu'aujourd'hui aucun opérateur ne couvre, ni ne maîtrise l'ensemble des procédés. Ce que je dis pour la chaîne vaut surtout pour l'aspect préparation : il y a plusieurs types de process actuellement. Nous n'avons pas les moyens de privilégier une approche plus qu'une autre.

- La quatrième remarque que je ferai sur le principe d'intervention de la puissance publique est qu'il faut assurer l'évaluation des pratiques. D'autant plus que nous ne sommes pas encore sûrs de l'efficacité thérapeutique de bons nombres des protocoles de thérapie cellulaire.

Ces principes nous ont guidés dans notre démarche.

M. Jean-Paul CANO - Fort de ces grands principes, quelle est l'organisation administrative que vous préconiseriez ?

M. Jean MARIMBERT - Si on a résolu le problème préalable qui me paraît essentiel, à savoir quel régime et quels critères d'accréditation on impose aux opérateurs, l'organisation administrative doit répondre à deux conditions :

- elle ne doit pas être d'une trop grande complexité pour les opérateurs ; ils ont besoin d'une administration réactive ;

- elle doit assurer le pluralisme de l'expertise. La thérapie cellulaire associe, en réalité des cultures a priori non convergentes de façon spontanée.

La thérapie cellulaire associe des compétences pharmacologiques au sens large, des compétences médicalisées, cliniques, transfusionnelles, etc. Elles sont souvent cloisonnées. Je suis sûr aujourd'hui, qu'aucune des institutions administratives dans le secteur n'a dans son sein l'arrière-plan culturel des compétences permettant d'appréhender globalement l'ensemble de ces sujets.

Quel que soit le choix de l'organisation, il faudra très rapidement, qu'il assure cette convergence des compétences.

Au-delà de ces deux systèmes de base, je dirais, à titre personnel, qu'aucune option administrative n'a à ma connaissance été prise par les pouvoirs publics et les ministres, mais, au moins pour une phase transitoire, que l'ensemble des produits de thérapie cellulaire ne me paraît pas relever du régime du médicament tel qu'il existe.

Nous sommes aussi dans une phase où aucune des institutions n'est véritablement prête à prendre en charge ce secteur. Dans cette phase transitoire, un mécanisme souple, un "guichet unique", associant des compétences diverses et préparant les décisions ministérielles devant être mises en place est le meilleur.

On peut lui donner des garanties d'indépendance et de pluralisme.

Je ne vous cache pas que, dans les derniers mois, nous avons beaucoup plus réfléchi sur les règles de fonds, sur le cahier des charges que sur l'organisation administrative. La réflexion n'est pas finalisée.

M. Jean-Paul CANO - Vous n'avez pas listé l'ensemble des métiers comme l'inspection et le contrôle qui sont les clés de voute de ce système.

M. Jean MARIMBERT - Je suis tout à fait d'accord.

M. Claude HURIET - Quel est actuellement le circuit et la position de l'AFS face à un protocole de thérapie cellulaire ?

M. Jean MARIMBERT - Le circuit de prise en charge de l'organisation administrative n'est pas un circuit vraiment organisé.

Jusqu'à présent, à l'Agence nous appréhendons les projets de thérapie cellulaire sous l'angle de la recherche. En effet, le législateur a doté l'AFS d'un fonds d'orientation de la transfusion sanguine conçu à l'origine comme un instrument d'accompagnement de la réorganisation de la transfusion. On a ajouté au cours du débat parlementaire, la promotion de recherches. En février 1994, à son entrée en fonction le conseil scientifique de l'AFS a essayé de restimuler la recherche dans des établissements de transfusion sanguine avec le souci de favoriser des projets de recherche associant des compétences d'établissements de transfusion sanguine et d'équipes soignantes.

Sur les 43 projets examinés par le conseil scientifique dans sa séance de juin 1994, 20 ont été retenus pour une aide, dont 7 sont des projets de thérapie cellulaire.

Le conseil scientifique a rejeté les projets sans une méthodologie exigeante, ou sans intérêt réel de recherche.

M. Claude HURIET - L'utilisation de ces fonds était destinée à encourager la recherche, certes, mais la recherche orientée vers la découverte des substituts du sang. Votre orientation est un peu différente de celle qui avait été retenue par le législateur.

M. Jean MARIMBERT - Le libellé de la loi est global puisqu'il vise la recherche transfusionnelle. Dans cette dernière, il y a une part de produits de substitution.

Nous avons délibérément souhaité ne pas en faire le thème exclusif du fonds pour plusieurs raisons. D'abord parce qu'il y a toute la recherche qui touche au procédé de sécurisation des produits actuels.

De même, il existe un autre guichet de recherche qui est la coopération entre l'AFS et l'INSERM, pour une somme de 1,5 million de francs, et qui était précisément géré jusqu'à présent par l'intercommission « produits de substitution » de l'INSERM.

M. Claude HURIET - Les projets de recherche et hors recherche me préoccupent : au cours des auditions, il est apparu un certain nombre de

centres, pour se placer dans la perspective du développement de ces techniques, font de la thérapie cellulaire. Les critères de fiabilité, de qualité ne sont pas toujours respectés. On retrouve le problème du contrôle cité préalablement. L'AFS a-t-elle la possibilité de jouer un certain rôle pour contrôler cette "recherche" ?

M. Jean MARIMBERT - Tout à fait. Le législateur a doté l'AFS d'une mission d'inspection par le biais d'inspecteurs habilités par le ministre au début 1995. Mais dès l'automne 1993, j'ai lancé un contrôle des centres de transfusion sanguine. L'AFS ne peut toutefois contrôler que ce qui se fait dans les centres, elle n'a pas de pouvoir sur toute opération qui se passerait dans un établissement de santé, et a fortiori dans un établissement privé prenant en charge une partie des opérations de la chaîne.

Les opérations de contrôle effectuées dans les établissements de transfusion sanguine ont atteint le nombre de 100 depuis 1993. A cette occasion, nous avons fait des constatations sur la cryobiologie des cellules ayant vocation à être utilisées en thérapie cellulaire.

Elles sont contrôlées par rapport à un corps de règles conçu pour le prélèvement de produits sanguins labiles en général. Mais ce que nous sommes en train de constater, c'est qu'il y a une certaine marge d'adaptation pour transposer ces règles au cas particulier de la thérapie cellulaire.

Pour le prélèvement et la conservation, nous pouvons dire, que l'analogie est extrêmement forte.

M. Dominique MARANINCHI - Je voudrais faire un commentaire sur le problème de la substitution des produits sanguins et l'utilisation du fonds d'intervention en transfusion sanguine. Je voudrais mentionner sur le plan technique et scientifique que l'utilisation de thérapie cellulaire représente un réel substitut à la transfusion sanguine. La thérapie cellulaire réduit de moitié l'utilisation de la transfusion sanguine chez les patients transplantés.

Vous êtes président de l'AFS régie par des textes très déterminants sur l'organisation du système de la thérapie cellulaire, j'aimerais avoir votre orientation pour le futur. Nous avons pu travailler de façon très étroite avec vous dans le groupe de réflexion sur la thérapie cellulaire. Nos conclusions c'est la fin du monopole de la transfusion sanguine sur la collecte des cellules du sang destinées à la thérapie cellulaire ; rôle partagé entre les établissements de transfusion sanguine et les établissements de santé. Etes-vous d'accord avec cette analyse et comment voyez-vous la mise en place du processus dans la mesure où ce qui nous importe en matière de sécurité, vous l'avez mentionné, c'est la sécurité de la chaîne ? Quelle sera le rôle de l'AFS pour cette inspection sur l'ensemble de la chaîne ?

M. Jean-Paul CANO - Je compléterai la question : est-ce que l'AFS entend s'impliquer dans la validation des procédés mis en oeuvre en thérapie cellulaire et dans le suivi des essais ?

M. Jean MARIMBERT - Sur la question du monopole, je crois que cette notion a été en dehors de mon champ de pensée dès le départ. A l'automne 1993, au moment même où nous faisons sortir la liste des produits sanguins labiles qui citait les cellules souches hématopoïétiques, avec la direction générale de la santé, nous étions parfaitement en ligne sur le fait qu'une circulaire DGS d'abord, une disposition législative dès que possible devrait ouvrir l'exercice de ces activités à des établissements de santé, des CHU ou de centres de lutte contre le cancer dotés de l'expertise et de la compétence nécessaires. Il ne s'agissait aucunement d'empêcher les équipes qui avaient investi dans ce domaine de travailler.

En tant que président de l'AFS et membre de la puissance publique, si on veut avoir un service public transfusionnel de très haut niveau, de sécurité maximale qui est l'exigence de l'opinion, de tous les responsables -ce qui est légitime- il ne faut pas le couper d'activités innovantes de pointe qui constituent pour lui un débouché naturel.

Ça serait un mauvais choix d'organisation sanitaire que de ne pas créer les conditions d'une participation de certains établissements de transfusion sanguine, remplissant un cahier des charges de sécurité sur des bases claires et évaluées, à des protocoles de thérapie cellulaire. Cela nous permettra dans 15/20 ans, voire plus d'avoir dans les structures transfusionnelles classiques, des médecins de qualité, de jeunes talents dont nous avons besoin, pour faire encore fonctionner la transfusion pendant 15 à 20 ans, voire davantage.

Ce n'est pas le choix d'un isolement des centres de transfusion, mais au contraire le choix de la participation de certains centres à des protocoles pluralistes. Je crois beaucoup à cette participation parce que je la vois opérer à l'étranger (Etats-Unis y compris) et aussi parce que la réorganisation transfusionnelle doit permettre la motivation des hommes afin d'éviter la fuite des praticiens les plus qualifiés en dehors de structures transfusionnelles.

M. Claude HURIET - Dans un système défini comme une chaîne, vous êtes donc pour la pluralité des intervenants. Je suis d'accord mais vous avez dit précédemment que les missions de l'AFS, en terme de contrôle d'évaluation, se limitaient aux établissements de transfusion. Il y a donc un vrai problème : comment peut-on concilier la continuité de la chaîne avec la sécurité et la pluralité des intervenants eux-mêmes soumis à des organisations différentes ?

M. Jean MARIMBERT - Le sens de ma position n'est pas de s'en remettre au pluralisme de l'intervention des opérateurs administratifs. C'est de constater qu'aujourd'hui, aucune institution ne détient en son sein la culture, les

savoirs et l'expertise nécessaire et en l'état de textes n'a la possibilité, en amont et en aval, de l'intervention.

Je crois nécessaire, à très brève échéance, un mécanisme de coordination fort de l'intervention de ces différents intervenants, j'ai parlé tout à l'heure d'une commission administrative, préparant le travail du ministre au niveau des autorisations, ayant vocation à être animée par la DGS compte tenu que nous couvrons une chaîne qui dépasse les attributions de tous les opérateurs actuels, à commencer par l'AFS.

Elle recevrait tous les dossiers des promoteurs en un lieu unique ; elle assurerait l'instruction de ces dossier selon les divers angles correspondant aux phases du processus puisque c'est un protocole global mais aussi parfois des opérateurs différents selon les phases. Ainsi, elle distribuerait les tâches aux institutions qui ont compétence pour instruire le respect des cahiers des charges relatifs à ces différentes phases. Elle assurerait la collation et la mise en cohérence de ces instructions avant de donner un avis global sur la qualité du protocole et les garanties offertes quant aux relations entre les opérateurs.

Cette commission doit avoir une compétence d'organisation de l'instruction et d'avis, et non de décision, le ministre étant souverain pour prendre une décision.

En aval, il faut que l'articulation soit également organisé quant au contrôle et à l'évaluation. Il me semble que l'évaluation de l'ensemble du protocole c'est-à-dire a posteriori, relèverait assez naturellement de cette commission nationale.

Il doit avoir aussi un contrôle sur place du respect par chacun des intervenants de la chaîne du cahier des charges. Ce contrôle nécessite donc un mécanisme de coordination des inspections.

Dès lors qu'une autorisation du projet a été donnée, il faut également organiser la coordination des inspections en aval, toujours sous l'égide de la DGS. Je verrais bien un projet spécifique d'inspection, associant selon un calendrier donné les inspections sur site sur chacun des opérateurs.

Professeur Luc DOUAY - Je voudrais insister sur le premier point soulevé par M. Marimbert : l'absence de monopole me paraît une chose tout à fait juste, mais impliquer complètement l'expertise des établissements de transfusion sanguine dans cette activité me paraît souhaitable pour la sécurité des patients ainsi que pour le développement et la promotion de la transfusion sanguine.

**B. AUDITION DE M. DAVID KLATZMANN, PROFESSEUR AU  
LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE DE LA PITIE-SALPETRIERE**

M. David KLATZMANN - L'expérience que j'ai dans ce domaine va de la recherche fondamentale au traitement de patients. Je trouve, en général, que tout ce domaine n'a pas de grandes difficultés de fonctionnement et je suis dans le camp des satisfaits.

En ce qui concerne la recherche fondamentale, il y a les moyens dans les laboratoires français de développer une recherche fondamentale de qualité. Les difficultés que nous connaissons sont en fait, lorsque nous souhaitons sortir du laboratoire, de développer un programme de thérapie génique.

Dès 1989, j'ai travaillé sur la thérapie génique du Sida qui se heurte à beaucoup d'écueils, c'est pourquoi nous en sommes à un stade qui ne permet pas d'envisager des essais thérapeutiques. Je me suis ensuite intéressé à la thérapie génique du cancer où, après quelques expériences, sur des rats, des résultats prometteurs se sont développés. De façon tout à fait naïve, j'ai commencé à m'intéresser au processus me permettant d'accéder, peut-être, à la clinique.

J'ai donc appris en faisant, sans a priori, ce qui m'a certainement permis d'avancer.

La première démarche a été de rechercher des avis, des textes, pour savoir quelles difficultés j'allais rencontrer. Ma démarche thérapeutique nécessite l'utilisation de cellules injectées aux patients, cellules manipulées génétiquement, fabriquant des virus transportant un gène d'intérêt.

Le premier problème auquel j'ai été confronté a été de demander quelle était la procédure me permettant d'utiliser cette lignée cellulaire chez l'homme. Il était simple de comprendre que ces cellules devaient être cultivées et répondre à des normes de sécurité microbiologique et virale pour pouvoir les utiliser.

Ce que j'ai découvert, c'est que l'ensemble de ce processus est relativement coûteux. Le passage d'une cellule en laboratoire à une cellule utilisée chez l'homme, se chiffre à environ 800.000 francs à 1 million de francs de développement, d'où ma difficulté pour trouver un financement.

En France, nous n'avons pas les structures de financement adaptées à ce développement. Il est aisé de trouver de l'argent pour financer des programmes de recherche auprès des organismes publics, des associations caritatives ; mais lorsque nous déposons un projet de recherche visant à donner une lignée cellulaire à un industriel qui va valider cette dernière, ces mêmes organismes refusent de donner les 500.000 francs nécessaires à ces travaux.

Je me suis trouvé dans une impasse. La seule solution, à travers des contacts avec la mission de valorisation de mon université Pierre et Marie Curie, a été de trouver des subventions de l'ANVAR destinées à ce type de travaux, afin d'assurer un transfert de technologie entre l'université de Paris VI (détentriche de brevets pris sur ces travaux) vers une structure privée créée pour la valorisation de cette étude. Cette structure a plutôt bien fonctionné.

En même temps, je me suis intéressé au développement d'un protocole thérapeutique. Pour moi, les choses se sont passées efficacement, rapidement. Bien sûr, la simplification du nombre des commissions est peut-être souhaitable, mais particulièrement, je n'ai pas de griefs.

Les deux protocoles thérapeutiques de la Salpêtrière, développés grâce à la promotion de l'Assistance publique et à son aide au travers de sa structure de recherche clinique le GERMED, et de la motivation du personnel hospitalier notamment celui du service pharmacologie/chimique, ont fonctionné relativement bien. L'essentiel des difficultés ultérieures repose sur le développement technologique et la recherche d'une structure industrielle permettant la fabrication des lots cliniques.

Il a fallu, là encore, s'adresser à des sociétés européennes qui n'ont pas répondu correctement à nos attentes. C'est pourquoi la structure privée de valorisation créée au départ, a pris en charge également le développement des systèmes de production. Encore une fois les difficultés de financement sont grandes. Par exemple, récemment, un appel d'offres a été lancé par les ministères de la santé et de la recherche pour organiser des réseaux de thérapie génique, ouvert au départ aux industriels. La société, mettant en place un réseau offrant à la communauté scientifique un service qui n'existe pas, n'a malheureusement reçu aucun financement.

Le problème majeur que j'ai rencontré personnellement n'a donc pas été celui de l'évaluation du projet, mais de développement réel du projet à travers des structures inexistantes en France.

M. Claude HURIET - Pouvez-vous nous donner une idée de l'histoire de votre projet initial ? Quels ont été les délais en ce qui concerne les démarches administratives et où en êtes-vous aujourd'hui ?

M. David KLATZMANN - En 1989, j'ai développé un programme de thérapie génique sur le VIH financé par l'ANRS, puis mes travaux se sont étendus à la thérapie du cancer vers 1991, toujours avec le même financement. En effet, il y a une intrication très grande des recherches. On veut détruire les cellules infectées par le VIH, tout comme les cellules tumorales ; les systèmes sont les mêmes et les progrès que je ferai dans le domaine du cancer seront applicables pour le Sida plus tard, je l'espère.

Un problème également en France est la durée trop courte du financement qui est de un à deux ans. Nous passons notre temps à rédiger des rapports pour trouver des sources de financements. Si la durée du financement pouvait être comme aux USA de quatre, cinq ans, de temps en temps, cela serait utile. Une partie du financement provient du CNRS, une autre des universités mais l'essentiel vient de l'ANRS.

En 1991, nous commençons notre expérimentation ; en décembre 1992, paraît notre premier compte rendu, la deuxième publication se situant en 1993. Les résultats ont été très rapides. Il se trouve que nous étions en concurrence avec une société américaine liée au National Institute for Health qui avait une stratégie similaire. Alors que dans la thématique de recherche, en terme de publication, nous n'avons eu que six mois de retard, les américains sont passés à l'essai clinique un an et demi avant nous. La chance que nous avons eue, c'est qu'ils ont fait une erreur technologique qui nous a permis de revenir à peu près au même niveau qu'eux pour les essais. Ce fut un avantage pour nous.

Pour le développement de la lignée cellulaire, j'ai demandé un financement à la Ligue Nationale contre le Cancer, à l'ARC, au ministre, qui n'ont pas accepté. Nous avons continué les recherches sur les ressources propres du laboratoire pendant ce temps là, tout en réfléchissant au lancement du protocole.

Le passage devant la commission s'est déroulé en 1993, avec un démarrage des essais en mars 1994 pour le premier protocole. Les délais entre le dépôt des dossiers et la réponse ont été relativement courts (décembre 1992 à mars 1994).

En thérapie génique, le passage entre la recherche expérimentale et le traitement des patients est extrêmement rapide.

Aux USA, certains se sont interrogés sur la brièveté de cette phase, car il y a encore un grand nombre d'inconnues dans ce domaine. Est-il opportun de lancer aussi rapidement des essais cliniques ?

En ce qui nous concerne, ce qui a peut-être facilité ce développement, c'est que nos patients cancéreux dont le pronostic vital est très péjoratif. Le CCPPRB de la Salpêtrière n'a fait aucune objection à nos recherches.

Mme Marie-Paule SERRE - Avez-vous obtenu des financements européens ?

M. David KLATZMANN - Je pourrai vous répondre dans quelques mois car nous avons déposé des dossiers dans le cadre de collaborations.

Il se trouve que dans le cas présent, nous avons un problème spécifique très français, sur lequel la communauté scientifique est unanime : je trouve qu'il est dommage, que, faute de structure, le financement ne se fasse pas. En Angleterre, il y a au moins deux structures privées qui assurent ce service et qui, maintenant, sont totalement débordées. C'est une des raisons pour lesquelles nous n'avons pas été très contents de ces services. Ces petites entreprises ont vu une possibilité de marché et ont dit oui à tout le monde.

Notre projet a été évalué comme tout à fait correct, correspondant à l'attente de la communauté scientifique mais il a été rejeté financièrement.

M. Claude HURIET - Quelles sont vos réflexions au sujet de la brevetabilité en France et ailleurs ?

M. David KLATZMANN - J'ai travaillé sur le Sida dès 1981 et participé à un certain nombre de brevets initiaux sur la découverte du virus... donc j'ai été assez sensibilisé sur les problèmes de brevets.

Il y a une énorme lacune au niveau de l'enseignement en médecine, en sciences, sur la valorisation de la recherche.

Je me souviens, en 1986, on me faisait signer des papiers multiples à l'Institut Pasteur, cédant pour un dollar mes droits de ceci au Canada... Membre de Paris VI, j'ai cherché à contacter le responsable de la valorisation de l'université ; il n'y avait personne, aussi un des vice-présidents m'a rencontré. Aujourd'hui ce service de valorisation a été créé.

Lors des développements de ma recherche en thérapie génique, j'ai constamment déposé des brevets. Sans eux, on ne peut pas récupérer les financements, en particulier les contrats de recherches des gros industriels capables de financer ces travaux.

M. Richard LERAT - Pouvez-vous donner des éléments concernant votre stratégie de brevetabilité ? Que brevetez-vous ?

Mme Marie-Paule SERRE - Avez-vous rencontré des difficultés particulières liées à des insuffisances de la législation des brevets ?

M. David KLATZMANN - Dans les brevets que nous avons déposés, aucun n'a encore été accordé. Le processus est extrêmement long pour la thérapie génique. On brevete toute amélioration possible d'un système.

M. Jean-Paul CANO - Comment sortir de l'impasse dans laquelle se trouve la recherche publique ? Doit-on laisser des associations caritatives monter des petites entreprises, ont-elles les moyens financiers ou doit-on fédérer les moyens financiers et les compétences des grands organismes, est-ce aux ministères de la recherche et à celui de l'industrie de monter une structure pour produire les vecteurs nécessaires aux essais cliniques ?

M. David KLATZMANN - En la matière, mon point de vue est ultra libéral. La communauté scientifique française est petite, le nombre des experts est restreint, et à vouloir trop centraliser un système de production... on va courir le risque de créer une structure peu souple. Je pense qu'il faut un système dans lequel quand un chercheur a une stratégie thérapeutique intéressante, il puisse bénéficier d'une évaluation correcte, c'est-à-dire proche de la réalité du développement.

En termes de structures, il vaut mieux des petites structures extrêmement souples.

Aux Etats-Unis, les structures de biotechnologies sont très changeantes, car elles portent sur des projets qui ont une chance de réussite infime.

Il faut aussi que les universités puissent, comme aux Etats-Unis, participer à la création de structures de valorisation, car, en principe, ce sont les universités qui doivent en récolter les fruits.

Je trouve qu'actuellement, d'une manière générale, et même si je ne me plains pas, nous rencontrons beaucoup de difficultés et devons recourir à des « bricolages » financiers.

M. Dominique MARANINCHI - Vos difficultés sont de caractère financier, et concernent notamment le financement du développement précoce ; souhaitez-vous que l'organisme public assure dans le cadre d'un appel d'offre unique, à un seul guichet, et quels que soient les partenaires financiers qui investissent, une part de développement précoce (« orphelin » en terme de débouchés possibles de valorisation), comme le fait le NIH, ou souhaitez-vous plus de financements, un autre système de capital risque ?

M. David KLATZMANN - En France, il n'y a pas de capital-risque pour ce type de projet, c'est vrai. Il y a le système américain de subventions attribuées par le NIH spécifiquement destinées aux entreprises de biotechnologie de petite taille.

Leur attribution comporte deux phases : la première est un projet de recherche à écrire très brièvement, sur laquelle les décisions sont prises rapidement (environ 50.000 \$). Au bout de six mois, un rapport doit être établi sur le projet de recherche, aboutissant ou non à l'attribution d'une subvention de 0,5 à 1 million de \$. Beaucoup de petites entreprises vivent de ces subventions. C'est de l'argent public destiné à des projets très compétitifs.

La création d'un système du même type en France ne serait pas une mauvaise chose.

Pour les maladies génétiques qui n'ont pas de débouchés industriels, je pense qu'il faut sensibiliser les industriels par de l'aide publique et se tourner vers les associations.

M. Dominique MARANINCHI - Souhaitez-vous que l'Etat intervienne plus pour favoriser le développement de sociétés de biotechnologie, indépendamment de l'aide qu'il apporte à la recherche publique ?

M. David KLATZMANN - Nous avons aussi, en France, le problème des étudiants qui veulent intégrer des organismes de recherche publics, qui, souvent, sont déçus en raison du peu de places et se tournent vers le privé.

Je souhaite, effectivement, qu'il y ait des subventions publiques destinées aux entreprises de biotechnologie et que les universités aient des facilités pour créer des structures de valorisation de la recherche ; par ailleurs les subventions de la recherche au développement pourraient permettre l'installation à l'hôpital d'un centre de manipulation, de production de cellules... Mais je ne suis pas sûr que de telles structures auraient une pleine utilisation.

Il y a un certain immobilisme en France, aussi bien de la recherche que des hôpitaux.

M. Dominique MARANINCHI - L'Etat est-il prêt à développer la recherche précoce ?

M. David KLATZMANN - C'est encore un secteur neuf en France, ce qui explique certains tâtonnements.

M. Claude HURIET - Quand on consulte des financeurs, ils peuvent avoir honnêtement des réserves sur le bien-fondé coût/bénéfices car ces projets font appel à des données qu'ils n'ont pas l'habitude de manier.

M. David KLATZMANN - Par exemple, un de mes amis qui travaille sur la thérapie génique du cancer a déposé un projet auprès d'un grand organisme non public de recherche sur le cancer pour une somme de 300.000 francs, consistant à étudier très pragmatiquement l'amélioration d'une procédure que l'on utilise aujourd'hui chez nos patients. Ce projet n'a pas été financé alors qu'il y a des projets qui ont été financés à hauteur de 1 à 1,5 million de francs et qui n'ont pas d'application directe rapide.

**C. AUDITION DE M. MICHAEL COURTNEY, DIRECTEUR SCIENTIFIQUE DE TRANSGÈNE**

M. Michael COURTNEY - Je suis directeur scientifique et directeur général adjoint de la société Transgène basée à Strasbourg. Depuis quelques années, Transgène a fait un effort très important en matière de thérapie génique en Europe ; en termes d'effectifs, nous sommes la plus importante société travaillant dans ce secteur. Créée en 1980, elle compte 180 personnes dont 120 personnes exclusivement concernées par la thérapie génique, en recherche et développement, dans la production de vecteurs. Nous avons commencé deux essais de recherches cliniques l'an dernier.

Notre but est clairement la thérapie génique et non la thérapie cellulaire. Notre stratégie industrielle est la production de vecteurs comme médicaments pour l'utilisation par transfert in vivo chez le malade ou par transfert ex vivo dans des cellules prélevées chez le malade.

J'articulerai mon propos autour de six axes :

- 1°) La situation de la recherche en France en thérapie génique ;
- 2°) La situation du développement et de la production de vecteurs pour la recherche clinique ;
- 3°) L'organisation de la recherche clinique ;
- 4°) Quelques réflexions sur le système de réglementation des activités ;
- 5°) La situation de l'industrie en France ;
- 6°) Quelques réflexions sur le cadre juridique lié à la thérapie génique.

**1°) La recherche en thérapie génique en France :**

La recherche en thérapie génique en France est probablement la plus avancée en Europe, même si les Anglais s'organisent actuellement et trouvent des financements pour des groupes performants. La France est avancée dans ce secteur surtout parce que notre expertise en virologie est très développée. Nous avons pu développer dès la fin des années 80/90 des vecteurs basés sur des rétrovirus et adénovirus qui sont compétitifs avec ceux développés aux Etats-Unis.

Toutefois, nous sommes très loin des Etats-Unis, avec un écart grandissant lié notamment au développement des biotechnologies aux USA depuis les années 70.

Dans le domaine de la thérapie génique, les liens entre la recherche académique et l'industrie sont essentiels. Transgène a beaucoup de collaborations avec l'INSERM, avec le CNRS, je dirai même que ces liens sont quotidiens.

En conclusion générale sur l'état de la recherche, je pense qu'un problème fondamental vient de ce que nous avons une activité croissante qui se disperse malheureusement en nombreuses équipes de recherche dans le monde académique. Un des points forts des Etats-Unis est l'existence d'équipes avec une masse critique suffisante pour produire une recherche de qualité.

## **2°) Situation du développement de la production de vecteurs pour la recherche clinique**

Dans 5 ou 10 ans, l'utilisation des virus va diminuer de façon très significative, au profit de systèmes plus sophistiqués, non viraux, limitant les problèmes de sûreté. De plus, à l'avenir, nous allons privilégier des systèmes basés sur l'administration in vivo par rapport à l'administration ex vivo. Donc, il y aura moins de vecteurs viraux et davantage de produits injectables, c'est-à-dire moins de problèmes de sûreté et l'utilisation des produits se rapprochant du médicament classique. Ces produits devront être produits dans les conditions de bonnes pratiques de fabrication dans les établissements pharmaceutiques.

Nous avons besoin, pour la recherche clinique française non industrielle, de produire des vecteurs qui doivent à la fois tomber dans les conditions de bonnes pratiques, et dans les conditions de confinement des organismes génétiquement manipulés.

Nous avons évoqué que le récent appel d'offres pourrait inclure la possibilité de financement de création de ce type d'unité. Mais nous n'avons pas encore résolu ce problème.

## **3°) L'organisation de la recherche clinique**

Je suis d'abord impressionné par la qualité et la compétence des équipes de recherche clinique en France.

Les CRTG sont en pleine création, et ce pour définir les centres habilités à poursuivre des essais en thérapie génique. La thérapie cellulaire

s'effectue dans un nombre limité de centres ; on peut prévoir que la thérapie génique ex vivo liée à la thérapie cellulaire sera aussi limitée en termes de nombre de centres, parce que c'est extrêmement lourd à gérer (collecte de cellules, transfert de gènes, amplification des cellules, etc ...).

La thérapie génique in vivo est très différente : il faut une chambre de malade isolée, c'est tout.

C'est beaucoup moins lourd et je pense aussi que dans un avenir relativement proche, beaucoup de centres auront les moyens de faire de l'expérimentation en thérapie génique in vivo.

#### **4°) Réflexions sur le système de réglementation des activités**

L'important, pour l'industrie et pour l'avancement du domaine en général, c'est la création et le fonctionnement efficace de l'intercommission. Ce qui était prévu par le rapport Cano-Fisher, c'est la possibilité de saisir cette intercommission avec un seul document et d'avoir des réponses rapides. La situation actuelle est aigüe et doit être réglée de manière efficace. Il est important de noter que, à mon avis, des vecteurs non viraux, qui ne sont pas des organismes génétiquement manipulés, ne tombent donc pas sous la juridiction de la commission de génie génétique et génie biomoléculaire. Il faut réexaminer cette situation de près.

Un deuxième point concerne la question suivante : quel type d'activité de thérapie génique implique une dissémination volontaire d'organismes génétiquement manipulés dans l'environnement, et par conséquent, est du ressort du comité de génie biomoléculaire ?

Par exemple, l'administration d'un adénovirus recombinant par aérosol constitue clairement une dissémination volontaire mais, à mon avis, l'administration d'un vecteur par injection dans une chambre confinée n'en est pas une (voir document III/5863/93 de la commission du CE).

#### **5°) L'industrie en France**

Il y a peu de thérapie génique et c'est peut-être notre grande faiblesse : il y a Transgène et Gencell de Rhône Poulenc. Cette situation n'est pas étonnante quand on considère que l'industrie biotechnologique en France est un secteur très limité.

#### **6°) Le cadre juridique lié à la thérapie génique**

L'important c'est la définition du vecteur comme médicament. Je pense qu'un consensus commence à se former autour de cette définition tant pour l'ex vivo que pour l'in vivo.

On ne peut pas envisager qu'une préparation de cellules autologues purifiées soit un médicament, mais une cellule immortalisée permet de faire une banque de cellules, et de traiter un grand nombre de malades ; à ce moment-là, on peut tomber dans la définition du médicament.

Les maladies génétiques touchant peu de malades sont un problème. A Transgène nous voulons développer des traitements pour le VIH, le cancer mais aussi les maladies génétiques peu fréquentes. Il est nécessaire de créer un cadre législatif pour les médicaments orphelins comme il en existe déjà aux Etats-Unis et au Japon.

Il y a des questions éthiques, de brevets qui reviennent beaucoup. En terme éthique, je pense que la différence entre la thérapie génique somatique et la thérapie génique de lignée germinale, reste une séparation éthique essentielle. Je signale qu'à l'avenir, la thérapie génique des maladies génétiques, va devoir traiter les enfants précocement, voire avant la naissance d'où des problèmes éthiques.

M. Claude HURIET - Merci beaucoup pour cet exposé très complet.

Je voudrais revenir sur la masse critique des structures de recherches. Selon vous, ces structures sont trop éclatées en France, nuisant ainsi à l'efficacité de la recherche. D'autres intervenants nous ont dit qu'il fallait respecter ces structures qui, pour certaines, pouvaient aboutir à des résultats.

Pouvez-vous définir plus précisément ce concept de masse critique ? Y a-t-il des éléments pour apprécier l'équilibre entre un ou quelques gros pôles et leurs risques et un éclatement ?

M. Michael COURTNEY - La notion "d'identifier" les centres est importante dans ce contexte. Si les petites unités sont exclues, c'est contre productif. La notion de centre en thérapie génique est une bonne notion qu'il faut poursuivre mais c'est plutôt une constatation, car malheureusement je n'ai pas vu d'études détaillées sur la question.

Aux Etats-Unis, l'effort en matière de personnel et d'équipement est bien au-delà de ce que l'on trouve dans nos instituts.

M. Jean-Paul CANO - Vous dites qu'à terme de cinq ans, la nature du véhicule (du vecteur) va changer, pensez-vous que nous nous organisons en France pour faire face à ces évolutions technologiques et être dans la compétition internationale ?

M. Michael COURTNEY - Nos compétences sont pertinentes (en biologie moléculaire, biochimie et immunologie), mais je crains que ce ne soit pas focaliser sur le problème, aussi faudrait-il renforcer l'activité.

M. Jean-Paul CANO - La renforcer ou la réorganiser ?

M. Michael COURTNEY - Nous avons besoin de plus d'activité dans ce domaine, il y a très peu d'équipes de recherche impliquées.

M. Jean-Paul CANO - Vous êtes un des deux rares industriels présents dans ce secteur. Dans dix ou quinze ans, serons-nous des consommateurs de biens de biotechnologie et aussi des producteurs ?

M. Michael COURTNEY - En thérapie cellulaire, nous voyons déjà se dessiner la tendance.

L'avancée américaine dans le domaine des facteurs de croissance des cellules est importante. En thérapie génique, ce n'est pas acquis et il y a plus d'opportunités pour la France et l'Europe d'être compétitifs.

M. Jean-Paul CANO - Une chose m'inquiète : il y a de plus en plus de protocoles en thérapie génique pour le cancer et de moins en moins pour les maladies héréditaires. Ces protocoles représentent plus de 50 % des essais de thérapie génique !

M. Michael COURTNEY - La plupart des essais cliniques, au niveau mondial, ne sont pas des essais industriels et c'est donc le monde scientifique qui oriente la recherche. Dans les maladies génétiques, il y a beaucoup moins d'opportunités de stratégies de thérapie génique et thérapie cellulaire, que dans le domaine du cancer.

Les grands industriels vont certainement se lancer dans le domaine du cancer. En effet, Transgène est le seul industriel à s'intéresser à la myopathie de Duchenne.

Mme Christine-Lise JULOU - Pour les maladies génétiques les problèmes de vecteurs seront certainement résolus par les vecteurs non viraux... Quand nous aurons des vecteurs non viraux, sans problème de réaction immunitaire, cela sera plus facile pour prospecter dans les maladies génétiques. En fait, ces problèmes se retrouvent moins pour le cancer, d'où l'orientation de la recherche dans ce domaine.

M. Dominique MARANINCHI - On assiste en cancérologie, comme dans le Sida, au niveau des attentes sociales, à des investissements industriels et stratégiques à une nouvelle génération de défis. Est-ce que les industriels sont capables de mettre sur le marché de molécules de thérapeutique dont les bénéfices à long terme ne sont pas garantis ?

Aussi bien à la FDA que dans les commissions d'enregistrement en Europe, pour le Sida et le cancer, maladies extrêmement répandues mais orphelines d'avancée thérapeutique, on accepte de prendre le risque légitime de pouvoir faire bénéficier rapidement ce type de patients de possibles avancées. Pour la thérapie génique du cancer, je pense qu'il y a certes des problèmes de marché, mais d'autre part comme pour d'autres molécules, il y aura un pas à pas qui va se faire. C'est l'ensemble de la communauté qui est obligée d'apprendre les nouveaux procédés.

La question est : quels sont les bénéfices que peuvent tirer nos patients de ce type d'avancée ? En matière de maladies génétiques, je dirai que nous avons un devoir de ne pas passer à l'acte.

M. Claude HURIET - Partagez-vous l'analyse du Professeur Cano qui ne pense pas avoir des résultats évaluables au-delà de la phase II en matière de cancérologie ?

M. Jean-Paul CANO - Je pense que jouer l'avenir de la thérapie génique quant à son efficacité, son activité, uniquement sur la cancérologie, c'est peut-être prendre un risque.

M. Claude HURIET - J'ai trouvé sous la plume du président de l'AFM, une critique très virulente des orientations que vous venez vous-même d'évoquer. Les perspectives, préoccupantes pour "l'orgueil national", montrent qu'avec une évolution rapide de la vectorologie, les sciences fondamentales (virologie, immunologie) qui ont permis à la France d'être placée dans les premiers rangs dans la compétition internationale, supports des progrès en matière de vectorologie non virale, pourraient être un facteur de perte de puissance de la France dans ce domaine. Pouvez-vous nous dire quelles sont ces sciences fondamentales et quels sont les risques ?

M. Michael COURTNEY - Le problème n'est pas le manque de compétences en France.

Le premier problème : la biologie moléculaire de l'expression du gène va devenir de plus en plus importante. Pouvoir définir les structures génétiques permettant une expression des gènes de façon efficace dans différents tissus cibles, et permettant ainsi une persistance de cette expression est essentiel dans les maladies génétiques.

Les équipes ne sont pas vraiment focalisées sur ce type de recherche. On peut envisager un détournement, si on veut une stimulation de cette activité autour des différentes équipes qui sont à haut niveau sur l'expression des gènes.

L'autre domaine important, c'est la formulation de l'ADN pour permettre un transfert efficace de ce dernier dans la cellule. Ceci implique

l'encapsulation et la compaction de l'ADN, le ciblage des cellules spécifiques et le transfert de l'ADN intracellulaire vers ce noyau pour l'expression des gènes.

Des compétences multiples sont nécessaires dans ce domaine : comprenant la biologie moléculaire, la biologie cellulaire, la biophysique, la pharmacologie pour l'administration in vivo.

M. Claude HURIET - On voit apparaître dans votre réponse la notion de réseau de compétence.

M. Jean-Paul CANO - En France, nous sommes à un virage et si nous prenions une nouvelle fois du retard, nous serions totalement dépendants de la technologie américaine.

Il faut recentrer sur certains sujets, sur certaines pathologies. Le développement de nouveaux vecteurs est un énorme enjeu.

Mme Marie-Paule SERRE - Je vais revenir sur l'habilitation des centres de recherche où se font des essais de thérapie génique. Vous avez introduit une distinction intéressante entre les protocoles de thérapie ex vivo, et in vivo. La traduction concrète n'est-ce pas dans un cas d'agréer des centres, et dans l'autre cas des protocoles ?

M. Michael COURTNEY - Le nombre, je ne le connais pas. A terme, le nombre de centres va augmenter en thérapie cellulaire in vivo... Les besoins, les conditions sont différents et pour la thérapie génique in vivo c'est certainement beaucoup moins compliqué. De limiter cela à un protocole, je pense que non, car actuellement les chambres des malades doivent être conformes aux confinements des organismes génétiquement modifiés.

M. Richard LERAT - Il a été souligné, lors des diverses auditions, l'importance de la valorisation de la recherche, et notamment le brevet. Quelle est l'approche de Transgène dans ce domaine et les éventuels problèmes ?

M. Michael COURTNEY - L'approche de Transgène, c'est de protéger la propriété intellectuelle et donc de déposer des demandes de brevets correspondant à toute invention sortant de nos laboratoires. Des problèmes particuliers, non, si ce n'est la question pertinente de la brevetabilité de gènes. Cette question a été repoussée en Europe, comme vous le savez.

M. Richard LERAT - Bien que la pratique des offices des brevets soit plutôt ouverte dans ce domaine ?

M. Michael COURTNEY - L'office suit les conventions.

## **IX. AUDITIONS DU MERCREDI 21 JUIN 1995**

### ***A. AUDITION DU PROFESSEUR JEAN-MICHEL ALEXANDRE, PRESIDENT DU COMITE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES AU SEIN DE L'AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT, DIRECTEUR DE L'EVALUATION A L'AGENCE DU MEDICAMENT***

Professeur Jean-Michel ALEXANDRE - Sous ma direction, l'agence s'est impliquée dans ces recherches parce que nous avons estimé que les produits de thérapie génique sont des médicaments.

Au niveau européen, je préside, pour une durée de trois années, le comité des spécialités pharmaceutiques institué au sein de la nouvelle Agence européenne de Londres.

Le statut de la thérapie génique n'a jamais été abordé par ce comité pour deux raisons :

- Le comité des spécialités pharmaceutiques a une action essentiellement dévolue à l'enregistrement des médicaments et aux problèmes de pharmaco-vigilance.

Le comité des spécialités pharmaceutiques peut donner un avis sur tout problème de santé lié au médicament.

Dans la plupart des pays, mes collègues se préoccupent plus des autres aspects du médicament, des points d'enregistrement que de santé. La dimension recherche, investigation clinique, n'entre pas toujours dans le cadre de leurs compétences.

- Pour beaucoup, le problème semble être résolu. La thérapie génique est considérée comme ne pouvant être qu'un médicament.

D'ailleurs, un groupe de travail "biotechnologie-pharmacie" du précédent comité des spécialités pharmaceutiques, dont vous connaissez l'un de ses membres, M. Trouvin, a rédigé une recommandation sur les aspects qualitatifs de ce type particulier de médicament qui est à ranger dans l'arsenal des produits issus des biotechnologies.

Pour M. Sauer, que je représente, les choses sont claires. Ces médicaments seront examinés selon la procédure centralisée avec des AMM communautaires. L'AMM est valable dans tous les pays de la communauté. Le résumé des caractéristiques, la nature du conditionnement et l'étiquetage sont arrêtés, ainsi que le statut de délivrance. Aucune autorité nationale ne pourra intervenir sur ces produits après l'AMM communautaire.

Les problèmes liés à la thérapie cellulaire n'ont jamais été abordés au niveau communautaire et probablement méritent-ils de l'être.

Au plan français et personnel, étant profane dans ce domaine, j'ai essayé d'anticiper les questions que vous pourriez me poser.

Les produits issus de la thérapie génique sont-ils des médicaments ? Oui. Dans le cas contraire, que seraient-ils ? Je me réfère à un excellent travail de MM. Fischer et Cano. Ils écrivent que la thérapie génique est le transfert à des patients d'ADN recombinant contenant au moins un gène utilisé à des fins diagnostiques, thérapeutiques ou comme marqueurs. Dans cette définition, l'ADN (ou ses fragments) est un médicament. Ceci est très proche de la définition de l'article L. 511.

Est-ce un dispositif médical ? Non. S'agit-il d'une greffe ? Non. On a un système de transfert qui peut être soit de l'ADN-nu, soit de l'ADN complexé, soit une cellule génétiquement modifiée -transgénique-, soit un vecteur viral. Il s'agit de produits de thérapie génique qui devraient être considérés comme des médicaments, qu'ils soient préparés à une échelle industrielle ou pour un individu. Ce qui fait un médicament, ce n'est pas la dimension de production. Un produit préparé spécifiquement pour un malade est un médicament. Je fais référence à l'article L. 513.

Il s'agit certes de médicaments particuliers à tout point de vue. Il y a l'aspect "organisme génétiquement modifié" qui confère à ces médicaments des caractéristiques particulières. Il existe en France des commissions spécifiques (génie génétique, génie biomoléculaire) qui traitent des problèmes de confinement et de dissémination.

On se rapproche des radio-pharmaceutiques. Avec ceux-ci, on a des médicaments qui ont une composante particulière posant problème (la radio-activité) et pour lesquels il est nécessaire d'avoir des agréments sur les lieux de production et d'utilisation, avec nécessité de certaines compétences des produits radioactifs, certains équipements et certains lieux pour la production, la préparation et l'administration. Pourtant, ce sont des médicaments.

Le parallèle peut être établi avec les produits de la thérapie génique en ce qui concerne le danger potentiel lié à la dissémination, la possibilité d'agrémenter par des structures indépendantes de celles du médicament.

S'agissant de médicaments, il faut voir dans toute la chaîne de ces produits les différents intervenants :

1) Tout d'abord la recherche : l'objectif, en France, est de ne pas bloquer la recherche, et notamment la recherche académique. Cet objectif est excellent, mais il ne faut pas faire dévier le système en donnant une autre définition.

2) La production : ce ne sont pas les chercheurs qui produisent même s'ils peuvent être impliqués dans des unités de production.

La production ne peut avoir lieu que dans des conditions parfaitement définies correspondant à celles d'un établissement pharmaceutique, avec des règles de bonnes pratiques de fabrication, la mise en place d'un contrôle de qualité.

Permettez-moi d'évoquer certains chercheurs qui, dans un centre INSERM, avaient produit une hormone de croissance d'origine extractive sur le coin d'une paillasse, entre deux expériences. Nous avons eu transmission de la maladie de Creutzfeld-Jacob, associée à des conditions déplorables de production par des gens dont ce n'était pas le métier. Je ne dis pas que si les conditions avaient été drastiquement changées, ce drame n'aurait pas eu lieu mais je voudrais mettre en exergue le fait que dans les mêmes conditions d'environnement technique et scientifique, jamais un produit industriel n'a été impliqué.

3) Les manipulations et préparations : cela ressemble à ce qui peut exister pour les isotopes.

Une difficulté typiquement française porte sur le monopole pharmaceutique. Pour un lieu de production académique, il est obligatoire d'avoir un pharmacien et de placer ainsi toute la structure sous sa responsabilité. On va stériliser (p. 5 manuscrit) toute la recherche. Il faut certes une personne compétente. Cette compétence doit être définie par des spécialistes.

La France a dépassé le cadre des directives. La commission a demandé des comptes aux autorités françaises. Au cours de la discussion qui a conduit au texte communautaire, certains pays ont fait remarquer que le titre universitaire comptait moins que la compétence.

Je voudrais prendre un autre exemple, moins dramatique que celui des hormones de croissance : dans les arrière-cuisines des différents laboratoires, les chercheurs, qu'il ne fallait pas brimer et qui ne l'ont pas été, ont tous fabriqué des anticorps monoclonaux. Ce résultat a été dramatique quand il a fallu les utiliser en tant que médicament. Nous ne connaissions pas les conditions de fabrication. Quand elles ont été connues, les anticorps monoclonaux étaient impropres à une production industrielle. Il a fallu recommencer les essais. Ceci a fait perdre des années.

Dès le départ, il serait souhaitable que, sans brimer la recherche, on définisse des normes, conformes aux normes internationales.

Enfin, il y a l'étape des manipulations, des préparations à partir de cellules et des produits pharmaceutiques ; on se rapproche des radiopharmaceutiques avec un agrément.

4) Les lieux d'administration.

Ces différentes séquences doivent être séparées.

M. Claude HURIET - Je vous remercie.

Vous répondez avec des arguments très forts à certaines questions que je m'étais posées.

Si la thérapie génique est assimilable au médicament, peut-on cependant considérer que la procédure qui s'applique aux médicaments est applicable sans adaptation, en ce qui concerne notamment la recherche ?

En ce qui concerne la thérapie cellulaire, j'hésite encore.

Ne faudrait-il pas distinguer thérapie cellulaire et thérapie génique ?  
Ce qui vaut pour la thérapie génique, vaut-il pour la thérapie cellulaire ?

Que pensez-vous de l'intervention des différentes commissions ?

Professeur Jean-Michel ALEXANDRE - Je connais moins le domaine de la thérapie cellulaire.

Je voudrais évoquer les médicaments utilisés pour les traitements ex-vivo, propres à la thérapie génique et spécifiques à la thérapie cellulaire. On prélève des cellules, que l'on traite et réinjecte. Ceci s'intègre à l'action d'un médicament agissant sur un organisme, une partie vivante de celui-ci. Il ne s'agit pas de mettre en contact, in vitro, un agent pharmacologique ou chimique, avec un autre composant ou une autre substance. Il s'agit d'une partie de l'organisme.

Il y a déjà eu des précédents avec l'interleukine II dans le cancer du rein. Nous avons deux modes d'administration : soit l'utilisation directe de l'interleukine, soit le traitement d'un certain nombre de lymphocytes (Lakcells) et leur réintroduction ceux-ci dans l'organisme. On avait un médicament qui était l'interleukine II et les discussions portaient sur le mode d'administration de ce médicament.

Il y a deux notions :

- en traitant des cellules prélevées de l'organisme, dans certaines conditions, on entre dans la catégorie du médicament. Peut-être faudrait-il le préciser dans la définition pour que ce soit plus clair au niveau communautaire ou mondial ;

- ceci correspond à un mode d'administration : le médicament n'est pas la cellule réinjectée mais le produit utilisé. Dans la thérapie cellulaire, des cellules sont prélevées sous certaines conditions. Des organismes ont vocation à veiller ces prélèvements (EFG).

Ensuite, il faut distinguer le prélèvement de ce qu'on en fait. Ce n'est pas parce que certains structures sont responsables du prélèvement, de la production et de la délivrance d'un certain nombre de cellules que pour autant le produit final doit être conservé dans la même structure.

Il y a quatre cas :

- quand les cellules sont prélevées, sélectionnées, triées sans être modifiées, on n'a pas affaire à un médicament ;

- quand on fait intervenir pour une sélection, un triage des anticorps monoclonaux, la production de ces anticorps monoclonaux doit satisfaire aux caractéristiques de production pharmaceutique, même s'il ne s'agit pas de médicaments. Il s'agit d'un problème de santé publique. Au niveau communautaire, on peut trouver un précédent : ont été considérés comme produits issus des biotechnologies les facteurs VIII préparés à partir du sang, immunopurifiés parce qu'on utilisait un anticorps monoclonal qui pouvait, par ses impuretés, totalement modifier le niveau de sécurité.

Tout ce qui est immuno-purifié par des anticorps monoclonaux est considéré comme de la biotechnologie par la commission. Je ne suis pas sûr que cette interprétation soit bonne. Par contre, les anticorps monoclonaux utilisés comme agent de sélection doivent présenter obligatoirement des critères de qualité qui s'apparentent à ceux du médicament.

Je verrai bien cela dans le cadre des dispositifs médicaux avec nécessité d'adjoindre des agents qui ne sont pas des médicaments.

- Quand on traite une cellule par l'interleukine II, l'interleukine II est un médicament. On a une cellule modifiée avec un agent pharmacologique qui est un médicament, avec une manipulation préalable dans des conditions qui doivent être définies.

- Quand on modifie les cellules génétiquement, on retombe dans la thérapie génique.

Vous m'avez interrogé sur les structures, les procédures : un arrêté du 9 mai a créé une commission de thérapie génique.

Il existait déjà depuis un certain nombre d'années une unité d'études cliniques "loi Huriet", avec un sous-groupe de recherche biomédicale. Dans le cadre de la loi Huriet, les essais sur les produits de thérapie génique sont déclarés dans les conditions habituelles, soumis à examen avec une déclaration

d'intention. Il est possible à tout moment, d'arrêter une étude ou de la suspendre.

Il existe depuis des années un groupe de sécurité virale, mis en place par M. Danguomeau, qui intervient dès que l'on aborde un produit d'origine biologique, aussi bien dans le cadre des essais que dans le cadre des produits soumis à AMM. Ce groupe s'est constitué autour de la biologie et de la biotechnologie. Il est composé d'une dizaine d'experts virologues qui ont été en charge des problèmes de sécurité virale y compris ceux des dispositifs médicaux. L'AFS a constitué son groupe de sécurité virale. Un certain nombre de virologistes font partie des deux groupes.

La nouvelle commission, composée de 15 membres, a pour but de mettre sous le même chapeau et de coordonner les activités relatives à la sécurité virale, à l'investigation clinique et plus tard à l'AMM. Elle a également pour but de préparer les orientations ou les décisions en matière de recherche biomédicale et de donner un avis sur toute question posée par le directeur général de l'Agence. Elle se doit de travailler en coordination avec les autres structures et notamment les commissions de génie génétique et de génie biomoléculaire.

Il avait été envisagé que cette commission puisse servir de base à une intercommission. Cela n'a pas été réalisé. Des ministères s'y sont opposés. Quelle que soit l'issue du débat, il faut établir un lien entre les différentes structures. Tout le monde est d'accord pour avoir une structure d'accueil, de suivi des problèmes. Chacune des commissions pré-existantes garde ses propres attributions.

Pour la thérapie génique et certains produits de la thérapie cellulaire, un groupe informel multidisciplinaire se réunit périodiquement pour élaborer un dossier de demande commun afin de faciliter la tâche des producteurs de produits de la thérapie génique.

L'ensemble des dossiers est examiné au plan des différents risques à la fois par le groupe de sécurité virale et par ce groupe multidisciplinaire.

L'accent doit être mis sur les risques et la nécessité d'un suivi par une tutelle de ces essais. Ceci nous amène à la possibilité voire la nécessité, d'introduire, comme aux USA (IND) ou la Grande-Bretagne (CTX), une véritable autorisation.

Certains pays ont un système déclaratif (quelques pays ont prévu une possibilité de réagir après déclaration et de bloquer le dossier), d'autres un système d'autorisation.

L'autorisation sera introduite dans la réglementation européenne. Nous y réfléchissons.

Une autorisation préalable devra s'imposer pour les médicaments les plus à risque, et notamment ceux de thérapie génique dont les risques sont multiples. Nous avons la possibilité d'évaluer un essai : à tout moment, on peut suspendre ou arrêter un essai. Il vaudrait mieux adresser le message qu'aucune étude clinique ne doit démarrer avant d'avoir reçu l'autorisation. Les risques sont connus de tous : virologiques, les problèmes de mutation, d'oncogénèse, de diffusion dans l'organisme en dehors de l'organe cible.

L'instance mise en place serait une commission de contrôle mais également de conseil.

M. Claude HURIET - La législation actuelle est-elle adaptée ?

Professeur Jean-Michel ALEXANDRE - Je préfère signaler les risques plutôt que de dire que les textes doivent être maintenus ou adoptés. Je n'ai pas de compétence en ce domaine.

L'une des questions est de savoir si la définition du médicament est suffisamment explicite et s'il ne convient pas, au niveau français et communautaire, de préciser quelque part qu'il y a des médicaments destinés à un traitement in vivo et d'autres ex vivo.

Je ne suis pas sûr qu'il faille modifier l'article L. 511 ?

Il conviendrait probablement de modifier l'article L. 511-1 qu'énumère ce que sont les différents médicaments. On pourrait introduire ce qui serait nécessaire en terme de thérapie cellulaire et de thérapie génique ; qu'il s'agisse de produits industriels fabriqués sur une large échelle ou de produits pharmaceutiques, de médicaments préparés pour un seul individu.

Il serait peut-être utile d'examiner l'opportunité d'une autorisation pour procéder à des essais et de permettre à la commission de thérapie génique de les suivre au fur et à mesure. Ceci donnerait une meilleure assise à l'arrêté du 9 mai.

L'enjeu n'est pas de savoir s'il faut un arrêté, un décret ou plus mais s'il faut une telle structure, ce que doit être sa composition et son rôle. Une coordination précise et ordonnancée entre les différentes structures est indispensable.

Qui donnera l'agrément ? A quoi ? Sur ce point, je vous renvoie aux radio-pharmaceutiques.

Il faut réfléchir à une adaptation du texte sur les lieux de production. Je ne suis pas sûr que cela soit possible ni souhaitable. Il existe des règles internationales à respecter.

M. Olivier AMÉDÉE-MANESME - Si la législation française prévoyait que la thérapie génique et la thérapie cellulaire sont des médicaments, ils passeraient sous procédure centralisée européenne. La France serait l'initiatrice d'un mouvement que les autres pays devraient suivre.

Professeur Jean-Michel ALEXANDRE - Les produits de thérapie génique et certains produits de thérapie cellulaire sont des médicaments. Pour la thérapie génique, les produits correspondent à des médicaments issus des biotechnologies. Ce n'est pas le cas d'un certain nombre de produits de thérapie cellulaire. On ne peut pas modifier, au niveau national, la définition du médicament. Peut-être pourrait-on donner une interprétation ?

Aux Pays-Bas, en Allemagne, en Grande-Bretagne, ces produits sont examinés selon la filière du médicament. La question n'a pas été abordée. A tort ou à raison, elle a été tranchée d'emblée.

Mme Marie-Paule SERRE - Est-il possible d'introduire en France une autorisation d'essais cliniques pour certains types de produits uniquement ou cela ne devrait-il pas s'inscrire dans un cadre plus général.

N'y a-t-il pas un risque de discrimination entre certains produits ?

Professeur Jean-Michel ALEXANDRE - Cela m'est égal. Il faudra du temps et des moyens pour mettre en place ce système. Il faut une préparation du dispositif pour qu'il soit efficace et souple.

Il ne doit pas être un obstacle, une perte de temps.

Il y a là un problème de sécurité sanitaire. Ces produits sont à haut risque. Très souvent, il y a des chercheurs à la clef. On a quelquefois du mal à être juge et partie prenante. Certaines situations sont et peuvent être préoccupantes. Si les intéressés ont en face d'eux des interlocuteurs compétents, d'approche multidisciplinaire, animés par la volonté de construire dans de bonnes conditions et non de détruire, ils réagiront de manière positive.

***B. AUDITION DE M. FRANCOIS GROS, SECRETAIRE PERPETUEL DE L'ACADEMIE DES SCIENCES***

M. François GROS - L'Académie des sciences avait produit, en octobre 1993, un rapport sur les techniques de transgénèse en agriculture, portant notamment sur la production d'animaux et de plantes transgéniques.

La décision avait été prise de consacrer un rapport particulier à l'application des thérapies géniques. En décembre 1994, M. Philippe Douste-Blazy nous a demandé de lui faire part de nos réflexions et conseils sur les modalités et les difficultés de développement de la thérapie génique, de ses

conséquences socio-culturelles et des problèmes déontologiques et éthiques qu'elle est susceptible de soulever.

Si M. Douste-Blazy s'était adressé à l'Académie des sciences, le ministre de la recherche avait adressé une demande assez proche à l'Académie de médecine.

Le groupe de travail sur la thérapie génique placé sous ma responsabilité comprenait 13 membres, dont Mme Briand et le Professeur Jean Dausset.

Nous avons décidé de procéder à un état des lieux, de faire un bilan des progrès réalisés et d'examiner aussi les freins de caractère conceptuel. Nous avons ensuite abordé le problème de la formation des médecins, des biologistes et des pharmacologues.

Nous nous sommes enfin intéressés aux relations entre les entreprises industrielles et le monde académique, à la coordination entre les commissions.

Nous n'avons pas éludé les problèmes de société et d'éthique.

#### **I - L'état des lieux :**

Les Etats-Unis ont pris une longueur d'avance sur nous. A l'heure actuelle, 105 protocoles ont reçu l'aval du Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) : ils portent, pour 25 d'entre eux sur des interventions de type traçage, et pour les 80 autres, sur des interventions comportant des essais cliniques.

93 protocoles ont été approuvés par le National Institute of Health (NIH).

Les autorités américaines ont vu que des firmes s'adressaient au RAC sans passer par le NIH. Un débat a donc lieu actuellement sur la qualité des essais approuvés par le RAC.

Vous trouverez dans le rapport de l'Académie des sciences un tableau exhaustif de tous les projets en cours.

En France, certains projets sont déjà au stade clinique. D'autres sont dans une phase expérimentale. Certains n'ont pas encore reçu d'accord (en tout une douzaine de protocoles ont été autorisés).

Les expériences de transgénèse chez l'animal ont donné des résultats spectaculaires. Il faut toutefois tenir compte de certaines difficultés, liées notamment aux vecteurs.

L'approche la plus fréquente passe par les vecteurs viraux. Les intégrations de gènes transférés grâce à des vecteurs rétroviraux sont faites au hasard. L'Académie des sciences a insisté pour dire que cette technique présuppose une connaissance et une maîtrise de la production des cellules souches. Nous avons souligné les difficultés liées aux incertitudes quant aux sites d'insertion du gène et les risques d'activer des séquences oncogènes, encore que ces risques soient considérés comme extrêmement faibles.

Le recours aux adénovirus est a priori plus simple puisqu'il met en oeuvre un transfert direct à un organisme entier en procédant par injection ou instillation. L'adénovirus peut transporter un gène réparateur directement. Cependant, il a le défaut d'entraîner des réactions immunitaires de rejet et on ne présume pas toujours du territoire dans lequel il se propage. Il y a un risque (encore que faible) d'atteinte du niveau germinale. De plus, la durée d'expression est réduite.

Les travaux en cours qui portent sur la "région 3" du génome du virus sont intéressants. Des résultats ont également été obtenus sur la région "4" avec l'appui de l'Association française de lutte contre les myopathies AFM. Ces travaux devraient permettre de réduire, de façon très sensible, les phénomènes de rejet immunitaire souvent constatés après administration d'Adénovirus recombinants.

Nous avons évoqué le problème de la régulation génétique des gènes sur les cellules C34D, cellules souches de la lignée médullaire. D'après les experts, on ne maîtrise pas encore le problème de la régulation physiologique des gènes qui sont transférés à l'aide de vecteurs rétroviraux au sein de ces cellules dont la modification génétique pourrait cependant être d'un très grand intérêt. Il est difficile de privilégier une voie d'approche plutôt qu'une autre pour atteindre l'efficacité thérapeutique. Il faut donc encourager les approches multiples et en particulier mener de front des études de biologie cellulaire sur les cellules souches avec des études de génétique moléculaire.

## **II - La formation des biologistes et des cliniciens :**

Cette partie du rapport doit beaucoup au Professeur Jean Dausset.

L'idéal serait de parvenir à une formation d'interne des hôpitaux ayant suivi à la fois le cursus de génétique pratique en faculté de médecine et le cursus de génétique théorique en faculté des sciences.

Depuis cette année, un enseignement de génétique humaine est ajouté lors de la première année de 2<sup>e</sup> cycle. Au niveau du 3<sup>e</sup> cycle, il n'existe en France qu'un seul DEA cohabilité par les facultés de sciences de Paris X et VII et des facultés de médecine de Paris V et XII. Ceci est insuffisant.

Depuis deux ans, il existe un diplôme interuniversitaire de génétique médicale qui tente d'intégrer formation médicale et fondamentale.

Nous insistons enfin sur la nécessité d'une formation pharmacologique. Le développement des nouvelles biopharmacies devrait être accompagné d'une formation spécialisée en amont de la clinique. Dans les universités de pharmacie, ce point a été insuffisamment pris en compte, notamment dans l'optique des thérapies géniques.

### **III - Les relations avec l'industrie :**

Il est nécessaire de faire intervenir très tôt le monde industriel. La démarche de la thérapie génique implique la production de vecteurs et de recombinants. Ceci peut être accompli dans les laboratoires de recherche, mais ce n'est pas toujours le cas et on peut même se demander si c'est déontologiquement acceptable.

Pour autant, une dichotomie géographique et d'objectifs entre recherche et industrie n'est pas souhaitable. Le monde de la recherche et le monde industriel doivent se rapprocher. Toutefois, il ne faudrait pas que l'aspect commercial puisse guider les choix thérapeutiques.

Les industriels sont assez au fait des problèmes posés par la mise en application de thérapies géniques à l'échelle industrielle : les perspectives d'espoirs de profits sont aléatoires. Dans son rapport, M. Cano fixe un horizon pour les applications industrielles, autour de 2005. L'intervention précoce de l'industrie dans le déroulement du processus incite donc à prévoir :

- une participation des industriels à l'activité des structures mises en place par la puissance publique ;
- la création d'un dispositif de financement ouvert à l'Etat, aux associations caritatives, voire aux particuliers.

Il faut avoir une structure qui puisse apporter une aide financière quand le monde industriel ne se considère pas impliqué.

Sanofi et Lafarge Copée ont abandonné leur activité biotechnologique car ils estimaient que ce secteur n'était pas porteur.

En revanche, Rhône Poulenc qui possède une installation répondant aux bonnes pratiques de laboratoire, a la volonté de poursuivre dans ce secteur.

Il existe aux USA des petites sociétés, notamment des sociétés de service, qui ont été très utiles. Elles sont peu fréquentes en France. Transgène est un exemple qu'il faut saluer.

L'AFM a déjà apporté un concours important et dialogue avec le ministère pour voir comment il est possible de mettre en commun des efforts sans que le monde industriel soit absent.

#### **IV - Les brevets :**

La brevetabilité dans le domaine de la thérapie génique peut difficilement être éludée dès lors que, comme le font certains experts, on assimile le gène transféré à un médicament.

L'absence de brevets peut être, pour certains, un frein à la connaissance. Les propositions de directives tenaient compte des prises de position des uns et des autres sur la non brevetabilité des gènes nus, les fragments de gènes non indentifiés, les gènes isolés non modifiés. Le Parlement européen s'est opposé à ce que l'on considère le gène une fois isolé du corps humain comme une molécule chimique potentiellement brevetable.

L'Académie des sciences a marqué son opposition à la brevetabilité de séquences brutes ou partiellement identifiées. Elle a exprimé sa préférence pour les situations dans lesquelles le gène est non seulement bien caractérisé mais où son utilité, au moins potentielle, peut être établie sur des fondements expérimentaux solides.

#### **V - La consultation des instances légales d'agrément :**

L'Académie des sciences croit à la nécessité d'une intercommission chargée de fédérer les compétences et de garantir la sécurité sanitaire, sans que cette intercommission se substitue aux commissions existantes.

L'obligation nécessaire de saisir les CCPPRB peut soulever des difficultés dès lors qu'il s'agit d'essais d'une haute technicité. Un CCPPRB particulier, ou plusieurs mais en petit nombre, à niveau inter-régional, pourraient répondre à une demande s'appuyant sur des techniques de pointe.

M. Claude HURIET - En peu de temps, les esprits se sont mobilisés sur ce thème. Le Sénat n'est pas à la traîne.

L'Académie des sciences s'est-elle intéressée à la politique de recherche en matière de thérapie génique, aux conditions du développement de la recherche ?

Avez-vous une opinion sur la mise en oeuvre du financement ?

M. François GROS - L'Académie des sciences considère que la politique de recherche en thérapie génique et plus généralement dans le cadre de l'application de la génétique à la médecine est un thème important. Elle a déploré que l'on aille un peu vite dans le « discours », tenu par les médias, qu'il soit monolithique dans un sens trop positif. On a trop laissé dire que la thérapie génique était la clef des problèmes médicaux. Il faudrait faire en sorte qu'une information plus transparente et plus objective soit donnée.

Ayant eu à examiner un grand nombre de demandes d'autorisations (par exemple, au niveau de l'AFM), nous nous sommes félicités de la qualité des équipes, mais il y a un risque d'hyper spécialisation. Certains craignent de voir se compartimenter la recherche entre les mains des experts. La mise en oeuvre de la thérapie génique ne peut être laissée à la seule initiative des « spécialistes », car elle nécessite des concours multiples à divers niveaux de la biologie fondamentale, de la recherche clinique de la médecine et même de l'ingénierie. D'une certaine façon, le public (peut-être représenté par les Associations de malades) devrait pouvoir aussi dire son mot ...

Traditionnellement, à la suite des rapports qu'elle édite, soit à la demande du Gouvernement, soit après auto-saisine, l'Académie des sciences opère un suivi de dossiers. Elle sera attentive à l'évolution de la thérapie génique.

S'agissant du financement du développement de la recherche et des associations caritatives, nous souhaitons que l'on réfléchisse pour savoir où et qui va porter l'opération au niveau moral, financier et économique. L'éthique doit demeurer une préoccupation permanente.

M. Jean-Paul CANO - Quel est votre point de vue sur le contrôle de la qualité des produits ?

M. François GROS - Il y a tout avantage à se rapprocher de la notion de médicament. L'Agence du médicament est une structure bien « rôdée » pour s'occuper de pharmacologie, de contrôle et de galénique. Il serait préférable d'éviter de démultiplier les structures.

**C. AUDITION DE M. PIERRE TAMBOURIN, DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT SCIENCES DE LA VIE DU CNRS**

M. Pierre TAMBOURIN - Votre travail est important puisqu'il permettra de mieux encadrer ce qui se passe actuellement, éventuellement par un dispositif légal, et il démontre l'intérêt du Sénat à ce secteur et ses implications futures que je considère comme prometteuses.

Dans le domaine de la thérapie génique, il y a trois niveaux de problèmes :

- celui de la recherche la plus fondamentale qui débouche sur d'éventuelles perspectives de traitement ;

- de la recherche clinique telle qu'elle doit se pratiquer, au plus près de cette recherche fondamentale, c'est-à-dire l'essai d'un certain nombre d'hypothèses, sur le malade. Cela impose une révision des conditions d'exercice de ces pratiques ;

- du transfert au malade à travers l'industrie pharmaceutique de ces approches.

On pouvait imaginer que l'INSERM ou le monde hospitalo-universitaire seraient plus en première ligne que le CNRS. Or, la thérapie génique s'est développée plutôt dans le cadre de la recherche fondamentale.

A l'origine des travaux les plus performants au plan mondial, on retrouve des laboratoires qui sont associés au CNRS. Nous jouons un rôle très privilégié à travers quatre ou cinq laboratoires éminents du CNRS.

Nous nous posons des questions en rapport avec notre champ de responsabilité qui est le domaine de la recherche la plus fondamentale en souhaitant que ces recherches se développent le mieux possible. Cela pose des problèmes en terme d'hommes, de budgets, que je ne détaillerai pas, mais aussi dans l'organisation de notre travail. Un nouveau partenariat se développe avec des partenaires avec lesquels nous travaillions auparavant d'une autre manière. Nous avons, par exemple, créé des unités mixtes de recherche avec l'industrie. Pour permettre à ce champ de recherche de déboucher le plus vite possible sur une application médicale, dans l'intérêt du malade, il nous est apparu nécessaire de nous allier avec celui qui, probablement, au bout de la démarche, prendra la responsabilité des essais thérapeutiques et commercialisera la découverte.

Pour développer notre patrimoine national, nous travaillons avec des partenaires industriels qui connaissent souvent mieux que nous la couverture par les brevets de certains matériels biologiques. Le dialogue est souvent fructueux car les deux cultures s'interfécondent. Cela évite à des laboratoires du CNRS de faire des recherches tout à fait passionnantes et de premier ordre mais par ailleurs couvertes, dès le départ, par des brevets déjà pris.

Après cette audition, je participerai à une rencontre organisée par le CNRS avec B. Barataud et P. Lazar pour discuter de l'intérêt de faire travailler ensemble des grandes associations caritatives reconnues d'utilité publique et les organismes publics de recherche, dans une vision intelligente d'un partenariat fort. Le débat sera intéressant.

Nous avons d'excellentes relations avec l'AFM et son président, B. Barataud. Il est l'un de nos partenaires privilégiés et nous n'avons jamais de

difficultés à entreprendre avec lui une véritable collaboration. Nous venons de créer au CNRS une unité de recherche garantie pendant quatre ans, associée au CNRS, dépendant de l'AFM. L'unité est dirigée par l'un des meilleurs chercheurs dans le domaine de la génétique, M. Jean Weissenbach.

Si on parle de thérapie génique, il faut définir : quels sont les gènes transférés. Cela pose le problème de leur isolement.

- Définir le type de vecteurs biologique ou physico-chimique utilisés pour transférer ces gènes dans des cibles particulières.

- Définir les modalités d'utilisation de ce que l'on fait, c'est-à-dire soit :

- par l'utilisation directe de l'ADN, comme un médicament, avec toutes les conséquences positives et négatives qu'il faut étudier, d'où l'importance de mener en parallèle des études au plus près du malade ;

- par l'utilisation indirecte de l'ADN, par la thérapie cellulaire, c'est-à-dire de « pré-transformer » une cellule pour ensuite lui faire produire la substance ou corriger un défaut.

Le CNRS est impliqué au niveau de la caractérisation des gènes, celle de nouveaux vecteurs ou agents biologiques capables de transférer ces gènes dans des conditions correctes et sans risques pour le malade. Je n'oublierai pas de mentionner qu'il y a des laboratoires de physique, voire de chimie, du CNRS, peu connus, qui jouent un rôle important dans ces études.

Ils travaillent, par exemple, dans le cadre du programme Bioavenir pour définir des conditions d'empaquetage chimique ou physico-chimique de l'ADN, permettant de cibler certaines cellules.

Il y a enfin le domaine de l'utilisation pratique de ces agents. Nous nous reposons sur le partenaire industriel qui aura la responsabilité de suivre les essais. Nous servons alors souvent d'expert, de conseil auprès des industriels pour essayer d'imaginer les difficultés que l'essai risque de soulever.

M. Claude HURIET - Cette ouverture du CNRS à des partenaires industriels s'est-elle faite avec la thérapie génique ou est-elle habituelle ?

M. Francis GALIBERT - La qualité des recherches est reconnue dans le domaine de la vectorologie. Dans un gène, il y a deux parties : celle qui code pour une protéine d'intérêt mais également tous les éléments de régulation de ce gène qui sont indispensables pour que le vecteur ayant porté le gène à l'endroit désiré, celui-ci s'exprime correctement. C'est un autre domaine qui fait appel à toutes les recherches à caractère fondamental que le CNRS développe.

Dans un certain nombre de domaines qui n'ont rien à voir avec la thérapie génique, le CNRS a des laboratoires mixtes avec l'industrie.

M. Claude HURIET - Avez-vous établi des liens directs entre le CNRS, les équipes de recherche fondamentale et l'industrie ?

M. Pierre TAMBOURIN - Oui.

M. Claude HURIET - Cela signifie que les relations entre la recherche fondamentale et la recherche clinique s'établissent exclusivement à travers les équipes de recherche clinique qui sont branchées sur l'industrie ?

M. Pierre TAMBOURIN - Les relations s'établissent sous la forme d'un tripole : CNRS, hôpital, industrie... Notre métier n'est pas de détenir des brevets, de les valoriser ou de les entretenir. Dans ce domaine, notre philosophie est différente de celle de l'INSERM. Cet organisme au sein duquel j'ai fait toute ma carrière et que je ne critique pas, gère son portefeuille de brevets. Nous nous reposons beaucoup plus sur la compétence des industriels. Peut-être parce que nous sommes un institut de recherche fondamentale plus en amont que ne l'est l'INSERM, dont la vocation est plus finalisée.

Ce partenariat avec l'industrie n'est pas récent mais il s'est développé en matière de thérapie génique à partir d'équipes très fondamentales. Avec l'industrie, nous avons fait des unités mixtes, c'est-à-dire que chacun des partenaires se sent propriétaire. Il y a des chercheurs de part et d'autre. Ceci n'a de sens qu'avec des industries qui ont une taille suffisante, leur permettant d'investir à moyen terme.

Nous montons des partenariats d'une autre nature avec les PME-PMI.

Qu'en est-il du partenaire clinique ? Les deux unités que je pourrais citer aujourd'hui sont installées sur un site hospitalier :

- l'UMR dirigée par Michel Péricaudet au sein de l'Institut Gustave Roussy ;

- celle dirigée par J. Mallet, unité mixte avec Rhône-Poulenc, se déplacera prochainement sur le site hospitalier de la Pitié-Salpêtrière où, par ailleurs, l'AFM développe un institut de thérapie génique sur le muscle et où les compétences en matière de cerveau sont très importantes. M. Jacques Mallet travaille dans le domaine de la thérapie génique liée au vieillissement du système nerveux central (maladie d'Alzheimer).

Nous avons donc la préoccupation constante d'insérer ces unités en site hospitalier.

M. Claude HURIET - La France a-t-elle les moyens d'attendre que se décantent naturellement les axes forts d'application, ou faut-il envisager de définir une politique cohérente en matière de recherche et de développement ?

En d'autres termes, pour ne pas perdre notre place, faut-il prendre le risque d'un éparpillement, quitte à définir plus tard les points forts sur lesquels l'essentiel des moyens devront être concentrés ?

M. Pierre TAMBOURIN - Notre secteur souffre de l'organisation même de la recherche dans les sciences du vivant. Avoir, en France, dans ce domaine, plus de dix partenaires publics, quelques partenaires privés est une richesse qu'il ne faut pas dédaigner. C'est parfois aussi un handicap quand la coordination fait défaut.

Ayant pris conscience de cela, les ministères de l'enseignement supérieur et de la recherche, de la santé, ont décidé une action en profondeur. Ils ont organisé une action avec des partenaires privés comme les associations, la Ligue, l'AFM (en ignorant d'ailleurs les organismes), le partenaire hospitalier et la recherche publique. Des sites ont été définis où pourraient se développer à la fois une pratique de recherche pré-clinique, une recherche et une pratique cliniques.

Il faut se garder de trop organiser pour ne pas enfermer la recherche dans des conceptions que nous avons aujourd'hui, laisser le foisonnement se développer, mais veiller à ce que les efforts, les modalités d'intervention soient coordonnés.

Le CNRS a des problèmes budgétaires dramatiques. Mais, dans le domaine des sciences de la vie, près de deux milliards de francs sont collectés chaque année par les associations caritatives. Si cet argent était largement disponible, au lieu d'être parfois utilisé dans des conditions et à des fins contestables, si l'on dissociait clairement ceux qui collectent et ceux qui distribuent -ce qui est de la responsabilité du législateur- tout en respectant l'esprit de la loi sur les associations de 1901, nos problèmes financiers seraient grandement résolus.

M. Claude HURIET - La commission des affaires sociales est extrêmement sensible à vos propos. Mon collègue, Jean Chérioux, fera part de ses conclusions sur le financement des associations à la commission.

Vous souhaitez une meilleure coordination des programmes de recherche.

Faut-il définir une politique de recherche ? Je ne voudrais pas oublier dans notre réflexion l'aspect des maladies orphelines. A travers les financements caritatifs, on voit bien les conflits sur l'utilisation des moyens, dans des domaines où les pathologies sont nombreuses.

M. Pierre TAMBOURIN - Il faudrait mieux définir une politique nationale en matière de génome. Elle est indispensable, le plus vite possible. Dans le cas contraire, on risque de voir s'éparpiller des efforts venant de partenaires divers, tous bien intentionnés mais ne détenant chacun qu'une parcelle de la solution.

Pour les thérapeutiques orphelines, il y a une action à conduire. Aux USA, une politique vis-à-vis des industriels de l'industrie pharmaceutique leur permet d'intervenir plus facilement dans ce domaine. Elle n'existe pas en France. Bien entendu, l'INSERM et le CNRS se préoccupent de ces maladies, mais sans avoir la possibilité d'un véritable partenariat avec l'industrie pharmaceutique qui réfléchit longuement avant de s'engager dans un secteur aux débouchés incertains.

## **X. AUDITIONS DU MERCREDI 5 JUILLET 1995**

### ***A. AUDITION DE M. DIDIER TABUTEAU, DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'AGENCE DU MÉDICAMENT***

M. Didier TABUTEAU - A titre préliminaire, je dirai que je suis praticien, non scientifique, ce qui tempérera mes propos. Praticien parce que l'Agence s'est trouvée à naviguer à travers une réglementation foisonnante et éparse (dispositions bioéthique, législation du médicament, règlement du 22 juillet 1993, loi Huriet...).

Deuxième élément, au point de vue du service public, l'Agence n'est concernée que par l'évaluation et le contrôle des réactifs en laboratoire et des médicaments. Mais elle s'intègre directement dans la construction européenne d'une législation du médicament.

Personnellement, j'ai beaucoup évolué depuis le début de la réflexion du groupe de travail.

La première question qui nous a paru se poser est celle de la ligne de partage dans ce domaine. Depuis un an et demi cette frontière et la définition des différentes thérapeutiques, celle des modes de fabrication... ont beaucoup changé.

La conclusion à laquelle nous sommes arrivés, c'est que, contrairement à ce que nous avons initialement pensé, la ligne de partage la plus opérante aujourd'hui, c'est, d'une part, la thérapie génique et, d'autre part, la thérapie cellulaire non génique. Etant entendu qu'il peut y avoir de la

thérapie cellulaire qui se rattache complètement, pour des raisons scientifiques et juridique, au dispositif de la thérapie génique.

Pour la thérapie génique, si on considère la définition non parfaite que nous avons élaborée avec le Professeur Alexandre et J.P. Cano, il s'agit d'un transfert d'ADN contenant au moins un gène à visée thérapeutique ou préventive. On retombe dans un certain nombre de cas existants et connus. En effet, si l'on prend l'article L. 511 du code de la santé publique -en tant que juriste et utilisateur, je n'ai pas de doute sur le fait que les thérapies géniques dans leur ensemble répondent à la définition du médicament.

C'est un médicament puisque c'est un produit, une substance présentant des propriétés préventives, diagnostiques ou curatives, administré à l'homme (art. L. 511, qui reprend une définition européenne).

Deuxième élément de simplification juridique, c'est le règlement de 1993, puisque tout médicament issu des procédés biotechnologiques de l'ADN (annexe A) est considéré comme relevant des procédures applicables au médicament au sens européen.

Quand on reprend les différentes catégories de modes envisageables ou réalisables de thérapie génique, on retombe dans le médicament au terme de la définition européenne. Je n'ai pas l'impression pour ce qui concerne le statut de la thérapie génique qu'il y ait un vrai problème juridique.

Par contre, peut-être faudrait-il compléter l'article L. 511-1 du code de la santé publique pour s'assurer que dans un certain nombre de cas, on n'échappe pas à ces catégories. Mais il ne faudrait pas avoir l'impression de faire échapper ces produits au statut de spécialités pharmaceutiques. Une précision serait de bonne augure.

A partir de ce cadre juridique, auquel on peut songer, il y a quelques remarques à faire.

La première, c'est que cette définition ne comporte aucun élément concernant le mode d'administration à l'homme. Je pense que c'est un point important. La seule condition, c'est d'être administré à l'homme. Mais être administré *in vivo* ou *ex vivo* ne figure pas dans la définition. Or je suis intimement persuadé que le médicament sera à terme de plus en plus administré *ex vivo* et les garanties doivent être aussi grandes pour l'administration sur l'homme « dans son ensemble » que pour les parties de l'homme qui vont lui revenir.

Le deuxième point : l'origine du produit d'origine humaine ne modifie rien quant au raisonnement que l'on peut faire sur ces thérapies. Pour les produits sanguins ou les vaccins par exemple, on est déjà sur des matières

d'origine humaine, voire si on reprend l'article L. 513 du code de la santé publique, sur des préparations autologues.

Le troisième élément qui a été aussi un grand débat dans notre groupe : est-ce un processus industriel ou non ? Je rappelle que la notion d'industrialisation est extérieure au médicament ; elle ne vaut que pour les spécialités pharmaceutiques.

Le statut du médicament peut donc s'appliquer très largement, sachant que dans la totalité de thérapie génique envisageable aujourd'hui il y a un matériau de départ qui sort de la banque et qui sera, par son mode de préparation, assimilable à un produit issu d'un processus industriel. C'est pourquoi, je disais que la notion de spécialités pharmaceutiques pouvait peut-être répondre à la thérapie génique dès lors qu'il y aurait dans les préparations de la chaîne, en amont, des produits sous forme d'ampoules par exemple, en tout cas identifiables au sens pharmaceutique du terme.

Je pense qu'il faut un dispositif juridique, administratif qui assure une fonction d'évaluation, une fonction d'inspection et une fonction de contrôle. J'en suis personnellement persuadé.

Tout raisonnement dans ce domaine doit retenir cette trilogie afin que s'opère une évaluation du produit, l'inspection des lieux, une capacité de contrôle plus ou moins difficile. A ce titre, l'Agence française du Médicament souhaite développer un pôle de contrôle à échéance de deux ans.

Enfin, il y a une préoccupation majeure de sécurité sanitaire et une préoccupation, un enjeu de développement industriel en Europe.

Et ce n'est pas parce que l'autorisation sera européenne que tous les pays seront sur le même niveau en termes d'enjeux thérapeutiques. Il est évident, au-delà de la qualité des recherches et des industriels, que la qualité de l'évaluation et de contrôle de telle agence nationale sera primordiale pour le succès d'un pays dans cette compétition.

C'est un enjeu majeur pour nous d'être une agence « référence » pour l'agence européenne sur le contrôle de la thérapie génique et d'avoir une compétence d'expertise pour participer à l'évaluation que l'Agence européenne conduit.

J'en viens maintenant aux différents aspects juridiques. Il y a trois sujets : les essais cliniques, les AMM (autorisations de mise sur le marché), les ATU (autorisations temporaires d'utilisation).

a) Les essais cliniques : nous étions dans une situation inadaptée faute d'un dispositif complet. Le rapport Cano/Fisher avait bien décrit les

différentes procédures qui devaient être suivies et notamment avait souligné la multiplicité des instances qui devaient se prononcer sur des essais.

Pourquoi revenir sur la loi de 1992 ? Parce que tous les essais de thérapie génique ont été soumis à ces commissions, alors que je ne suis pas sûr aujourd'hui que le droit l'imposait, mais c'était nécessaire en terme de garanties et de sécurité. Un décret devrait être pris pour l'application de la loi de 1992, unifiant ainsi le système et permettant la mise en oeuvre d'une autorisation d'essai délivrée par l'Agence française du Médicament et qui comprendrait au préalable les avis des différentes commissions, réglementairement requis.

Nous aurions donc un dispositif d'autorisation de l'essai (dérogation au droit général) qui se justifie pour des raisons de sécurité et qui permettrait d'aboutir à un guichet unique. Cela permettrait également de concilier efficacité administrative et sécurité.

b) Les ATU : la procédure est la même. Puisque le droit européen ne dit mot, le projet de décret prévoit une procédure nationale d'ATU avec les mêmes garanties que les essais cliniques.

c) Les AMM : le règlement de juillet 1993 tranche explicitement la question. Ce sera l'Agence européenne qui évaluera le produit et ce sera le commissaire qui délivrera l'AMM pour les quinze membres de l'Union.

La procédure de garantie doit être apportée par l'intermédiaire de la procédure prévue par la réglementation de 1993, il n'y a pas d'éléments de législation nationale qui interviennent dans ce domaine.

Il me semble donc que le dispositif est en voie de cohésion législative et réglementaire sur le thérapie génique.

Restent quelques problèmes qui ne sont pas explicitement tranchés et qui relèvent, me semble-t-il, de la loi :

- premièrement, si on fait la chaîne de thérapie génique, c'est le statut des banques : comment vont-elles fonctionner ? Une proposition qui peut être faite et qui est cohérente avec le statut de médicament de ces thérapies, c'est qu'elles aient le statut pharmaceutique. Statut très exigeant en terme de normes de qualité mais c'est une garantie de sécurité. Peut-être faudrait-il envisager que ces établissements aient, en complément, un agrément pour la thérapie génique ;

- le deuxième problème qui ne se pose que pour le traitement cellulaire avec des produits issus de la thérapie génique : quel doit être le statut des lieux de traitement des cellules ? Doivent-ils avoir un statut spécifique ? Je pense qu'il faut un statut, mais je ne vois pas ce qui justifierait un statut

pharmaceutique. Il n'y a pas nécessité de statut pharmaceutique, par contre il faut une autorisation spécifique adaptée à ce mode de traitement.

Il y a deux grandes options : une autorisation par protocole, ou une autorisation liée au niveau en fonction de la difficulté. Entre les deux formules, je préfère une autorisation par niveau d'agrément mais les avis ne sont pas unanimes.

Que va-t-il se passer dans les AMM européennes ? Je n'ai pas la réponse et pourtant c'est une question tout à fait redoutable puisque normalement c'est l'AMM qui fixe les conditions et les lieux dans lesquels sont préparés et éventuellement utilisés les produits. Selon la directive européenne, retranscrite en droit national en 1994, l'AMM dispose d'une maîtrise de toute la chaîne d'utilisation du produit. Aujourd'hui, je ne sais pas jusqu'où ira l'AMM européenne.

Sur la thérapie cellulaire non génique, quelques mots si vous le permettez. Nous sommes arrivés à une distinction entre la thérapie cellulaire « autologue » du donneur pour lui-même, les deux types de thérapie cellulaire allogénique (un donneur pour un receveur distinct, ou n donneurs pour n receveurs) et des perspectives de thérapie xénogénique.

- Pour l'allogénique, comme le xénogénique, on est de plus en plus convaincu que ces produits seront préparés à l'avance et rentreront dans le médicament. Cette partie de la thérapie cellulaire qui est à très long terme, nous dit-on, rentrera assez naturellement dans un processus de fabrication industrielle.

- Pour la thérapie autologue, qui ne correspond pas à la nature du médicament car ce qui est en cause ce n'est pas la nature d'un produit fini, mais plutôt un procédé de fabrication que l'on va appliquer à différents individus.

Le médicament n'entre pas dans ce cadre exactement. Il faut distinguer deux processus :

- pour les thérapies cellulaires allogéniques d'un donneur pour un receveur, la question est extrêmement difficile car nous sommes à la limite de la greffe, à la définition d'un médicament pour une personne. Ce qui me semble le plus se rapprocher de cette formule, c'est le L. 513 du code de la santé publique, avec la préparation pour un individu d'une substance donnée. Mais je ne sais pas si cette analogie vaut raison et rentrer dans le même processus ou si l'on doit être plus en étant favorable à l'autorisation de procédé lui-même ;

- en matière de thérapie cellulaire autologue, c'est le procédé de thérapeutique utilisé avec ses différentes phases qui doivent faire l'objet

d'attention. Je ne pense pas que le produit final caractérise complètement la chaîne et ses maillons. Par contre, ce pourquoi je n'ai aucun doute c'est que les produits intermédiaires de cette chaîne devraient avoir le statut de médicament puisqu'ils en ont bien les fonctions. Il faut une évaluation de ces produits intermédiaires parce qu'ils jouent un rôle essentiel dans la chaîne.

Dernier point de cette réflexion, dans la chaîne, en ce qui concerne les centres de prélèvement et de réinjection du produit, je pense qu'ils relèvent des centres de prélèvement au titre des greffes, des produits sanguins... Sur les lieux de traitement de cellules, je pense que le raisonnement se rapproche de celui sur la thérapie génique. C'est garantir les niveaux de qualité et de sécurité qui ne peuvent se faire qu'avec un agrément et une inspection. Ces lieux de traitement devraient donc faire l'objet d'un agrément, susceptible d'une inspection. Il faut un statut spécifique, ce que suppose d'ailleurs la loi bioéthique.

Pour la thérapie cellulaire non génique, se pose la question des essais cliniques. Nous ne gérons pas ce problème à l'Agence française du Médicament, mais c'est une question légitime.

M. Claude HURIET - Je suis intéressé par la distinction entre les diverses catégories de thérapie cellulaire, mais un peu inquiet. Autant je pense aujourd'hui que la thérapie génique est un médicament, autant je continue de m'interroger sur la thérapie cellulaire. Vous distinguez les thérapies cellulaires qui sont des médicaments, et d'autres thérapies cellulaires allogéniques pour lesquelles vous vous interrogez.

Quelle que soit la catégorisation, il y a les trois étapes (évaluation, inspection, contrôle) et je ne peux pas écarter de ma réflexion les organismes ou l'organisme chargé (s) de ces trois étapes. Or, il existe un certain nombre d'établissements qui peuvent revendiquer ou être chargés de ces trois démarches. Vous avez rapproché la thérapie cellulaire allogénique de ce qui est don d'organes, est-ce pour autant l'établissement des greffes qui pourrait s'occuper de ces trois missions ? L'Agence française du Médicament pourrait être amenée aussi à intervenir. Les réponses que je dois apporter dans mon rapport auront des conséquences organisationnelles et de compétence, je ne dois pas commettre d'erreur d'appréciation ou politique.

Vous avez parlé des AMM européennes, connaissez-vous le calendrier ?

Vous avez parlé de la thérapie cellulaire autologue, du flou extrêmement inquiétant sur les produits intermédiaires, pourrez-vous développer ce dernier point ?

M. Didier TABUTEAU - Ce que j'ai développé, ce sont les problèmes juridiques et non administratifs de compétence. Pour les thérapies

cellulaires, on pourra considérer que l'autorisation porte sur le produit final qui deviendra un médicament. Pour ce qui est de l'allogénique à un donneur ou de l'autologue, je ne suis pas encore tout à fait convaincu que le produit final débouche un jour sur une AMM et je m'interrogeais sur le point de soumettre ces deux thérapies à une autorisation de procédé et non plus de produit.

En revanche, je n'ai pas exclu que l'Agence française du Médicament assure ce contrôle et cette évaluation, l'inspection débouchant ou pas sur une autorisation de procédé.

M. Claude HURIET - Cela fait intervenir quand même les dispositifs qui ne sont pas de la compétence de l'Agence.

M. Didier TABUTEAU - C'est vrai. Mais comme c'est un procédé, il existe pour les AMM déjà accordées, des autorisations accordées pour des médicaments plus dispositifs. Comme ça sera un statut spécifique, je dirai que tout est envisageable. L'organisme compétent sera celui qui permettra les meilleures conditions pour l'évaluation, l'inspection et le contrôle.

Vous m'interroger sur le calendrier européen. Les textes européens qui doivent être pris pour l'AMM sont complets dans un certain sens ; le règlement de juillet 1993 permet et permettra aux commissaires de délivrer des AMM pour la thérapie génique. Il n'y a pas de complément législatif nécessaire. Le problème que j'évoquais, c'était jusqu'où ira l'AMM et est-ce qu'elle renverra aux autorités nationales pour agréer les centres au sens de l'AMM délivrés ou est-ce que c'est l'AMM qui ira jusqu'au bout des choses. Je ne sais pas dans ce cas le calendrier, le plus tôt sera bien sûr le mieux, mais les premières AMM ne viendront pas avant deux ou trois ans.

M. Claude HURIET - Cela veut dire, qu'en l'état actuel, s'il y avait en préparation un texte de législation nationale, mieux vaudrait attendre ?

M. Didier TABUTEAU - Je pense qu'une législation nationale pour l'agrément des centres de traitement peut tout à fait être prise dès maintenant. Il suffira de se conformer aux normes de l'AMM européenne par la suite.

Le troisième point est relatif aux produits intermédiaires dans les thérapies cellulaires autologues ou autres, il y a de plus en plus de produits utilisés d'origine chimique ou biologique pour le traitement des cellules. Or, ces produits, à ma connaissance, ne sont pas forcément des produits pharmaceutiques avec AMM ou IUT. Aux Etats-Unis, il y a une procédure intermédiaire qui permet d'avoir un minimum d'évaluation et de confrontation des avis scientifiques de la qualité des produits.

Ces produits intermédiaires justifient une réflexion et un encadrement.

M. Jean-Paul CANO - Une réflexion est engagée, dans le cadre des Rencontres Nationales de Pharmacologie Clinique, elle traite du statut juridique à accorder aux médicaments ex-vivo notamment utilisés lors de la « manipulation » des cellules pour les trier, les sélectionner, les traiter pharmacologiquement, les expandre (amplifier leur nombre).

M. Claude HURIET - Les cytokines ne sont pas des médicaments ?

M. Jean-Paul CANO - Toutes les cytokines et tous les facteurs de croissance utilisés actuellement dans des protocoles, expérimentaux et surtout cliniques, pour « activer pharmacologiquement, pour stimuler la croissance de cellules cibles et moduler leur différenciation n'ont pas obtenu, à ce jour, leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Certaines sont en phase avancée de développement (IL3, IL6) industriel, d'autres sont à un stade précoce d'évaluation (stem cell Factor, IL1, thrombopoïétine), enfin les plus récentes, comme IL13, sont au stade pré-clinique de leur développement.

Mme Christine-Lise JULOU - L'interlockine 2 est enregistré comme médicament car il est utilisé dans certains cancers du rein, entre autres ; on l'utilise aussi pour certaines cultures de thérapie cellulaire. Il bénéficie même d'une AMM valable pour l'ensemble des pays européens.

M. Gilles LECOQ - A propos des essais cliniques de thérapie génique, vous avez parlé d'un guichet unique : la commission de thérapie génique vous donne-t-elle satisfaction ?

M. Didier TABUTEAU - La commission, créée en avril dernier, n'est pas encore constituée parce que nous attendions le décret d'application de la loi de 1992 Cette commission n'est pas un guichet unique, à proprement parler, puisque, créée par arrêté du Ministre de la Santé, elle ne pouvait concerner que des instances relevant directement du ministère de la santé. Mais elle devait considérablement simplifier de procédure.

Mme Pascale BRIAND - Vous avez regroupé thérapie génique et thérapie cellulaire génique comme entrant dans le cadre des médicaments et thérapie cellulaire non génique y compris les autologues que l'on doit plutôt considérer comme des procédés. Or, les thérapies cellulaires géniques sont le plus souvent des thérapies cellulaires autologues géniques. Il me semble qu'il y a là une petite contradiction.

M. Didier TABUTEAU - Dans le cas de la thérapie cellulaire génique, le traitement des cellules autologues a lieu d'après les informations dont dispose l'Agence, avec des produits préparés dans des banques.

La chaîne, dans ce cas, rentre dans le champ de compétence du médicament, me semble-t-il. Si ce n'était pas le cas, si des thérapies cellulaires géniques ne supposaient pas des produits préparés, le raisonnement sur le

produit ne s'appliquerait pas. Mais dans les discussions que j'ai eues, on m'a toujours dit qu'il y avait un matériau de départ de cette nature.

Mme Pascale BRIAND - Je crois que ce n'est pas toujours le cas pour les thérapies cellulaires autologues. Il y a un petit chevauchement entre ces catégories.

M. Didier TABUTEAU - En fait, pour l'Agence, le transfert de gène paraît relever d'un processus médicament. Par contre, qu'on superpose à cette procédure médicament pour le produit assurant le transfert de gène, des règles concernant le procédé de thérapie cellulaire comme l'autorisation du centre de traitement, ne me semble pas incompatible. Tout au contraire.

Mme Marie-Paule SERRE - Vous avez évoqué le statut d'établissement pharmaceutique pour les banques de préparation des produits. J'ai eu le sentiment au cours des auditions que ce statut ne satisfaisait pas les chercheurs, du fait, notamment, de la présence d'un pharmacien à la tête du centre. Imaginez-vous que le pharmacien responsable soit remplacé par un non pharmacien compétent ?

M. Didier TABUTEAU - Aujourd'hui, il y a dans la législation française l'obligation d'un pharmacien responsable. Il me semblait que pour les lieux de fabrication des produits de thérapie génique de départ, il n'y avait pas de vraies difficultés dans la mesure où tout ou presque est déjà assuré par des établissements pharmaceutiques. En revanche, la question se pose dans les termes que vous évoquez pour les lieux de traitement et l'obligation d'un pharmacien responsable ne s'impose pas. Le responsable scientifique pourrait avoir d'autres qualifications.

M. Jean-Paul CANO - Le responsable de la qualité de la production de lots cliniques de vecteurs est souvent un pharmacien, compétent en la matière. Ainsi dans les groupes industriels français produisant par exemple des vecteurs viraux, à partir d'une « master cell bank » dans des conditions répondant aux normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF), la responsabilité de la production est confiée à un pharmacien responsable. En revanche, dans d'autres pays, y compris membres de la CEE, il n'y a pas de « monopole pharmaceutique » et la responsabilité peut être assurée par un scientifique, un biologiste.

M. Claude HURIET - Qu'est-ce qu'une master cell bank ?

M. Jean-Paul CANO - La master cell bank, c'est la banque cellulaire « maîtresse » ou banque primaire ; elle est constituée d'un certain nombre d'ampoules, chacune contenant, par exemple, des cellules productrices de particules virales, véhiculant le gène à transférer dans les cellules cibles.

Une caractérisation précise du gène, du vecteur recombinant défectif, de la cellule transcomplémentaire (cellule capable de fabriquer les protéines virales qui manque à un virus défectif) est établie par l'industriel. C'est à partir des cellules de cette banque, après amplification de leur nombre, que seront constitués les lots de cellules produisant les « particules virales » pour les essais cliniques. Cette banque primaire est constituée de « cellules génétiquement modifiées » parfaitement caractérisées par des contrôles approfondis du phénotype, de la stérilité, de la sécurité virale.

Les entreprises capables de produire, à partir d'une master cell bank, des lots de cellules pour essais cliniques, productrices de particules virales recombinantes, sont peu nombreuses. Aussi, il convient de s'interroger sur la nécessité de créer, au moins un centre de production agréé, pour répondre aux besoins spécifiques de la Recherche Publique.

Mme Pascale BRIAND - Les master cell bank sont nécessaires pour produire des vecteurs viraux. Elles doivent être parfaitement contrôlées pour assurer la production de vecteurs viraux sûrs et efficaces à de haut titre.

***B. AUDITION DE M. BERNARD BARATAUD, PRÉSIDENT DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE CONTRE LES MYOPATHIES ET DE M. RENÉ CADORET, DÉLÉGUÉ À LA RECHERCHE***

M. Bernard BARATAUD - Tout d'abord, je voudrais dire qui nous sommes et ce que nous faisons.

Nous sommes une association de malades qui occupons, par les politiques et les moyens que nous déployons, une place de leader dans le monde associatif et dans le domaine de la génétique.

Nous ne sommes pas une association socioprofessionnelle de médecins et de chercheurs recueillant des fonds pour les répartir au sein de notre milieu. Nous sommes de l'autre côté de la barrière, du côté des utilisateurs et nous portons un oeil très attentif et parfois très critique sur la façon dont se sont déroulées les choses.

La thérapie génique et les questions qui vous sont posées évoluent au sein d'un ensemble beaucoup plus vaste qui est la maîtrise du vivant et de la reproduction à la surface de la terre. La lutte pour la maîtrise de l'ADN est un ensemble dont la thérapie génique n'est qu'un des aspects.

Pour répondre à votre question, monsieur le sénateur, ce n'est pas aux extrémités du raisonnement qu'il faut se situer : pas de loi ou trop de loi ; c'est entre les deux bien évidemment.

Nous sommes satisfaits de voir que le pays, avant même d'avoir eu des stratégies scientifiques ou financières en matière de génétique, a eu la sagesse de prendre des lois.

Que ces lois ne soient pas toujours adaptées, c'est une certitude mais ce sont des choses qui peuvent évoluer. Il aurait été dramatique que la maîtrise du vivant soit laissée à vau-l'eau.

Les malades que je représente n'envisagent pas de situation de liberté totale, dangereuse, nuisible.

Des lois, oui, mais qui recourent des stratégies nationales car si quelque chose a péché en matière de génétique jusqu'à présent, ce sont moins les lois que la politique.

Ce pays a vécu ces dernières années -je ne parle pas des derniers mois où les choses semblent s'éclaircir depuis le plan Génome Santé- je parle des sept ou huit années où ce pays a vécu sans stratégie en matière de génétique.

Des gens comme nous ont pu prendre une importance qu'ils n'auraient pas dû avoir si le pays avait fonctionné normalement et si ses instances avaient décidé, en temps voulu, de prendre leur part dans cette conquête du vivant, dans la troisième révolution médicale.

Il en va tout autrement de l'autre côté de l'Atlantique.

C'est un jugement sévère que nous portons sur le monde politique et sur ses décisions en matière de génétique.

Les conséquences, les industriels français n'ont pas cru dans la capacité de la France à proposer un creuset dans lequel ils auraient pu trouver des raisons d'investir. Ceux qui ont investi sont partis aux Etats-Unis.

Ce qui fait qu'aujourd'hui, pour la thérapie génique qui est l'aboutissement d'une chaîne de production : du médecin hospitalier qui va détecter la maladie, identifier les familles informatives, collecter l'ADN, faire équipe avec les biologistes moléculaires qui vont rechercher le gène, puis ce gène va livrer sa protéine, puis tout un réseau important est nécessaire jusqu'au moment où on va parler de la thérapeutique issue de la connaissance des gènes et pas seulement de thérapie génique.

Dans cette chaîne, l'absence de sociétés de biotechnologies capables de fabriquer dans des conditions satisfaisantes est le fait dominant - je n'ai pas le sentiment d'être original.

Les chiffres sont dans les rapports du BIPE que vous avez reçus : 1.200 sociétés de biotechnologies aux Etats-Unis, à peine 100 en Europe, la

plupart d'origine anglaise. Ce déficit français fait qu'aujourd'hui deux entreprises sont en état de fabriquer des lots de thérapie génétique de qualité humaine et déjà on peut considérer que la capacité de production de la France est saturée.

Un des aspects de cette situation est le manque d'incitation permettant à des scientifiques auteurs de découvertes de créer leur entreprise en accédant à des moyens financiers adaptés.

Nous allons essayer (peut-être) de prendre des mesures, forcément très limitées pour favoriser - j'espère que le conseil d'administration l'autorisera mais pour l'instant rien n'est fait- pour encourager quelques chercheurs du secteur public détenteurs de brevets en direction du médicament.

Nous souhaiterions qu'il y ait des moyens officiels permettant que se crée un tissu biotechnologie de façon plus naturelle et surtout plus efficace.

A l'origine de ce tissu bien sûr, les sociétés à capital risque, les financements publics et privés. C'est évident, les choses ne vont pas pour le mieux actuellement, même si on nous annonce des aménagements.

Je n'ai pas le sentiment de vous apporter des choses nouvelles, vous avez déjà dû l'entendre et vous allez l'entendre encore un certain nombre de fois.

Plus préoccupant encore est le sort des maladies génétiques. Le livre Mac Cusik décrit 4.000 maladies héréditaires et j'avais entendu à la Chambre des Députés, le professeur Jérôme Lejeune dire que les maladies génétiques représentaient 30 à 40 % du budget de la sécurité sociale. Je n'ai pas vérifié.

Mais cela veut dire que ces 4.000 maladies représentent une charge fabuleuse pour la sécurité sociale. Ce sont pour l'essentiel des maladies orphelines, non rentables, pour lesquelles les seuils d'intervention de l'industrie risquent fort de ne pas être atteints dans les années qui viennent. Une partie de notre population risque de se trouver dans une situation « africaine », relevant de thérapeutiques connues ou réalisables relativement rapidement mais n'ayant pas de financements et donc, étendant le nombre des exclus du progrès.

C'est évident déjà, car nous avons financé dans les laboratoires de l'INSERM et du CNRS la location ou l'identification des gènes de 140 maladies.

On voit bien quels sont les types de pathologies qui sont en train de sortir et nous sommes inquiets car l'avenir ne nous permettra pas de payer la fabrication de 140 médicaments.

Il y a manifestement quelque chose d'international à organiser entre les pays riches, pour la création dans ce domaine d'une économie sans profit, pour lesquels peut-être des organisations comme les nôtres pourraient jouer un rôle complémentaire éventuellement, mais seulement dans le cas d'une politique internationale.

Je reviens à votre question, monsieur le sénateur, notre association n'envisage d'intervenir dans ce domaine qu'en accord avec la puissance publique, le sujet est trop grave pour que nous ayons seuls la responsabilité de modifier le cours des choses.

Nous avons souhaité dès les premiers Téléthon passer des accords avec le Gouvernement, ou les organismes de recherche qui l'acceptent.

C'est le cas pour les ministères de la santé ou de la recherche depuis Claude Evin et Hubert Curien.

Ce désert économique a pour conséquence un gel des décisions.

Depuis quatre ans, nous étudions à l'association, sans succès, une usine de production de vecteurs pour répondre au besoin des équipes du secteur publique qui, depuis quatre ans, nous ont signalé très clairement leur difficulté à produire en quantité les vecteurs nécessaires à l'expérimentation. Nous avons travaillé avec le CNRS, le ministère de la recherche ; nous avons embauché un cabinet, fait des études contradictoires, et aujourd'hui nous attendons les décisions.

Mais on peut s'interroger sur la raison de ce retard qui est extrêmement pénalisant pour les équipes en compétition internationale.

Les raisons sont simplement le manque de volonté politique historique dont la France est en train de sortir. Je parle de volonté stratégique. Pas de volonté législative. Il est plus aisé de faire des lois qui forcément sont restrictives et peu onéreuses que de mettre en oeuvre des stratégies industrielles ou scientifiques engageant des budgets qui ne sont pas toujours disponibles. Je suis bien conscient de la difficulté.

La production de vecteurs est donc un des éléments limitant et extrêmement urgent à régler ainsi que d'autres problèmes comme les rapports entre la clinique, les laboratoires publics et l'industrie.

La plupart des unités ont une difficulté culturelle à travailler avec l'industrie pharmaceutique et ont rencontré au cours des 140 dossiers de recherche de gènes, des réticences assez incroyables de la part d'un nombre important des équipes -pas toutes- à travailler avec l'industrie pharmaceutique : manque de confiance, peur d'être pillé, parfois avec raison.

Les rapports de ces personnes avec le pouvoir économique ne sont pas clairs. C'est visible dans le cadre des négociations que nous avons à l'occasion des dépôts de brevets, c'est à chaque fois, que ce soit avec Rhône-Poulenc ou avec l'INSERM, une comédie impressionnante. On continue à négocier au coup par coup. Il manque une éthique de cette affaire.

Les choses avancent, paraît-il.

Je vous rappelle l'affaire que nous avons provoquée en cessant de financer brutalement le diabète à l'occasion justement du transfert d'un savoir, de matériel et de brevets aux Etats-Unis. Nous n'avions aucun moyen de maîtriser quoique ce soit.

Et l'affaire était retombée dans le domaine public où elle avait fait scandale.

Pas d'entreprise française intéressée par le diabète, pas de règlements sur la propriété de l'ADN.

A la suite de cela, la commission Louisot a été créée mais ce n'est pas réglé et l'on attend toujours.

J'ai du mal à comprendre les délais qui séparent la perception de problèmes de la mise à disposition d'un premier règlement, des premiers moyens d'intervention. Pendant ce temps-là, des erreurs peuvent se commettre et des pratiques s'installer. Je ne comprends pas.

Vous savez les choses avancent en France. Mais aux Etats-Unis, la machine est emballée et on aura du mal à payer la santé des Français dans les années qui viennent si les stratégies ne sont pas très fermes et très claires.

J'ai peur que les découvertes que l'on finance avec le Téléthon servent à acheter des médicaments en dollars pour soigner des chômeurs français.

Et cela posera une question d'éthique : est-ce que l'on continuera à demander de l'argent aux Français si c'est pour envoyer nos brevets aux Etats-Unis.

C'est ce qui est en train de se passer aujourd'hui. On a le gène de l'Adrénoleucodystrophie que l'on a confié à Rhône-Poulenc pour qu'il fasse le travail et cela va partir aux Etats-Unis. C'est le premier d'une série...

La limitation réglementaire.

Je me contenterai de réclamer que soit mis en place un guichet unique pour les équipes qui ont des dossiers à déposer, qu'on leur évite cette

série d'obstacles qui est parfaitement déplacée et qui tendrait à prouver que l'Etat ne veut pas s'engager.

Qu'on organise un guichet unique et que les commissions soient organisées de l'intérieur des ministères mais qu'on n'oblige pas les scientifiques à ce parcours du combattant qui n'a pas de sens.

La maîtrise du vivant est un phénomène qui concerne la puissance publique. La prise de responsabilités, à exiger un contrôle et à l'assumer. Nous accueillons votre dossier et nous vous fournissons une réponse.

Le détail des commissions que vous connaissez est quelque chose qui ne correspond pas à cette fin de 20e siècle.

Je crois que vous en êtes conscients, je ne fais qu'enfoncer une porte ouverte.

Un des aspects techniques qui est moins évident concerne l'apparition récente des problèmes posés par la génétique et ses applications à l'homme.

Qu'il s'agisse de recherches sur le génome ou des recherches sur les thérapeutiques issues des gènes, ceci ne doit en aucun cas être pris sur les crédits habituels de l'INSERM et du CNRS car ces techniques ont absolument besoin d'une biologie traditionnelle -pardon pour le mot traditionnel- mais d'une biologie forte pour pouvoir progresser. Elles ne comportent pas en elles-mêmes les facteurs de progression. Elles apportent une percée des connaissances mais elles ne pourront réussir que grâce à une biologie qui ne doit surtout pas être victime de transfert de crédits, ce qui est une tentation naturelle.

Ce serait une erreur et un échec.

D'une part, en braquant la génération des plus de 50 ans qui détient le pouvoir dans ces organismes et qui supporte mal l'arrivée de ces techniques, d'autre part, en laminant le facteur de succès.

Cela veut dire qu'on ne peut pas tout faire avec rien, que des crédits nouveaux doivent être ouverts et que doivent être levées les restrictions en dotations en personnels pour ce sujet.

On a parlé de création d'emplois. Ce secteur apparaît devoir être ciblé comme porteur d'espoir, car s'il réussit, il sera à son tour créateur d'emplois.

Le dernier point : l'INSERM et le CNRS ne disposent pas de crédits leur permettant de conduire une politique hardie dans ce domaine en équation avec l'ampleur du problème.

Il semble que l'Etat, à chaque fois qu'il a eu besoin de traiter des problèmes spécifiques, a créé des organisations spéciales, que ce soit pour l'espace, que ce soit pour le Sida, que ce soit pour les sciences du vivant, il a créé des structures spécifiques lui permettant de maîtriser le développement et la percée nécessaires en organisant quelque chose qui ressemble un peu au principe du plan « Orsec » en mobilisant les moyens existants autour de crédits spécifiques.

Le cas du génome mériterait une organisation spécifique limitée dans le temps mais permettant d'assurer l'émergence de ce problème et de contrôler ses applications.

Je vais maintenant vous donner la réponse à votre première question : comment est-il possible de concilier une stratégie dans laquelle on risque de voir les enjeux de santé quantitativement et financièrement les plus importants (je veux parler des maladies non orphelines) et le point de départ de toutes les actions que vous avez engagées, c'est-à-dire les maladies monogéniques.

D'abord, nous avons cessé de prendre en charge les grandes pathologies (exemple du diabète dans lequel nous avons retiré notre financement car lorsque 2 millions de personnes sont concernées sur le territoire national, il ne faut pas plaisanter). Nous n'avons pas à faire la quête dans la rue pour que des mesures de recherche soient prises, c'est indécent et c'est contraire à l'esprit de solidarité. La solidarité doit s'exercer pour les gens qui ont été définis par la loi de 1901 comme étant bénéficiaires de la liberté de s'associer car l'Etat ne pouvait pas prendre en charge ou s'approcher de leurs problèmes.

Vous me posez la question de savoir comment organiser cela ?

Je vois très bien comment on pourrait faire cela. Prenons une maladie pour laquelle il y a 1.000 personnes atteintes en France. Le coût de cette recherche va tourner autour de 300 millions pour produire une thérapeutique. Il y a 4.000 maladies.

La France estimera que ce n'est pas possible et il faudrait trois ou quatre Téléthon par an pour faire cela. On a déjà 140 maladies sur les bras, c'est impossible.

Par contre, l'ensemble des pays développés créant un fonds auquel ils cotisent, pourraient financer ces recherches. Pour un investissement réduit ils retoucheraient l'intégralité des retombées de la mise au point de ces thérapeutiques en terme de coûts de santé.

C'est manifestement un secteur qui concerne l'Union européenne et pourquoi pas un accord transatlantique.

J'attire votre attention sur le fait que ces 4.000 maladies relèvent pratiquement toutes de techniques et de technologies qui ont des troncs communs très importants. Ce ne sont pas 4.000 différences. On voit arriver sur le marché une poignée de vecteurs, pas des milliers -quelques dizaines, et ces vecteurs jusqu'au moment tant qu'ils sont seulement vecteurs, sont un tronc commun.

Depuis la recherche du gène jusqu'aux essais, ce sont les mêmes procédures, les mêmes techniques, les mêmes savoirs qui annoncent la création d'une industrie. Une optimisation va se produire avec une réduction des coûts, quand on aura acquis la sécurité, la maîtrise.

Il y a un problème que je voulais aborder qui est celui de la thérapie germinale pour lequel je voudrais qu'on ne jette pas d'anathème.

J'ai refusé de signer des pétitions présentées par un Prix Nobel demandant l'interdiction de la thérapie germinale sans qu'aucun argument autre que la peur ne soit présenté.

Je souhaiterais que des programmes scientifiques permettant d'accéder à la connaissance et non pas aux essais soient clairement identifiés. Les Français ne sont pas prêts à envisager ces essais, et nous ne le souhaitons pas pour l'instant. Mais ne pas travailler sur ce sujet pour s'en approcher et pour comprendre paraît stupide et pour tout dire, c'est de l'obscurantisme.

Nous avons fait faire une petite étude sur les questions qui devraient être défrichées avant que l'on puisse se faire une opinion réellement fondée. Il y a un énorme travail scientifique qui n'est pas fait ou qui se fait dans la plus grande discrétion (je ne sais pas qui et où). Il serait temps d'adopter une position adulte sur ce sujet.

Dernier problème sur lequel j'attire votre attention : dans les maladies génétiques en attendant une thérapie germinale hypothétique dans quelques décennies, les Français sont confrontés à l'avortement comme réponse à une pathologie.

Dire à quelqu'un : « vous êtes « porteur », ne faites pas d'enfant ! », cela ne marche pas. Par contre, on lui dit, « le fœtus que vous portez, il faut l'enlever ». Il existe des familles dans lesquelles les femmes avortent trois ou quatre fois. Leur santé morale et physique est détruite. Nous avons des exemples nombreux.

Nous avons demandé à Mme Veil que le DPI pour les maladies graves comme celles-ci soit autorisé. La loi a permis une dérogation.

Il n'y a qu'un problème : il n'existe pas un laboratoire en France qui soit actuellement en mesure ou qui ait envie de pratiquer cet acte.

Je pense que le respect des femmes et notamment de leur faculté de procréation nécessite que soient mis en place les moyens de la politique au nom de la souffrance et de la dignité.

Sur les maladies orphelines, l'ampleur des budgets nécessite une collaboration internationale. C'est au gouvernement de négocier cela. Nous, nous avons des contacts avec des associations américaines, les associations européennes qui s'occupent des maladies orphelines et il y a une espèce de mondialisation qui se fait doucement entre les associations.

La production de vecteurs est un problème brûlant qu'il est nécessaire de résoudre avant la fin de l'année mais dans d'autres domaines connexes, nous sommes engagés lourdement dans la production des séquences régulatrices des gènes (c'est-à-dire les clés qui donnent au gène l'ordre de produire plus ou moins sa protéine).

Il a été monté un programme important grâce à une entreprise française de biotechnologie GENSET. Nous sommes, pour une association, entrés dans le capital en informant la Cour des Comptes que nous faisons cela. C'est nouveau pour notre association et nous allons essayer de produire avec une poignée de jeunes gens des données essentielles pour la thérapie génique : comment, lorsqu'on connaît le gène, lui demander de réguler sa production.

Si on n'avait pas appelé GENSET, si on ne lui avait pas offert des locaux, si on n'était pas entré dans son capital, ces choses ne se seraient pas faites. La France aurait été achetée en dollars. Je crois que cela n'est pas bien et que nous ne sommes pas dans notre rôle.

Nous prenons des initiatives pour provoquer la réflexion. Notre travail est de proposer des faits pour que la société puisse se déterminer, puisque nos discours n'ont servi à rien dans les années passées.

Nous ne nous sentons pas gestionnaires de l'ensemble, en aucun cas.

Ce sont les cartes du génome, ce sont les séquences de régulation, ce sont les entreprises de thérapie génique. Nous finançons un très important programme pour une association puisque les montants vont avoisiner 100 millions de francs en trois ans avec Transgène.

Que peut-on apprendre de tentatives de vectorisation des muscles striés du diaphragme et du cœur puisque c'est notre secteur de compétence et que l'on peut en tirer à court terme comme hypothèse d'essai pour telle et telle pathologie.

J'ai dit aux familles de notre assemblée générale : je n'espère rien de cette opération, si ce n'est d'identifier une mécanique en marche, un certain

nombre de problèmes techniques, politiques, humains, matériels, financiers. Bref, rôder une expérimentation. On n'a pas le choix. Cela coûtera 100 millions quand même.

Nous n'empêcherons pas les entreprises d'aller en direction du profit le plus immédiat et le plus brutal. Ce que nous pouvons faire c'est aider ces entreprises fragiles, car GENSET et Transgène sont des petites entreprises de 150 personnes qui ne dégagent aucun bénéfice. Les aider à acquérir un know-how dans lequel nous pourrions un jour peut-être, tirer la part de connaissance qui nous est nécessaire. Mais aujourd'hui, dans l'intervention que fait l'association en matière de thérapie génique, vous retrouvez une aide à Thomas Tursz pour le cancer, ou à Claude Mannoni pour le Sida, vous retrouvez des interventions lourdes pour la mucoviscidose (60 millions de francs aujourd'hui versés pour la mise au point de la thérapie génique) dont nous n'avons pas grand chose à faire sur le plan myopathie ou musculaire. C'est clair : que ce que nous voulons faire, c'est rôder l'appareil, faire poser les questions, faire évoluer la mécanique générale.

Ce n'est pas toujours bien compris autour de nous puisque j'entends encore régulièrement « tout cet argent pour la myopathie ». C'est vraiment scandaleux d'entendre encore cela.

Nous reconvertissons notre effort en biologie moléculaire, en trois ans, sur les problèmes de thérapeutiques liés aux gènes et nous allons essayer de faire en sorte que nos investissements bénéficient à chacune des hypothèses. Bien sûr, si une des maladies neuromusculaires dont nous avons la charge arrivait, évidemment, nous prendrions les moyens nécessaires pour régler le problème si cela dépendait de nous.

Mais en attendant, ce que les myopathes ont compris c'est que la biologie traditionnelle, l'ensemble des connaissances liées à la thérapie génique doivent être traitées en général.

Ceci est une tradition de l'Agence française du Médicament. Nous n'avons pas assez parlé de nous-mêmes dans les années passées mais je voudrais redire une fois de plus que lorsque nous avons créé en 1980 le premier conseil scientifique opérationnel de l'association, sous la présidence de Michel Fardeau, qui comprenait des gens comme François Gros, le premier thème que nous avons financé était un thème fondamental, c'était un des mécanismes de la synapse d'un poisson : la torpille. La culture que nous avons de soutenir le fondamental date d'avant moi.

Cela ne servait à rien de vouloir détourner l'industrie sur la seule myopathie, cela ne marcherait pas, ces gens-là n'accepteront jamais ou alors ils feront semblant comme le font actuellement certaines entreprises qui font semblant.

Que va-t-il se passer dans les années qui viennent : les techniques les plus diverses vont se développer. Dans celles-ci, quelques-unes seront nécessaires pour les maladies neuromusculaires (les myopathies, ce sont 50 maladies différentes au minimum avec 50 gènes au minimum, c'est vraiment très compliqué) et à ce moment-là, nous envisageons peut-être -l'assemblée générale l'a approuvé- la possibilité de devenir un jour producteur de vecteurs pour des maladies non rentables dans une économie non rentable dans le cadre d'une collaboration avec une entreprise privée de type Transgène ou avec des unités du secteur public. Si on ne le fait pas, qui d'autre le fera ? Nous sommes prêts à discuter.

Nous détenons des sujets plus passionnants : tant de personnes en fauteuil attendent une nouvelle citoyenneté que nous avons largement de quoi nous occuper.

Mais il est urgent d'obtenir sur l'homme des raisons de continuer à y croire. Il est urgent d'obtenir des résultats et pourquoi pas dans des maladies non rentables.

Ces maladies non rentables ne sont pas seulement des charges ; ce sont des maladies qui, pour beaucoup d'entre elles, n'ont pas été travaillées par la science et par la médecine de façon approfondie. La reprise du travail sur ces maladies implique une reclassification des maladies, mais la découverte d'un certain nombre de mécanismes de la génétique ou de la biologie qui étaient rigoureusement inconnus.

Aujourd'hui, la découverte des gènes de la maladie de Steinert, de l'X fragile, de l'amyotrophie spinale qui sont des maladies que vous ne connaissez pas forcément si vous n'êtes pas médecins ou scientifiques, permettent de percevoir que le génome pose des problèmes que nous ne soupçonnions pas et qu'il faut élucider. C'est un nouveau terrain de connaissances. Et celui qui maîtrisera une partie importante de maladies orphelines s'assurera la maîtrise d'un certain nombre de connaissances.

Rappelez-vous ceci : la première application de la génétique inverse ne s'est pas faite sur le cancer ni sur les grandes pathologies, mais sur une des myopathies. C'était 1986. Le contexte : une maladie relativement rare non financée par les Etats mais défendue par des associations très organisées, et notamment américaines très puissantes.

De même que les cartes du génome qui aujourd'hui sont une certaine fierté de la France, sont le fait d'une collaboration dans laquelle on retrouve des associations fortes et structurées.

Je sais que cela ne plaît pas à tout le monde, je sais que nous faisons de l'ombre aux organismes de recherche qui nous le reprochent parfois. Je sais

aussi qu'en tant que citoyen, si nous avons trouvé un endroit pour poser notre souffrance et notre désespoir, je crois qu'on serait resté chez nous.

En contribuant à arracher ces problèmes au néant et en essayant d'en recycler les retombées au bénéfice de la collectivité, nous sommes parfaitement légitimes.

Centre de production de vecteurs pour la recherche, dossier déjà abordé.

Nous ont veu bien le faire, on a les moyens, cela ne coûte pas extrêmement cher, c'est 20 millions d'investissements et c'est un fonctionnement qui est de l'ordre de 7 à 8 millions de francs, si j'ai bonne mémoire, par an. C'est à la portée de l'association. Seulement, nous faisons cela, nous privons les responsables de leurs responsabilités. Et on aura faussé un cran qui nous permet de faire fonctionner la maison. Donc, nous retenons cet investissement parce qu'en face nous n'avons pas une coopération suffisante nous permettant de nous associer à ce programme.

Les rouages qui conduisent à l'élaboration d'une politique d'Etat aboutissant au Parlement seraient cassés. C'est contraire à notre politique, donc nous nous abstiendrons, jusqu'au moment où ce sera dramatique pour nos malades et nous prendrons des décisions.

La situation bien que difficile, est encore vivable. J'arrive de chez Mannoni à Marseille. Ses contacts avec les biotechnologies, il les règle aux Etats-Unis. L'appel du grand large va être maximum pour toutes les équipes et les américains ne s'y trompent pas.

Nous allons ouvrir à Evry, avec l'accord des conseils régional et général, une zone de terrain sur laquelle on fait des appels auprès des entreprises de biotechnologies. On a six entreprises françaises mais maintenant il ne se passe pas de semaine sans que des entreprises américaines demandent à s'installer. On va se faire piller.

Derrière mes paroles il n'y a qu'un petit budget et nos moyens sont faibles par rapport à ces problèmes. Nous récoltons chaque année 300 millions de francs ; il y a 180 millions de francs qui vont à la recherche pure, et ces 180 millions sont répartis entre pratiquement toutes les disciplines. Il faut donc relativiser notre puissance et notre intervention. Nous ne sommes pas des gens hyperpuissants. L'INSERM et le CNRS qui braillent contre nous, reçoivent 30 millions de francs chacun par an et c'est cela qui les déstabilisent. C'est une plaisanterie.

On nous accorde plus de puissance que nous en avons et je passe mon temps à dire que nous sommes des gens extrêmement fragiles et peu

puissants. Par contre nous sommes des gens originaux. Nous sommes une association prototype.

Je suis surpris et très impressionné d'avoir été convoqué par monsieur le sénateur.

Qu'est-ce que vous attendez des pouvoirs publics ?

Les thérapies géniques sont à cheval entre le ministère de la recherche et le ministère de l'industrie. C'est évident que dans cette affaire de thérapie génique, l'industrie va prendre une part de plus en plus importante et le discours des gens du ministère de l'industrie est très clair pour les biotechnologies et l'arrivée de la génétique. Ils ont une conscience qui m'a étonné.

La production de vecteurs est une décision qui concerne pour l'instant les services à apporter à la recherche publique, donc cela relève manifestement du ministère de la recherche. C'est une décision centrale qui me paraît sur le point de se prendre, bien que cela fasse quatre ans qu'elle soit sur le point de se prendre. Cela semble un peu plus crédible que d'habitude.

Problèmes de brevets : quelle est votre stratégie aujourd'hui et comment, à l'échelon international, concevez-vous une coordination des politiques nationales en matière de brevets portant sur les produits issus du génome pour éviter une aspiration vers les Etats-Unis que beaucoup craignent ?

Un point d'histoire : il y a trois ou quatre ans, nous avons remis d'une façon un peu provocatrice l'ensemble des données du Généthon à l'UNESCO en demandant que l'ensemble des données des cDNA qui faisaient l'objet des premiers échanges un peu vigoureux entre l'Europe et les USA sur la brevetabilité du génome, en demandant que ceci soit classé patrimoine de l'humanité et placé sous la protection de l'UNESCO.

Les cDNA ont fait l'objet de manoeuvres assez importantes, rappelons l'affaire HGS qui a mis au point une usine à se procurer les cDNA mais qui ne livre pas ses informations et puis la contre offensive de MERCK qui refait le même programme mais en remettant tout dans le domaine public.

Notons au passage que Science vient de saluer le travail fait par Généthon qui le premier a mis dans le domaine public 11.000 données de belle qualité. Ça, c'est l'histoire.

Aujourd'hui, madame, je ne suis pas en mesure de vous répondre parce que le collaborateur qui travaille sur ce sujet n'est pas là, et si vous souhaitez qu'on fasse un point sur cette affaire, il faudrait qu'on fasse travailler nos services.

Ce que je peux vous dire, c'est qu'à chaque fois qu'on a un problème, je reçois un avion d'avocats américains de Rhône Poulenc et je viens protester en leur disant que nous n'étions pas une filiale de cette société et que la gymnastique juridique qui nous est imposée n'est pas acceptable. Je souhaite que l'Association n'ait pas trop à régler ce genre de problème car cela nous dépasse. Nous n'avons pas la structure pour l'instant pour régler ces problèmes.

Le spécialiste est quelqu'un qui vient du ministère de la recherche, François Bienefeld, qui se tient à votre disposition à son retour de congés pour faire le point sur ce sujet.

Qui va s'approprier le génome humain, et par conséquent les autres génomes des animaux et des espèces représentant un intérêt financier.

Si on tergiverse longtemps, on aura la surprise de découvrir qu'un jour, trois usines ou quatre usines américaines ayant mis chacune 500 séquenceurs en ligne ont décrypté la totalité des 3 milliards de base, se sont appropriées ce qui était intéressant et puis le problème sera réglé et à mon avis c'est en train de se faire en ce moment.

Vous devriez peut-être faire interroger le service de renseignements français. Le problème de maîtriser le génome doit être posé en Europe et en faisant le grand séquençage et vous allez voir sortir le loup américain qui va nous montrer ce qu'il est capable de faire.

Ce que je reçois de la communauté scientifique ressemble à un écran de fumée avec des projets présentés, retirés. Je pense qu'il y a ce qui se dit d'un côté et les projets qui sont en train de se construire de l'autre.

Gène par gène, maladie par maladie, le constat que nous faisons, c'est que s'il n'y a pas de brevet sur un gène, il n'y a pas d'industriel pour fabriquer le médicament, c'est clair et net. Cela s'arrête là.

A partir de là, nous avons changé de politique. Les cDNA, on continue de les livrer mais dès qu'il y a une application possible sur un gène, il y a prise de brevet tout de suite et nous nous dotons en ce moment d'une compétence juridique.

Plan génome santé : est-ce une absence complète de stratégie d'avoir lancé ce plan en novembre 1994 ?

Pas du tout. Depuis que ce plan génome santé a été lancé, les embryons de...?

Les gens ne peuvent pas entrer dans une stratégie du jour au lendemain, c'est quand même compliqué.

C'est la première fois où l'on a pu travailler sérieusement, je le dis gentiment et ne veux vexer personne.

C'est inexact car il y a eu un précédent : Hubert Curien avait conçu un pmla, une lettre de mission de GREG, groupement confié à un grand scientifique français, Piotr Slonimsky. Cette lettre était extrêmement claire et décrivait en une page et demie ce que devait être l'architecture d'un plan génome français. Il devait coordonner la recherche publique, la recherche privée et nouer des liens avec l'industrie. Cette mission confiée au CREG regroupait des grands scientifiques français.

En dépit des ordres du ministre et de l'acceptation de la mission, les instructions n'ont pas été appliquées. Seule la coordination de la recherche publique a été mise en oeuvre. Les rapports avec le privé et notamment notre association n'ont pas été structurés, formalisés. Et surtout les rapports avec l'industrie n'ont été à aucun moment abordés. Par conséquent, première tentative : premier échec.

Cette agence n'avait pas la structure humaine pour gérer.

On ne prend pas des cosmonautes pour faire des fusées. On ne prend pas des scientifiques pour gérer des stratégies. Il faut avec eux des managers et des gens d'entreprise.

Le GREG a vu ses crédits réduits de 100 à 70 millions de francs, maintenant à 30 millions de francs. C'est l'échec d'une tentative, c'est la naissance d'une autre qui est maintenant plus coordonnée puisqu'elle implique des ministères.

Alors, le plan génome santé, oui ! Le plan auquel nous allons participer en équipement en thérapie génique, c'est la suite. Il y a effectivement depuis quelques mois une prise de conscience et un engagement. J'ai lu dans Nature que les Français avaient quand même dix fois moins de crédits que les Américains sur le même sujet.

**C. AUDITIONS DE M. MICHEL CIBAUT, DIRECTEUR DE BAXTER FRANCE, DE M. GABRIEL BERDUGO, RESPONSABLE DE PROJETS, DIVISION IMMUNOTHÉRAPIE DE, BAXTER FRANCE, ET DE MME ELISABETH KASZAS, BAXTER USA**

M. Michel CIBAUT - Je suis directeur général des laboratoires Baxter en France, pharmacien responsable, ancien interne des hôpitaux, et je travaille depuis 25 ans dans l'entreprise que je dirige aujourd'hui.

Je suis accompagné d'Elisabeth Kaszas, chargée des affaires réglementaires, qui vit entre la France et les Etats-Unis, et de M. Berdugo, chef de projets d'immunothérapie en France.

Notre entreprise a une activité importante dans le domaine de l'immunothérapie.

Notre expertise est très forte en matière transfusionnelle puisque nous fabriquons les systèmes de récolte, conservation, transfusion du sang et de ses éléments dans une unité qui emploie 300 personnes en France.

Dans le domaine de l'immunothérapie, nous avons un facteur VIII recombinant cellulaire qui échappe au fractionnement du plasma. Historiquement, nous étions l'entreprise aux fameux « produits chauffés ».

Aujourd'hui, nous sommes essentiellement tournés vers l'immunothérapie, c'est-à-dire le système de récolte plasmatique, de séparation, de tri des cellules, de culture et de tri cellulaire à partir d'anticorps. On ne parle donc pas de thérapie génique dans ce cas. Ce système est utilisé dans un « dispositif médical » marqué CE, et enregistré en tant que tel dans un processus légal. Ceci apporte la preuve de la fabrication du produit en toute sécurité, sans toxicité ou de risque inhérent au système utilisé, mais il n'y a pas, contrairement au médicament, de jugement quant à l'efficacité thérapeutique.

Mme Elisabeth KASZAS - Pour compléter les propos de M. Cibault, je vais vous présenter quelques documents.

La première diapositive montre le système clos de la collecte à la réinjection, c'est-à-dire les différentes étapes de notre travail.

Chez Baxter, nous appelons immunothérapie, ou thérapie cellulaire le fait de prélever des cellules chez un patient à l'aide d'un séparateur cellulaire. Ces cellules peuvent être stockées, congelées et réinjectées au patient ; c'est le cas des auto-greffes de cellules souches hématopoïétiques aujourd'hui utilisées dans le traitement de cancer traité par chimiothérapie haute dose. Depuis quelques années, nous essayons d'aller plus loin dans le traitement en sélectionnant certaines populations cellulaires, en les cultivant, en y insérant des gènes puis en les réinjectant, soit au patient donneur, soit à un autre individu.

A chaque étape de traitement de ces cellules, Baxter division immunothérapie développe des systèmes clos qui permettent de manipuler ces cellules dans des conditions optimales.

Cette diapositive illustre le développement par Baxter de dispositifs médicaux, marqués CE, utilisés dans les laboratoires hospitaliers ou dans les centres de transfusion.

Etapas illustrées par transparent :

- prélèvement : séparateur cellulaire,
- immunosélection,
- culture,
- transfert de gènes,
- conditionnement/stockage/transport.

Jusqu'à présent nous nous sommes intéressés à des systèmes ex vivo (dispositifs médicaux), mais nous procédons aussi à des études cliniques en thérapie cellulaire et thérapie génique. Des cellules comme les cellules CD34 hématopoïétiques peuvent être cultivées, puis réinjectées au patient afin de réduire les phases d'aphasie qui suivent les traitements chimiothérapeutiques à haute dose. A partir de ces mêmes cellules modifiées, on peut réduire certains déficits héréditaires comme la maladie granulocytaire.

Tout cela, ce sont des projets à l'état d'essais cliniques, phase 1 ou 2, que nous menons aux Etats-Unis sous autorisation IND ; des études devraient commencer aussi prochainement en Europe.

Le Baxter intervient aussi en thérapie cellulaire, thérapie génique, grâce à des collaborations avec des universités aux Etats-Unis dans le Minnesota et le NIH. Ces collaborations consistent à mettre en commun notre connaissance des systèmes clos pour le traitement des cellules, et la connaissance des cliniciens dans ce domaine.

M. Claude HURIET - Pourriez-vous nous expliquer ce que vous appelez « système clos » ?

M. Michel CIBAUT - Je repars de la transfusion pour vous expliquer : le système clos, c'est une poche et on peut construire un mécano formidable avec plusieurs poches reliées par autant de tubes que l'on veut, stériles et manipulés à l'abri de ces poches.

L'exemple du facteur VIII est exemplaire : on prélève le sang, on le centrifuge à 3.000 tours sans ouverture du système, on transfère dans une poche parure tubulure prévue dans le plasma ; on met cette poche à moins 80° (cryoprécipité), on sépare le plasma de ce cryo et ce dernier va au fractionnement.

Cette idée de système clos est développée dans la thérapie cellulaire. Notre expérience essentielle est d'élaborer des systèmes clos.

M. Claude HURIET - Le dispositif médical est un des outils intervenant dans ce système clos.

M. Michel CIBAUT - C'est tous les outils y compris les particules, les anticorps, la machine ...

M. Jean-Paul CANO - Une des stratégies que vous présentez est celle de l'utilisation de dispositifs médicaux.

M. Michel CIBAUT - C'est une conséquence plutôt qu'une stratégie.

M. Jean-Paul CANO - Oui, mais c'est le recours à un ensemble de dispositifs médicaux qui permet de préparer un produit cellulaire qualifié. Estimez-vous que la réglementation actuelle vous permette de mettre à la disposition des établissements de soins publics ou privés ce type d'outil ? Et pensez-vous que la base européenne réglementaire est suffisante ?

M. Michel CIBAUT - En ce qui concerne les outils utilisés pour cette séparation, il me semble que l'ensemble des matériels, dès lors qu'ils ont un enregistrement, correspondent aux besoins et aux objectifs. Le problème, me semble-t-il, c'est l'environnement de production qui devrait correspondre à un niveau de meilleure qualité.

Il est possible que des bonnes règles de fabrication puissent être éditées, recommandées, comme il y en a dans le cadre de la transfusion ou de la pharmacie. La transfusion est un bon exemple : en 15 ans, les règles se sont créées, se sont renforcées, ont été inspectées par des corps compétents. Je pense qu'au niveau mondial commence à émerger un début de perception de la nécessité de travailler dans des conditions acceptables. Si on va trop loin, la sécurité sera certes absolue mais il est évident que le développement de la thérapie s'arrêtera là. Pour l'instant, nous ne savons toujours pas si cette thérapie a un avenir de façon certaine. C'est encore un pari des techniciens, des entreprises. Il n'y a pas encore de thérapies solides, démontrées.

Nous sommes dans la phase de développement. S'il fallait déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), je pense qu'elle ne serait pas acceptée pour des raisons légales.

M. Jean-Paul CANO - Je repose ma question : les modalités actuelles européennes d'enregistrement des dispositifs médicaux vous paraissent-elles suffisantes ?

M. Michel CIBAUT - Le marquage CE prévoit des règles importantes qui vont de la qualification de l'unité de production et de

l'inspection aux exigences génériques essentielles en terme de stérilité et de condition de matériel. Ensuite, il faut que l'entreprise apporte la preuve de l'inocuité du système, et ce depuis le 1er janvier 1995. Nous sommes encore dans une phase intermédiaire puisqu'en janvier dernier, il n'y avait pas de législation pour homologuer ce type de produit, et dans trois ans cela sera totalement obligatoire en Europe. C'est le bureau EM1 de la direction des hôpitaux (DH) qui a en charge la responsabilité de tous ces dispositifs médicaux.

Mme Elisabeth KASZAS - Pour le tri cellulaire, il existe une différence entre l'Europe et les Etats-Unis, en ce sens qu'en Europe le marquage CE n'insiste pas sur l'aspect efficacité bénéfice patient alors que cette dimension est prise en compte aux Etats-Unis dans notre dossier d'enregistrement.

Mme Christine-Lise JULOU - Pour certains dispositifs, il est nécessaire de donner des preuves cliniques, en particulier ceux du groupe 3. Aux Etats-Unis, j'ai constaté que pour les essais que vous faisiez il y a une IND mais en ce qui concerne les dispositifs simples, cela ne s'appelle pas IND et on fait aussi des essais cliniques. Il y a donc clairement la possibilité aux Etats-Unis d'avoir des dispositifs de tri cellulaires enregistrés à titre de dispositifs. Dès lors qu'il y a des manipulations importantes, vous avez un statut de médicament.

Pensez-vous ne développer que les dispositifs médicaux sans développer les traitements cellulaires qui sont derrière ? Avez-vous les deux ?

Aux Etats-Unis, il y aurait deux ou trois dispositions qui s'appliqueraient. Cela dépend de ce que l'on veut faire.

Mme Elisabeth KASZAS - Le système de tri cellulaire que nous commercialisons aujourd'hui relève du dispositif médical de type 3. Il a été approuvé par un organisme notifié européen et je vous invite à consulter le dossier si vous le souhaitez. Ce système a été testé cliniquement.

L'autorisation d'essai (IND) s'applique dans notre cas au progéniteur, c'est-à-dire aux cellules sélectionnées cultivées. Pour les cellules sélectionnées, ce que nous souhaitons commercialiser, c'est le système ISOLEX qui fait l'objet d'une IDE aux Etats-Unis, qui est considéré comme un matériel médical de type 3, sous la responsabilité du cyburd aux USA et non pas de la CDRH. C'est donc considéré comme un dispositif médical de la classe biologique et nous sommes amenés à présenter un certain nombre de données cliniques, non seulement pour démontrer la sécurité d'utilisation d'un tel système mais aussi le bénéfice au patient.

Mme Christine-Lise JULOU - Pensez-vous que l'exigence de preuve d'efficacité va venir ou pas en Europe ?

M. Michel CIBAUT - Le dispositif médical est un procédé, et il me semble un peu logique de séparer le procédé qui permet de faire quelque chose avec l'efficacité du résultat du produit lui-même surtout lorsque l'on est en biologie. Il faut être prudent et distinguer cette définition de celle du médicament qui est bien établie.

M. Philippe LERAT - Les produits issus des dispositifs, en tant que tels, rentrent dans la définition large du médicament, à savoir qu'ils ont un effet curatif ou préventif à l'égard des maladies. Ils peuvent ne pas se présenter sous forme de préparations pharmaceutiques.

M. Michel CIBAUT - Le médicament est très bien défini. Les produits à la limite sont clarifiés au niveau européen avec les agences du médicament. Il y a même des dispositifs médicaux pour lesquels il peut y avoir une partie pharmaceutique demandée à une agence (ex. dans les poches de sang pour la partie anticoagulants). Changer la législation du médicament me paraît une aventure.

Nous sommes dans un domaine où les expériences se recourent. Vouloir passer tout vers le médicament me paraît aléatoire.

M. Philippe LERAT - Ces produits à visée thérapeutique se déclinent en médicament mais effectivement on peut se demander si ces produits ne sont pas eux-mêmes des médicaments, même s'ils ne rentrent pas dans la définition.

M. Michel CIBAUT - Je vais faire de l'amalgame. Nous avons des poches par la récolte du sang avec un anticoagulant. Nous avons des autorisations de mise sur le marché. Dans trois ans, nous n'en aurons plus car les anticoagulants sont devenus des dispositifs médicaux. Depuis 15 ans déjà, je sais que ce n'est pas un médicament.

En terme de santé publique, c'est normal que les pouvoirs publics se préoccupent de ces choses. Il y a plusieurs possibilités pour le faire. L'existence d'un bureau à la DGS pour ces spécialités me paraît légitime.

Je reprends une citation d'un très grand ministre qui a dit que les agents pourraient être un signe de dysfonctionnement de l'administration. Je vous laisse juge de cette remarque.

Je pense que l'administration a la capacité, les moyens de régler ce type de problèmes.

M. Gilles LECOQ - Pour prendre la défense de l'administration : sur le plan de l'environnement de production, l'AFS, avec la collaboration avec l'établissement français des greffes est en train d'établir ces règles de bonne pratique. La DGS y participe et je pense que, d'ici la fin de l'année, sous

forme de décret d'application de la loi de juillet 1994, toutes ces règles seront prises.

M. Claude HURIET - M. Berdugo souhaite-t-il ajouter quelque chose ?

M. Gabriel BERDUGO - Quelques mots simplement. Effectivement, nous avons obtenu pour le mois de janvier 1995 le marquage CE pour ce type de matériel. Nous essayons de rester dans un système clos pour limiter les contaminations des manipulateurs et des produits.

M. Claude HURIET - Actuellement, il existe des dispositions réglementaires pour la plupart européennes : considérez-vous que le travail législatif national, en ce qui vous concerne, n'a pas de fondement ? Est-ce utile d'envisager une modification de la réglementation européenne ou vous convient-elle ? Nous allons dans le sens d'un agrément des centres : qu'en pensez-vous ?

Comment concevez-vous la mission de l'Agence française du sang : a-t-elle encore une place aujourd'hui ?

M. Michel CIBAULT - Sur l'aspect strictement juridique, notre position est très claire. En ce qui concerne le système de séparation, je pense que l'enregistrement répond à une question précise : ce produit peut-il séparer correctement, dans de bonnes conditions de sécurité ?

Je crois que les conditions d'encadrement, avec de bonnes pratiques de fabrication, sont indispensables.

Autre aspect : est-ce que tout le monde, en France, peut tout faire, partout ? Là encore, c'est à l'administration à mettre en place des règles pour développer la thérapie dans un cadre de sécurité et d'efficacité.

Sur l'AFS, je ne suis pas sûr d'avoir bien compris le sens de votre question.

M. Claude HURIET - Je me demande, si l'AFS avait été créée plus tôt, si elle aurait eu la même place : est-ce que la multiplicité des structures a un sens ?

M. Michel CIBAULT - Je pense qu'il faut séparer la préparation des produits labiles qui sont du rôle de la transfusion, de la fabrication de ce qui est un médicament. Lorsque l'on confie à quelqu'un la responsabilité de faire de la recherche, du développement, du contrôle de qualité et de définir ce qui est bon pour le patient, je crois que l'on doit s'attendre à des dysfonctionnements. C'est vraiment là le coeur du problème pour les produits du fractionnement.

Aujourd'hui, il y a un laboratoire national de fractionnement, qui a le statut d'établissement pharmaceutique, soumis à la loi commune à l'inspection générale de la pharmacie, qui dépose des dossiers comme n'importe quelle société. Je dirais que les erreurs du passé sont dépassées.

Je ne suis pas sûr qu'il était nécessaire de créer l'AFS. On pourrait concevoir une agence du matériel médico-chirurgical, une agence des produits biologiques ... Si l'administration et la fonction publique font leur devoir, les problèmes doivent être réglés avec ou sans organismes.

M. Jean-Paul CANO - Je voudrais être vraiment sûr que la directive européenne vous convienne.

M. Michel CIBAUT - L'absence de législation ne me convenait pas. Depuis le 1er janvier 1995, il y a une directive sérieuse, documentée pour tous les pays européens, qui va apporter un changement très important au niveau des entreprises, des investissements nécessaires. Les questions se posent maintenant sur les personnes qui sont appelées à juger et non sur les exigences elles-mêmes.

M. Jean-Paul CANO - Et aussi sur le contrôle du produit fini ?

M. Michel CIBAUT - L'industrie depuis longtemps pense que le contrôle final ne détecte rien ou presque. Le seul moyen de faire un bon produit, c'est de le contrôler au cours de la production.

M. Jean-Paul CANO - Si vous étiez en charge du ministère de la Santé, laisseriez-vous les choses en l'état ?

M. Michel CIBAUT - Je créerais à la DGS un bureau spécifique avec un fonctionnaire de très haute qualité et une équipe ramassée pour mettre en ordre et faire bouger les choses. Le travail dépend de la qualité des hommes responsables.

Mme Christine-Lise JULOU - Il est possible d'utiliser des dispositifs dans le cadre de la préparation de produits de thérapie cellulaire, ou d'utiliser des dispositifs sans donner naissance à un produit de thérapie cellulaire; il est aussi possible de préparer des produits de thérapie cellulaire sans utiliser de dispositif. Que pensez-vous que la législation doit être, dans ce cas-là, parce qu'en ce moment il n'y a rien ?

M. Michel CIBAUT - C'est à l'entreprise à démontrer que le produit fabriqué l'est en toute sécurité. La visite d'un inspecteur en pharmacie, une fois par an, n'apporte pas la réponse comme vous le savez.

C'est à l'entreprise à travailler avec des bonnes normes de fabrication.

S'il est démontré dans un délai raisonnable que c'est une nouvelle thérapie qui va naître et qui va se développer, faut-il avoir un, deux, trois centres en France ou en Europe qui vont travailler pour les cliniciens ? Ce serait à mon avis bloquer les recherches dans ce domaine. Il faut permettre aux scientifiques de travailler dans des structures en pleine sécurité.

## **XI. AUDITIONS DU MERCREDI 12 JUILLET 1995**

### ***A. AUDITION DU PROFESSEUR JEAN-FRANÇOIS BACH, PRÉSIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DE LA LIGUE CONTRE LE CANCER***

M. Jean-François BACH - Je ne suis pas spécialiste de la thérapie génique. Cependant, je m'y intéresse à différents titres. J'ai participé aux travaux des groupes de réflexion de l'Académie des Sciences et de l'Académie de médecine ; en tant que Président du Conseil scientifique de la Ligue contre le cancer, je participe au développement de la thérapie génique en cancérologie, en concertation avec les pouvoirs publics.

Je suis plus directement compétent en matière de thérapie cellulaire. Je participe à des projets concernant les greffes d'îlots de Langerhans, de moëlle osseuse. Je participe enfin aux travaux de l'Etablissement français des greffes qui a pour mission de veiller au développement harmonieux, pour l'efficacité et la sécurité, des thérapies cellulaires quand elles entrent dans le champ des transplantations.

Le cancer est un des domaines privilégiés du développement de la thérapie génique. Il suffit, pour s'en convaincre, de voir le nombre d'équipes qui travaillent ou ont travaillé en cancérologie.

Quelle place réserver à la thérapie génique aujourd'hui et demain ? En cancérologie, les thérapeutiques conventionnelles (chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie) ne progressent presque plus. Le pronostic en cancérologie reste médiocre. Il faut trouver autre chose.

La suggestion avait été faite depuis de nombreuses années de stimuler les réponses immunitaires. La thérapie génique offre le premier véritable espoir d'atteindre ce but avec succès. Elle pourrait concerner un nombre considérable de patients.

Les résultats obtenus dans le domaine pré-clinique sont intéressants. Aux Etats-Unis, il y a déjà eu des résultats cliniques. Ainsi, le transfert génique d'antigène HLA -qui transforme en greffe allogénique un mélanome après introduction du DNA- amène une réduction de ces mélanomes.

Les acteurs des principaux centres de cancérologie, mondiaux et français, estiment qu'il faut mettre tous les moyens nécessaires au service du développement de la thérapie génique. S'il est toujours difficile de faire des prédictions en médecine, on peut néanmoins raisonnablement penser qu'on arrivera à des résultats intéressants à moyen terme.

En cancérologie, il y a donc une place importante à réserver à la thérapie génique. Il en est de même dans les autres grandes maladies, et notamment les maladies génétiques.

Le domaine de la cancérologie est peut-être paradoxalement d'accès plus simple parce qu'il y a des voies d'approche assez logiques qui ne nécessitent pas, comme pour les maladies génétiques, de régler tous les problèmes complexes de régulation, d'expression des gènes et d'accès à certains tissus. On transfère un gène dans une tumeur avec des produits comme les cytokines ou des gènes qui induisent une réaction allogénique. Les progrès sont à attendre dans un terme assez court.

Les moyens nécessaires sont à notre portée. Il y a eu un effort de l'Etat et de la charité publique. Le nombre d'équipes subventionnées est raisonnable.

Les risques ont été évalués de façon précise. Ils sont liés aux vecteurs viraux. Toutes les précautions ont été prises sur le plan virologique, notamment avec la construction de chambres d'isolation, au-delà même du strictement nécessaire dans l'état actuel des connaissances. En écoutant les meilleurs spécialistes, je me suis senti rassuré.

Sur le plan réglementaire, il faut surveiller le développement des thérapies géniques et ne pas laisser se développer des traitements sans surveillance stricte. Il y a trop d'aléas.

Mais tout cela porte sur un domaine formidablement évolutif. Les connaissances d'aujourd'hui sont complètement renouvelées par rapport aux connaissances d'il y a un an ou deux. Les progrès sur les vecteurs viraux sont rapides.

Dans un an ou deux, ils auront peut-être été abandonnés. Les problèmes de sécurité se poseront dans une optique différente.

Je vois assez mal comment on pourrait rédiger des textes réglementaires sur des thérapeutiques bénéficiant de progrès aussi imprévisibles.

Un équilibre entre une surveillance stricte et des textes pas trop contraignants doit s'établir. La machine administrative dépasse souvent l'auteur des textes.

Une concertation nationale et internationale doit être maintenue.

La dimension internationale est importante à prendre en considération. Il y a des compétences dont il serait dommage de ne pas profiter.

Il faut nous placer dans un contexte international pour le progrès de la médecine. Si nous prenions du retard, les conséquences seraient fâcheuses : quand un pays n'occupe pas les premières places dans un domaine de recherche, l'expérience prouve que la qualité des soins, directement ou indirectement, en pâtit. Nous sommes pour l'instant bien placés. Il faut veiller à ce que nous restions dans le concert international, pour le progrès et la sécurité. Il ne faudrait pas non plus que nous soyons en avance pour définir des contraintes, ce qui conduirait certains programmes internationaux à être développés en dehors de notre pays.

Voilà les commentaires que je voulais faire sur la thérapie génique.

Je pourrais vous dire quelques mots sur la thérapie cellulaire lorsque vous m'aurez dit comment vous la définissez, puisqu'on peut y mettre beaucoup de choses, y compris la transfusion sanguine.

M. Claude HURIET - La limite entre la transfusion sanguine et le médicament est délicate à définir, avec toutes les conséquences juridiques et industrielles qui en découlent.

En matière de thérapie génique, j'ai trois questions à vous poser.

Pour l'application de la thérapie génique en oncologie, vous avez évoqué la concertation avec les pouvoirs publics. J'aimerais que vous développiez ce point. La commission des Affaires sociales a confié à M. Chérioux une mission sur l'utilisation des fonds récoltés par les associations faisant appel à la générosité publique.

Cette concertation se fait-elle entre les pouvoirs publics et la Ligue ou met-elle en cause d'autres partenaires ? Est-il souhaitable de parvenir à une réflexion stratégique concertée en matière de recherche-développement ?

Comment utiliser de façon optimale les moyens financiers, d'où qu'ils viennent ?

Est-il nécessaire de sélectionner les équipes et d'établir une stratégie concertée ? Les progrès accomplis sont-ils le fait de deux ou trois équipes qui se détachent des autres ou faut-il conserver une structure éclatée à travers des pôles de recherche qui peuvent se développer et mourir très vite ?

J'ai rencontré des oncologues qui m'ont interrogé sur les risques induits par l'interruption des protocoles. En application de la loi du 20 décembre 1988, les personnes peuvent se retirer à tout moment d'un protocole

sans avoir à se justifier. Dans ce cas, ne constituent-elles pas, pour elles-mêmes et pour les autres, un danger à travers les vecteurs viraux qui leur ont déjà été administrés ?

M. Jean-François BACH - A la Ligue, nous avons le souci de tenir compte du désir des personnes qui nous ont donné de l'argent.

D'une part, nous devons respecter la vocation de ses fonds : l'aide à la recherche en cancérologie, même si nous définissons la cancérologie au sens large, sans exclure les laboratoires de recherche fondamentale en biologie moléculaire, en virologie, en immunologie. Leurs travaux bénéficient à la cancérologie.

D'autre part, le public comprendrait mal que nous soyons trop liés aux pouvoirs publics pour la distribution de sommes qu'il nous a versées pour des actions spécifiques.

Les membres du Conseil scientifique que je préside, qui sont tous impliqués dans la recherche publique (directeurs d'unités à l'INSERM, au CNRS, d'unités hospitalo-universitaires), souhaitent que les grands domaines abordés par notre association le soient de manière concertée avec l'Etat et les grands organismes de recherche.

En pratique, il y a deux ou trois niveaux d'interaction. Nous aidons, à la demande des pouvoirs publics et après discussion avec nos instances, des projets communs.

En matière de thérapie génique, nous avons participé à une action commune avec les ministères de la santé et de la recherche et d'autres associations (AFM). Nous travaillons ensemble avec un comité d'experts.

En plus, nous avons, dans des domaines précis, des projets qui nous sont soumis par le CNRS ou l'INSERM et pour lesquels ces organismes nous demandent une aide.

Nous travaillons en concertation permanente. Il serait illogique d'envisager une autre situation. Nous apportons des fonds pour l'équipement et le fonctionnement. Nous ne voulons pas apporter de salaires, pour des raisons qui tiennent à notre statut. En fait, dans la plupart des centres hospitaliers et des laboratoires INSERM ou CNRS, les salaires sont versés par l'Etat.

L'ARC ne fait pas partie de cette concertation sur la thérapie génique. Elle ne participait pas à l'action commune avec les ministères.

Devons-nous avoir une politique scientifique propre ? Il ne faut pas que la politique scientifique des associations se substitue à celle de l'Etat. Inversement, nous devons respecter la volonté des donateurs. Cela amène des distorsions dans les aides aux différentes maladies. Il n'y a pas d'association

qui aide la recherche sur le diabète. Pourtant, le diabète concerne 1 million de personnes. De même, la recherche fondamentale est moins aidée que la recherche appliquée.

Faut-il sélectionner les équipes ? Dans quelques années, certaines thérapies géniques seront bien standardisées. Nous n'en sommes pas encore là.

Pour mettre en place des programmes de ce type, il faut avoir une masse critique. Seuls quelques pôles régionaux peuvent le faire. Nous devons inciter au regroupement des forces, dans l'intérêt même de la sécurité. Des structures éclatées sont difficilement maîtrisables.

Dans un autre domaine, les transplantations, il y a eu un désir similaire de limiter le nombre des centres habilités.

Monter des centres de haute technologie dans un grand nombre d'endroits coûte cher.

Vous m'avez interrogé sur la sécurité. Dans l'état actuel de la recherche, on s'aperçoit que les organismes qui reçoivent les vecteurs adénoviraux développent des réactions immunitaires. Si les précautions ont été prises (chambre stérile), la sécurité ne pose pas de problème important pour l'instant. Les choses peuvent évoluer. Toutefois, dans l'hypothèse où le malade renoncerait au bout de quelques jours et demanderait à quitter sa chambre stérile, un vrai problème pourrait se poser.

M. Jean-Paul CANO - A-t-on une idée du nombre de malades qui ont interrompu les essais ?

M. Jean-François BACH - Je ne connais pas la réponse à cette question.

M. Jean-Paul CANO - Il serait intéressant de connaître les raisons de l'interruption.

M. Jean-François BACH - Un malade, pour raison personnelle, peut arrêter tout protocole.

M. Alain FISCHER - D'une manière générale, une sélection préalable des patients est effectuée.

M. Claude HURIET - Dans les formulaires du consentement, il est prévu qu'à tout moment un malade peut abandonner.

Mme Marie-Paule SERRE - La notion de consentement éclairé doit répondre à la difficulté. Le malade peut sortir du protocole en restant sous surveillance.

Mme Marie-Thérèse NUTTINI - Il est arrivé que des gens quittent les essais et ne soient pas suivis. Il y a un autre cas : celui des radio-pharmaceutiques. Rien n'empêche la personne de partir.

Mme Christine-Lise JULOU - Les personnes peuvent abandonner parce que les examens sont traumatisants, à la suite d'effets indésirables, quand ils ne ressentent pas d'amélioration de leur état de santé et que les contraintes leur semblent injustifiées.

M. Gilles LECOQ - D'après M. Tabuteau, les thérapies cellulaires non géniques doivent avoir le statut du médicament. Qu'en pensez-vous ?

M. Jean-François BACH - Les thérapies cellulaires allogéniques font l'objet de progrès scientifiques rapides qui modifient fréquemment les conditions de leur administration. La propriété d'un médicament est de répondre à des règles de préparation standardisée. Pour l'instant, nous en sommes encore au stade du procédé, pas du produit. Il s'agit de cellules vivantes, utilisées ex temporanément. Ce sont des thérapeutiques appliquées dans des situations de grande gravité.

A l'Etablissement français des greffes, nous considérons que lorsqu'il s'agit d'une greffe classique, que l'on a du temps devant soi, qu'un autre traitement est possible, on peut prendre le temps de réfléchir. Quand on doit pratiquer une greffe de moëlle, le contexte est dramatique. L'éthique de la sécurité doit être complètement respectée mais tout doit être fait pour qu'elle ne devienne pas un frein à des progrès applicables à des malades dont la vie est menacée à court terme.

M. Claude HURIET - La situation se complique pour moi. Les enjeux sont apparus au niveau du développement de la recherche industrielle. Si l'on rapproche la thérapie cellulaire des produits sanguins, on se retrouve dans une situation de monopole. Si on estime qu'elle est équivalente à l'administration d'un médicament, la situation est différente. Où mettre la limite entre la transfusion sanguine et le médicament ?

M. Jean-François BACH - Pour le développement industriel des procédés de greffes de moëlle osseuse ou d'ilôts de langerhans, il n'y a pas d'intervention qui pose problème.

Le traitement des cellules qu'on va réinjecter ne doit pas faire basculer l'ensemble de la thérapie cellulaire dans le registre du médicament. Quand on saura maîtriser les conditions de rejet, les greffes de moëlle osseuse auront un avenir intéressant.

M. Claude HURIET - J'avais le sentiment que l'ère des greffes de moëlle allait s'achever au fur et à mesure de l'application de la thérapie cellulaire.

M. Jean-François BACH - Comme les autres maladies autoimmunes, le diabète insulino-dépendant est une maladie de la cellule souche. Si on arrivait à proposer un protocole de greffe de moëlle sans danger, nous aurions une thérapeutique qui guérirait définitivement la maladie.

On peut aussi envisager la combinaison de la greffe de moëlle et de la thérapie génique. On ne peut pas dire ce qui se passera dans les vingt années à venir mais il me semble que la greffe de moëlle aura une place très importante dans le traitement de nombreuses maladies. Pour la greffe du foie, on est passé de la recherche à la pratique de routine assez rapidement.

Les greffes d'îlots de Langerhans progressent considérablement. Les îlots peuvent se conserver au froid. On peut envisager de créer des banques d'îlots permettant de choisir la compatibilité.

***B. AUDITION DE M. HERVÉ FRIDMAN, MEMBRE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE CONTRE LE CANCER***

M. Hervé FRIDMAN - Je suis impliqué dans des approches de thérapie cellulaire depuis sept ans à l'Institut Curie en ayant la responsabilité des programmes de biothérapie puis, maintenant, de thérapie génique.

Les thérapies cellulaires auxquelles j'ai directement participé et que j'ai mises en pratique ont comme objectif de traiter les malades atteints d'un cancer métastatique à l'aide de lymphocytes prélevés, soit à partir du sang, soit à partir des tumeurs de ces malades, qu'on appelle des TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes) et qui sont cultivées en laboratoire pendant plusieurs semaines (environ cinq) pour obtenir une population homogène et efficace, puis réinjectées au malade.

J'ai, dans ce domaine, une expérience qui va du prélèvement, de la culture en laboratoire à la réinjection en présence de facteurs de croissance produits par génie génétique (interleukine II) ou de surnageants de culture de lymphocytes de sang issus des banques des centres de transfusion sanguine.

Nous débutons des essais de thérapie génique dans le cadre de malades cancéreux. Les thérapies géniques sont aussi des thérapies cellulaires. Une des approches consiste à injecter des cellules xénogéniques qui ont reçu un gène différent (interleukine II), modifiées génétiquement.

Les autres approches consistent à utiliser des vecteurs viraux.

Dans ces thérapies géniques, il y a deux objectifs :

- le premier, purement d'immuno-thérapie, a comme objectif de stimuler le système immunitaire d'un patient cancéreux, soit à l'aide de cellules modifiées, soit en tentant de faire une vaccination avec des virus-vaccines dans lesquels on a mis un gène pour un antigène tumoral ;

- le second vise à modifier l'expression d'un oncogène de tumeur en le neutralisant. On modifie le produit du gène muté de la cellule tumorale de façon à ce qu'elle entre dans un processus normal de mort cellulaire.

M. Claude HURIET - Il est difficile d'établir une limite entre thérapie cellulaire et thérapie génique. Dans vos démarches, vous passez de l'une à l'autre. Ceci rend difficile la définition et les conséquences en terme de statut juridique.

En ce qui concerne votre domaine de recherche, y a-t-il une stratégie commune ?

Vous êtes administrateur de l'ARC. Il y a des structures publiques, para-publiques et privées qui mobilisent des moyens financiers et humains pour la thérapie génique et la thérapie cellulaire. Une stratégie concertée vous paraît-elle souhaitable ?

M. Hervé FRIDMAN - Le domaine de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique est exemplaire d'une interface entre la recherche fondamentale, la recherche appliquée et industrielle.

En ce qui concerne la recherche fondamentale, les financements doivent être les plus importants possibles et les moins contrôlés, mis en perspective possible. La structure de la recherche appliquée oblige à la concertation.

Il y a quelques industriels, peu nombreux, qui fournissent l'essentiel des cellules, vecteurs viraux et non viraux qui permettent de passer la barrière de l'application à l'homme et sont à l'interface des différents groupes qui font de la recherche thérapeutique appliquée (Rhône-Poulenc, Transgène, Gene Cells). Il y a une coordination presque obligée par l'aval.

La puissance publique et les structures caritatives qui aident à la recherche doivent avoir leur propre organisation. Elle s'est mise en place l'an passé, à la suite de la recommandation de deux collègues, présents dans votre comité d'experts. Le ministre a demandé la création de centres et de réseaux de thérapie génique.

Administrateur de l'ARC depuis peu, je ne peux vous dire pourquoi elle ne fait pas partie du réseau. Elle n'a pas dû être conviée à participer au financement.

Pour le développement d'approches thérapeutiques nouvelles, lourdes sur le plan financier, avec des dangers de dissémination par des virus recombinants éventuels, d'utilisation de cellules modifiées, plus il y aura une organisation structurée et des niveaux de concertation, mieux ce sera.

M. Alain FISCHER - Vous évoquez une coordination par l'aval. Quelle est votre opinion sur la situation française ? Y a-t-il des aspects réglementaires qui pourraient favoriser l'engagement d'autres structures industrielles dans cette recherche ?

M. Hervé FRIDMAN - Il est dommage qu'un seul grand groupe français se soit fortement investi dans ce type de recherche. Une situation de monopole s'installe. Elle donne un avantage d'efficacité à court terme mais toute situation de monopole a ses désavantages.

A l'heure actuelle, le problème majeur de la recherche *in vitro* n'est pas de trouver des gènes cibles ou des outils pour les modifier, mais d'avancer à petits pas dans l'amélioration des techniques qui permettent d'avoir plus de bonnes cellules, moins chères, plus d'efficacité dans les modifications de cellules. A l'étape du traitement, le problème majeur est d'évaluer les myriades de voies d'administration, avec des contrôles d'expression conditionnelle des gènes, de sélectivité, de spécificité ...

La réglementation doit être minimale et souple à partir du moment où l'on s'est assuré qu'il n'y a pas de danger pour le malade et son environnement. La réglementation actuelle freine l'avancée rapide des techniques, des protocoles, des modes d'administration.

On prend le risque, si elle devient trop rigide, d'avoir beaucoup d'outils et peu de possibilités d'effectuer les tests.

M. Claude HURIET - Quels sont les freins actuels ?

M. Hervé FRIDMAN - Je voudrais vous faire part de deux expériences personnelles. Depuis plusieurs années, nous avons commencé à faire de la thérapie cellulaire avec des lymphocytes infiltrant des tumeurs, en faisant le mieux possible. Nous avons traité des malades qui avaient échoué dans toutes les autres thérapeutiques, y compris l'immunothérapie, puis des malades qui avaient des réponses partielles sous immunothérapie et nous essayions de transformer des réponses partielles en réponse complète. Nous avons eu quelques succès. On nous a enjoint d'arrêter immédiatement ce que nous faisons jusqu'à ce que l'Agence du Médicament nous délivre l'autorisation. Nous l'avons reçue mais nous avons perdu 6 ou 7 mois. Entre temps, le réseau clinique s'est effiloché. Il faut recommencer.

L'autre exemple porte sur les essais de thérapie génique. Il faut passer devant six commissions sans préjuger de ce qu'elles demanderont, les unes

après les autres. Si on pouvait réduire ce nombre, ou passer devant une intercommission, nous gagnerions en efficacité et en harmonie de fonctionnement.

M. Claude HURIET - Le deuxième exemple ne m'est pas inconnu. Le premier m'intéresse. Qui avait donné l'autorisation ? Pourquoi les essais ont-ils été arrêtés ? Le long délai ne coïncide-t-il pas avec la mise en place de l'Agence ?

M. Hervé FRIDMAN - Personne n'a donné d'autorisation en dehors de l'avis du CCPPRB. C'est l'Agence du médicament qui nous a demandé d'arrêter.

M. Jean-Paul CANO - C'est la commission de sécurité virale, la seule qui existait à l'époque.

Mme Christine-Lise JULOU - Il me semble qu'un certain nombre de commissions se sont saisies du dossier, et notamment l'Agence du sang. Le temps de passer devant toutes les commissions explique le délai avant l'autorisation.

M. Hervé FRIDMAN - J'ai pris cet exemple parce que je viens de le vivre. Il s'est terminé de façon positive. Nous avons été pris a posteriori. Je ne voudrais pas en faire un cas d'espèce. Comment faire pour garder les conditions de sécurité et d'éthique, tout en prévoyant l'imprévisible. Il ne faut pas réglementer tout le système.

M. Jean-Paul CANO - Quels pourraient être les critères de sélection des équipes ?

M. Hervé FRIDMAN - Il me semble que la réponse vous appartient.

M. Jean-Paul CANO - Il y a huit jours aux USA, la décision par le NIH a été prise de créer un groupe chargé d'étudier les critères de sélection ou de reconnaissance des équipes qui seront habilitées à faire de la thérapie génique *in vivo et ex vivo*. Pour vous, quelles sont les exigences à remplir ?

Je vous remercie d'avoir rappelé la nécessité d'une intercommission. Il n'y a pas que la réglementation qui freine les progrès. Le manque d'organisation et de moyens sont aussi des freins !

M. Hervé FRIDMAN - Il y a eu un débat, dans le passé, lorsque le ministère de la santé avait décidé de créer un budget de programme. Au moment du lancement de l'immunothérapie, quand l'AMM avait été accordée à l'interleukine II, un certain nombre de centres de référence avaient été sélectionnés pour les traitements d'immunothérapie, afin de mener une recherche post AMM et de coordonner les approches thérapeutiques. Quatre centres avaient été identifiés en cancérologie : Curie, Institut Gustave Roussy,

Marseille et Lyon. Cela n'a pas remarquablement marché parce que les gens ne se sont pas coordonnés.

Les critères qui avaient été retenus peuvent être étendus à d'autres situations :

- l'existence d'une structure médicale forte dans le domaine considéré. Par exemple, dans le cas précité, l'oncologie médicale.

- une structure de réanimation. C'est maintenant moins nécessaire.

- un laboratoire de biologie hospitalière fort et capable d'assumer un suivi et d'apporter un plus dans l'analyse des facteurs prédictifs de réponse.

- un centre déjà engagé dans ce type d'approche, qui permette de faire l'interface avec le monde industriel et qui soit susceptible de faire évoluer le plus rapidement les thérapeutiques nouvelles.

Nous pouvons faire les mêmes démarches pour la thérapie génique.

Ceci doit être accompagné d'une équipe de biologie forte et susceptible d'évaluer les résultats.

Ces critères permettraient facilement d'identifier les centres à retenir.

M. Claude HURIET - Dans les travaux que vous menez, êtes-vous la seule équipe en France ?

M. Hervé FRIDMAN - Non.

M. Claude HURIET - Vous intégrez-vous dans un réseau national ou international ? Avez-vous une stratégie en matière de recherche fondamentale et de recherche clinique appliquée ou simplement des contacts avec les responsables d'équipes de recherches ?

M. Hervé FRIDMAN - Il y a eu des allers et retours entre les deux situations. Il y a eu de ma part une évolution naturelle de « pionnier de l'immunothérapie en cancérologie », vers l'utilisation d'approches plus spécifiques qui ont été les TIL puis les cultures cellulaires. A ce moment-là, j'ai pris des contacts avec des collègues, des industriels.

Parallèlement à cela, il y a eu une organisation de la recherche. Je l'ai vue à trois niveaux :

- L'Institut Curie fait partie de la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Un groupe d'immunothérapie a été créé ainsi qu'une organisation nationale.

- Le deuxième aspect relève des structures comme la Ligue contre le cancer ou l'ARC qui ont fait des appels d'offres lourds dans le domaine de la thérapie génique. Il apparaissait clairement que des recherches coordonnées ou collaboratives avaient plus de chance de bénéficier de financements importants. Ceci a suscité plusieurs regroupements.

L'appel d'offres des ministères de la recherche et de la santé a poussé à la constitution de réseaux de thérapie génique.

Nous ne nous sommes pas mis en réseau parce que l'Institut Curie est déjà une grosse institution qui a ses actions personnelles.

Dans des centres moins lourds, cet appel d'offre a eu un rôle d'organisation et de structuration.

En ce qui me concerne, je n'ai pas fait la recherche que j'ai entreprise parce qu'il y a eu une structuration, mais il est clair que, depuis que je fais de la recherche à interface thérapeutique, la volonté d'organisation et de structuration est plus forte.

M. Claude HURIET - La procédure d'appel d'offre, qui est de la responsabilité de la puissance publique, est un élément fédérateur.

M. Hervé FRIDMAN - Avec les critères que j'ai évoqués précédemment, une double procédure d'appel d'offres et d'agrément joue un rôle extrêmement structurant.

### ***C. AUDITION DE M. DANIEL COHEN, DIRECTEUR GÉNÉRAL DU CENTRE D'ETUDE DU POLYMORPHISME HUMAIN***

M. Claude HURIET - La commission des Affaires sociales m'a confié une mission de réflexion et de proposition sur les thérapies géniques et cellulaires. Cette mission a été initiée, à l'initiative du Président Fourcade, par une visite du centre que vous dirigez avec mon maître, Jean Dausset, puis du Genthon.

M. Daniel COHEN - La thérapie génique s'adresse à certaines personnes dont le génome comporte une erreur d'orthographe qui a des conséquences catastrophiques. La thérapie génique se propose de greffer un gène qui fonctionne normalement. Il ne s'agit pas d'ôter l'erreur d'orthographe mais de rajouter quelque chose qui n'existe plus. Ceci est la thérapie génique dans le cadre des maladies dites génétiques ou héréditaires. Le plus souvent, il s'agit de maladies monofactorielles, c'est-à-dire qu'il n'y a qu'une seule faute d'orthographe dans le malade atteint.

La thérapie génique peut s'adresser à d'autres maladies, non héréditaires : on peut greffer un gène dans des cellules devenues folles. Par exemple, on greffe un gène tueur dans des cellules cancéreuses. La cellule deviendra beaucoup plus sensible au médicament.

Pour greffer un gène, il faut un système qui lui permette d'entrer dans la cellule.

Quand on fait une greffe de rein, on ouvre le corps de l'individu et on transplante un rein nouveau. Pour la thérapie génique, ce n'est pas aussi simple : il faut utiliser un vecteur, c'est-à-dire un autre petit génome, tout à fait capable d'autonomie. On greffe d'abord le gène intéressant dans un virus, puis on charge le virus de transporter ce gène là où il doit aller.

Il y a deux types de thérapies : la thérapie somatique consiste à faire entrer le nouveau gène dans toutes les cellules sauf celles qui servent à la reproduction, la thérapie germinale consiste à faire entrer le gène dans les cellules qui servent à la reproduction.

Pour que le système avance :

- il faut identifier un nombre de gènes extrêmement important. Il y a 2.000 à 3.000 maladies humaines qui pourraient aujourd'hui bénéficier de la thérapie génique. Elles représentent 0,5 % de la population, essentiellement des enfants. Les maladies des adultes représentent 10 à 20 % de la population.

Il est difficile de trouver des industriels qui acceptent d'investir dans le traitement d'une maladie qui ne concerne que quelques centaines de personnes. Le grand goulot d'étranglement est économique. La recherche en thérapie qui est faite pour les grandes maladies (cancer) bénéficiera au traitement des maladies rares.

On est confronté à une population extrêmement demandeuse (les handicapés, les personnes atteintes de maladies monofactorielles) et il n'y a qu'une centaine de gènes identifiés. 99 % du travail reste à faire.

Il faut développer les bons vecteurs. On ne peut pas imaginer de greffer un gène dans un vecteur dangereux. A ma connaissance, je ne connais pas de vecteurs sans risque. Il y a toujours une possibilité pour qu'un vecteur se modifie et produise quelque chose de mauvais : on peut calculer le risque en fonction des vecteurs.

Les gens qui s'en occupent savent mesurer les risques. Il y a deux risques : pour l'individu qui reçoit le traitement, pour les générations futures. Un enfant atteint de mucoviscidose, qui doit mourir à 15 à 20 ans, a tout à gagner en prenant le risque, par exemple, de développer un cancer (un cas sur un million).

Quand les gènes, le bon vecteur seront identifiés (il y a là encore quelques dizaines d'années de travail), il faudra produire des lots absolument sans risque, de par la qualité intrinsèque du vecteur mais également de la préparation. C'est une grande responsabilité qui incombe essentiellement aux industriels.

On peut s'interroger sur le choix entre la thérapie génique somatique et la thérapie génique germinale. La thérapie génique germinale, aujourd'hui, n'est pas souhaitable. On ne connaît pas assez les risques. La connaissance n'est pas assez avancée. Toutefois, il ne faut pas la condamner définitivement, au nom des générations futures.

Par exemple, si la progression du Sida menaçait l'humanité, qu'on trouve un gène de résistance et qu'il n'y ait pas d'autres solutions, on pourrait imaginer recourir à la thérapie germinale.

Pour l'instant, tout ceci est prématuré.

Nous commettrions une faute si les méthodes de thérapie génique n'étaient pas accessibles à tous. Nous ferions, dans le cas contraire, une faute éthique. C'est un coût que la société doit assumer.

Nous allons développer cette technologie dans les pays industrialisés. Les pays du tiers-monde devront en bénéficier. Les maladies d'intérêt sont encore plus fréquentes dans ces pays. C'est l'éthique de la recherche publique que d'offrir aux populations non françaises et défavorisées les moyens de guérir.

M. Claude HURIET - Vous avez souligné le risque d'un étranglement économique. Redoutez-vous que la recherche privilégie les maladies fréquentes ? Dans ce cas, avez-vous une idée des mécanismes que la puissance publique pourrait mettre en place ? Nous sommes proches du concept des maladies orphelines.

M. Daniel COHEN - La recherche publique a un objectif national et un objectif économique qui n'a pas souvent de rapport avec le précédent.

Il n'y avait pas de recherche importante pour les maladies orphelines, jusqu'au moment où les malades ont considéré que la situation était insupportable.

Le Téléthon représente un petit pourcentage de la somme nécessaire pour traiter une ou deux maladies orphelines. Ce n'est pas suffisant pour traiter la myopathie de Duchêne qui est la plus fréquente. C'est un vrai problème de fond.

Le fait que l'industrie pharmaceutique et la recherche publique insistent sur les maladies fréquentes aura un effet d'entraînement pour les maladies orphelines.

Il faut laisser le Téléthon se développer. Sans cela, il n'y aura pas d'intérêt public pour ce type de maladie. Je peux le dire d'autant plus facilement que je ne suis plus financé par le Téléthon.

M. Jean-Paul CANO - Nous sommes tous conscients des goulots d'étranglement. Pourriez-vous en décliner quelques-uns, en dehors de l'aspect financier ?

Quelles sont les solutions techniques que vous proposez, au-delà du financement pour éviter un risque de décalage entre le traitement de certaines pathologies et celui des maladies orphelines ?

M. Daniel COHEN - Il n'y a pas d'autre solution que de travailler sur ces maladies et de dépenser de l'argent. Il faut mettre en place des équipes. Il n'y a pas de solution technique miracle.

M. Jean-Paul CANO - Quels sont les freins que vous avez vus ?

Je pense à la capacité de produire des vecteurs pour la recherche publique.

M. Daniel COHEN - C'est l'un des freins. Il faut :

- identifier plus de gènes,
- identifier et construire de bons vecteurs,
- avoir des bons lots accessibles aux chercheurs.

L'expérience que je connais est celle de Rhône-Poulenc. La compagnie se propose de fabriquer de bons lots et de les mettre à la disposition d'équipes de recherche académique qui rentreraient dans un groupe de coopération.

C'est quelque chose de positif qu'il faut encourager.

M. Claude HURIET - Quelle appréciation portez-vous sur l'organisation de la recherche, sur les moyens dont elle peut disposer et sur les conditions de leur affectation ?

Les besoins sont considérables. Il faudrait consacrer de telles sommes pour des malades rares que ce n'est pas compatible avec la nécessité de permettre à tout le monde d'y accéder.

M. Daniel COHEN - C'est vrai. Le problème est là. Nous n'avons pas assez d'argent. Nous disposons du 1/1000 de ce qu'il faudrait. Ce qui est grave sur le plan philosophique, c'est qu'on sait le faire mais qu'on ne veut pas le faire. Hélios a coûté 5 milliards de francs. Avec cet argent, on pourrait traiter quatre maladies génétiques. C'est un problème de choix.

1 km d'autoroute coûte 1 milliard. Pour le prix de 2 kms, on traite une maladie rare.

J'en ai parlé avec des personnalités du Conseil régional d'Ile-de-France. Elles m'ont répondu qu'une étude serait faite pour savoir s'il était plus rentable de construire 2 kms d'autoroute ou de traiter une maladie génétique rare. L'étude coûtait 250.000 francs. Elle n'a pas été faite.

M. Claude HURIET - A-t-on une idée des masses financières qui sont actuellement utilisées dans le domaine de la recherche clinique appliquée pour les thérapies géniques et cellulaires ?

M. Daniel COHEN - Le Téléthon rapporte 300 millions de francs par an. 30 à 40 millions sont consacrés aux thérapies géniques.

L'investissement de Rhône Poulenc et Transgène est entre 100 et 200 millions de francs, dont la majorité va à la recherche pour le cancer.

Pour vous permettre une comparaison, le budget de recherche industrielle de Roussel est de l'ordre de 2 milliards de francs.

M. Claude HURIET - Y a-t-il une concertation, un échange d'information entre les financeurs publics, para-publics, les organismes caritatifs, qui permettent une utilisation optimale des crédits ?

M. Daniel COHEN - Il n'y a pas de réels problèmes de communication. Tout le monde a intérêt à ce que le développement se fasse le plus rapidement possible.

M. Jean-Paul CANO - Que pensez-vous de l'attitude du Japon en matière de thérapie génique, fédérant sept des plus grands industriels, et mettant 1 milliard de yens dans une structure de contrôle ? L'information est publiée dans « Nature » de juin 1995. Le sigle de l'Association est N.A.V.E.C.

M. Daniel COHEN - Je ne le savais pas. Je trouve cela remarquable. Je savais cependant qu'une très grande opération, public-privé, d'analyse du génome était en cours.

M. Claude HURIET - De qui vient l'initiative ?

Mme Christine-Lise JULOU - Elle vient de l'Etat et vise à contrer le retard japonais à l'égard des USA et de l'Europe.

M. Jean-Paul CANO - Le Japon est parti très tardivement. Il a lancé son premier essai de thérapie génique ex vivo au mois d'avril en achetant son vecteur à GTI pour transférer le gène de l'I.L.2. Une structuration forte des capacités de recherche du secteur public et privé s'est opérée.

M. Daniel COHEN - Je trouve ça extraordinaire. J'ai une grande confiance dans l'organisation japonaise pour traiter le problème de façon efficace.

C'est une association public-privé dans le but de faire du bien à l'humanité, le plus vite possible.

Il faut dédramatiser la recherche privée. En France, le rapport à l'argent a des effets catastrophiques. On décerne les plus mauvais chercheurs à la recherche privée au lieu d'imaginer que la recherche privée a besoin de très bons éléments. C'est elle qui, en fin de compte, délivre le résultat concret pour la population.

Il y aurait une action extrêmement importante des pouvoirs publics à mener dans ce domaine.

M. Alain FISCHER - Je ne suis pas sûr que l'on puisse comparer les situations française et japonaise. Il y a deux industriels en France qui interviennent pour la thérapie génique. Les financements de Transgène viennent en grande partie de l'Etat. Il est possible de discuter d'une coopération entre le public et le privé mais il n'y a pas le tissu pour la réaliser. Il y a très peu d'investissement privé, peut-être pas beaucoup de savoir-faire.

M. Jean-Paul CANO - Vous dites que nous n'avons pas un tissu industriel suffisant en France. Nous avons des capacités dans le domaine des biotechnologies ; elles pourraient en être redynamisées. Les capacités intellectuelles, technologiques existent en France.

M. Daniel COHEN - Je suis d'accord avec vous. Je peux vous annoncer que la fondation Jean Dausset va créer une filiale qui, je l'espère, aura beaucoup plus de moyens que la fondation elle-même. Je pense qu'il y a un problème lié à la taille de notre pays.

M. Jean-Paul CANO -Un de nos collègues, le Professeur Thierry Velu, rencontre les mêmes difficultés pour passer du stade recherche au stade du développement en thérapie génique. Des structures sont à mettre en place pour développer le secteur pré-clinique, pour produire des vecteurs nouveaux originaux et avoir une certaine indépendance.

M. Daniel COHEN - Je vois une lueur dans la création du troisième marché européen et français. Il ne peut pas y avoir d'investissement parce que l'investisseur ne voit pas quand le produit pourra sortir et ne peut pas

introduire la société en bourse. Les entreprises vont se créer à condition que, culturellement, le système ne soit pas diabolisé.

M. Claude HURIET - Je croyais que l'industrie privée avait les moyens d'attirer de bons chercheurs.

M. Daniel COHEN - Il y a peu de très bons chercheurs dans le privé. Je pense à MM. Charpak, Hélène et Lejeune.

Il y a une dizaine d'années, mes collègues de l'industrie pharmaceutique se plaignaient de voir arriver auprès d'eux les moins compétents dans leur secteur ; c'était une conséquence de la diabolisation.

Mme Marie-Paule SERRE - Y a-t-il un sujet autour de la brevetabilité ? Avez-vous une stratégie ?

M. Daniel COHEN - En tant que chercheur public, je n'ai pas le réflexe de protéger les recherches que je mène. En France, nous n'avons pas de bonnes structures de valorisation. Il faut les créer.

Il n'y a plus de problème de brevetabilité des données issues du génome. Tout le monde est d'accord pour dire qu'on ne peut breveter des informations sans en avoir revendiqué des applications.

L'INSERM, le CNRS brevètent leurs découvertes. Nous le faisons, mais pas systématiquement. Ce n'est pas un réflexe français, contrairement au Japon ou aux USA.

M. Jean-Paul CANO - Sur le problème de la mobilité public-privé, ne cherchez pas d'autre élément que l'impossibilité de le faire parce que ce n'est pas dans nos moeurs. Nous avons les textes réglementaires qui permettent cette mobilité.

Je déconseille formellement à un chercheur de la recherche publique de partir vers l'industrie. Il lui sera impossible de revenir en arrière sans être pénalisé.

M. Claude HURIET - Y-a-t-il, dans le comportement des institutions, des aspects qui pourraient être évoqués dans mon rapport ? S'agit-il de comportements individuels ou institutionnels qui contribuent à l'appauvrissement de la recherche.

M. Jean-Paul CANO - C'est une somme des deux. Aux USA, il n'y a pas cette mentalité. La mobilité est importante, appréciée, et c'est comme cela qu'une Nation se nourrit. Elle ne se nourrit pas par la segmentation. Les innovateurs du secteur public peuvent créer une « start-up ». Ils ne seront pas pénalisés à leur retour dans leurs laboratoires d'origine.

M. Daniel COHEN - Je suis d'accord. Je vais prendre la direction de la filiale de la fondation pour six ans. Je pourrai ensuite reprendre ma fonction de directeur scientifique à la fondation.

M. Claude HURIET - Pourriez-vous nous dire un mot sur le Sida ?

M. Daniel COHEN - Je suis très loin des recherches sur le Sida. Je trouve la recherche sur cette maladie trop monoculturelle. Il manque une vision globale de toutes les possibilités qu'offre la science. La dimension génétique est totalement absente de la recherche. Trouver un gène de résistance au Sida ferait avancer la recherche.

## TRAVAUX DE LA COMMISSION

### I. RAPPORT D'ETAPE

*La commission des Affaires sociales s'est réunie le mardi 4 avril 1995, sous la présidence de **M. Jean-Pierre Fourcade, président**, afin que **M. Claude Huriet** présente un premier bilan des travaux engagés dans le cadre de la mission d'information sur les conditions de développement des thérapies géniques et cellulaires.*

***M. Claude Huriet** a d'abord exposé la méthode, originale, qu'il avait choisie pour organiser ses travaux et qui l'avait conduit à s'entourer d'un "comité de référence" pour accompagner sa réflexion.*

*Pour constituer un tel comité, **M. Jean-Pierre Fourcade, président**, a demandé aux ministres chargés de la santé et de la recherche, ainsi qu'au syndicat national de l'industrie pharmaceutique, de bien vouloir désigner, chacun pour ce qui le concerne, des spécialistes de ces sujets, qu'ils soient scientifiques ou qu'ils représentent leur administration ou leurs institutions d'origine. D'autres départements ministériels -finances ou agriculture notamment- pourraient être ultérieurement saisis dans les mêmes conditions.*

*Les membres du comité de référence qui ont ainsi été désignés participent aux séances d'auditions et posent des questions aux personnalités auditionnées, tirant ensemble les conclusions de ces auditions. Ils aideront, dans le respect de l'indépendance de chacune des parties, à définir les orientations du rapport.*

*Cette méthode est originale. Elle permet d'abord de mieux appréhender certaines questions très techniques.*

*Ensuite, les thérapies géniques et cellulaires représentent des enjeux sanitaires, institutionnels et financiers très importants. Le fait d'être entouré par des personnes qui représentent des intérêts parfois contradictoires est un atout précieux pour prendre l'exacte mesure et apprécier la portée réelle de propos qui, pour être fondés sur des motifs scientifiques, n'en traduisent pas moins quelquefois des préoccupations qui peuvent refléter des intérêts particuliers.*

***M. Claude Huriet** a estimé qu'une telle méthode ne pouvait s'appliquer à toutes les missions d'information. Elle semble cependant*

*pertinente pour étudier certains sujets très techniques qui entrent dans les compétences d'une commission permanente, lorsque celle-ci souhaite mieux apprécier la nécessité d'une intervention législative ou d'un renforcement du contrôle parlementaire.*

*M. Claude Huriet a ensuite présenté, sur le fond, ses premières observations.*

*Il a d'ores et déjà observé que les chercheurs, qu'ils travaillent à l'hôpital, à l'université ou dans l'industrie, sont très soucieux que soit défini, très prochainement, un cadre juridique pour leurs activités. Ils veulent légitimement savoir ce qu'ils peuvent faire et comment ils peuvent le faire.*

*En effet, les lois bioéthiques n'ont pas répondu à ces questions essentielles.*

*L'attente est telle que certains chercheurs, et pas les moins reconnus par la communauté scientifique, disent même que la qualité de la réponse qui sera donnée par le législateur est moins importante que l'existence d'une réponse.*

*Alors que le développement de la thérapie génique peut entraîner une révolution des thérapeutiques dans un avenir assez proche, les industriels aussi hésitent à investir, et les banquiers à leur prêter de l'argent pour financer leurs recherches.*

*De même, les administrations adoptent une attitude de prudente expectative. Il existe aujourd'hui cinq ou six commissions distinctes dépendant de ministères différents, qui examinent les projets de thérapie cellulaire et génique. A l'évidence, les procédures d'autorisation pourraient être grandement simplifiées. Il a été proposé de créer une intercommission qui rende possible une utile coordination. La mise en place de cette intercommission tarde. **M. Claude Huriet** a constaté qu'au vu de la difficulté de mettre cinq ou six administrations autour d'une table pour coordonner leurs actions, une intervention du législateur pourrait être le moyen le plus efficace d'atteindre cet objectif essentiel.*

***M. Claude Huriet** a enfin indiqué que la renommée scientifique de notre pays exigeait que celui-ci se dote rapidement d'un statut incitatif pour la recherche et le développement des produits de thérapie génique.*

***M. Jean-Pierre Fourcade, président,** a exprimé sa conviction que le rapport de M. Claude Huriet devrait déboucher sur une proposition de loi.*

## II. EXAMEN DES CONCLUSIONS DE LA MISSION D'INFORMATION

*La commission des Affaires sociales s'est réunie le mercredi 25 octobre 1995, sous la présidence de M. Jacques Machet, secrétaire, pour examiner les conclusions de M. Claude Huriet, rapporteur de la mission d'information consacrée aux conditions du développement des thérapies génique et cellulaire qu'elle lui avait confiée.*

*M. Claude Huriet, rapporteur, a d'abord présenté son projet de rapport d'information. Il a décrit les enjeux des thérapies génique et cellulaire pour les malades, les chercheurs, l'industrie et l'administration. Il a précisé que si la France figurait dans le peloton de tête pour la recherche, elle risquait de perdre sa place dans un avenir proche. Il a souligné les carences de la législation actuelle, qui mettent en cause à la fois la sécurité sanitaire et le développement ultérieur de ces thérapies. Il a en particulier mis l'accent sur la multiplicité des administrations et des commissions concernées par la régulation des essais, sur les chevauchements de compétence et sur les vides juridiques qui en découlent.*

*Il a mis en évidence la nécessité de présenter une proposition de loi et montré les raisons pour lesquelles les soucis de garantir la sécurité sanitaire et de favoriser le développement des thérapies génique et cellulaire n'étaient pas contradictoires, mais étroitement complémentaires. Il a notamment rappelé que la protection des personnes était une condition de la crédibilité des recherches et bien montré que les thérapies génique et cellulaire s'analysaient plus comme un processus que comme un produit. Il a affirmé que les garanties sanitaires à mettre en oeuvre ne pouvaient pas être réduites au motif que la plupart des essais sont réalisés sur de tous petits nombres de personnes atteintes de maladies au pronostic grave ou fatal.*

*Il a ensuite indiqué que la nouvelle législation devait être simple et sûre et qu'elle devait mettre en place des procédures légères.*

*Il a justifié la nécessité d'un régime juridique commun aux thérapies génique et cellulaire par un souci de sécurité sanitaire, de simplicité et de cohérence. Il a indiqué que placer ces thérapies sous le régime du médicament, adapté en certains points pour tenir compte de leurs spécificités, signifiait la garantie de l'application des bonnes pratiques cliniques et celle des bonnes pratiques de fabrication.*

*M. Jean Chérioux a demandé à M. Claude Huriet, rapporteur, si la thérapie génique permettrait l'éradication de gènes défectueux sur l'embryon.*

*Celui-ci a répondu que la recherche n'en était pas encore à une logique de remplacement, mais de correction des effets d'un gène défectueux.*

*Rappelant les propos du rapporteur selon lesquels la France risquait de perdre sa place, **M. André Jourdain** lui a demandé quelle était la situation chez nos principaux concurrents.*

***M. Claude Huriet, rapporteur**, a indiqué que les chercheurs français, qu'ils appartiennent aux organismes publics ou privés, s'étaient lancés dans des programmes très ambitieux, mettant notamment à profit la sensibilisation de l'opinion publique consécutive aux opérations « Téléthon ». Il a précisé qu'il ne voudrait pas que, faute d'une législation adéquate, la France ne perde du terrain, en particulier par rapport au Japon et aux Etats-Unis.*

***M. Jean-Louis Lorrain** a interrogé le rapporteur sur les pathologies potentiellement concernées par la thérapie génique ; il lui a demandé si les activités de conseil génétique et la nécessaire formation des généticiens étaient évoquées par la proposition de loi.*

***M. Claude Huriet, rapporteur**, a indiqué que la thérapie génique concernait, d'une part, les maladies dites génétiques, et d'autre part, des maladies telles que le cancer ou le Sida. Les activités de conseil génétique ne s'adressent qu'aux premières.*

***M. Claude Huriet, rapporteur**, a indiqué que ces activités, comme la formation des généticiens, n'entraient pas dans le cadre de la proposition de loi. Il a rappelé que ces deux sujets avaient déjà fait l'objet d'un rapport rédigé par le Professeur Mattéi.*

***M. Claude Huriet, rapporteur**, a ensuite soumis à l'examen de la commission un projet de texte de proposition de loi.*

*A l'article premier, **M. Jean Madelain** a demandé s'il ne faudrait pas modifier la rédaction du premier alinéa introduit dans l'article L. 511 du code de la santé publique, l'expression « sont ainsi des médicaments » ne lui paraissant pas satisfaisante.*

***M. Claude Huriet, rapporteur**, a rappelé que les mots « sont ainsi des médicaments » faisaient suite au premier alinéa de l'article L. 511 qui expose la définition du médicament.*

***M. Jean Madelain** a cependant proposé de remplacer « sont ainsi des médicaments » par « en conséquence, sont des médicaments ». La commission a accepté cette proposition avec l'accord de **M. Claude Huriet, rapporteur**.*

*A l'article 13, **M. Jean-Louis Lorrain** a estimé que le Haut Conseil des biotechnologies, que la proposition de loi vise à créer, aurait un objet très large, qui incluerait, non seulement les thérapies génique et cellulaire, mais*

*aussi les applications agricoles, par exemple, des biotechnologies. Il a donc souhaité que son champ de compétence puisse être rétréci. **M. Claude Huriet, rapporteur**, a fait siens les propos de **M. Jean-Louis Lorrain** et la proposition de loi a été modifiée en conséquence.*



## **PROPOSITION DE LOI**

**tendant à favoriser le développement des thérapies génique et cellulaire et  
à garantir leur sécurité sanitaire**

### **Section 1**

#### **Définition des produits de thérapies génique et cellulaire**

##### *Article premier*

Après le premier alinéa de l'article L. 511 du code de la santé publique, il est inséré quatre alinéas ainsi rédigés :

« En conséquence, sont des médicaments :

« Les produits de thérapie cellulaire définis comme des préparations de cellules vivantes d'origine humaine ou animale ayant subi un traitement visant à modifier leurs fonctions initiales ;

« Les produits de thérapie génique, définis comme visant à transférer du matériel génétique.

« Sauf dispositions contraires et à l'exception de l'article L. 512, les produits mentionnés aux deux alinéas précédents sont soumis aux dispositions du présent livre.

##### *Art.2*

Le 4° de l'article L. 666-8 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« 4° des préparations cellulaires réalisées à partir du prélèvement de cellules souches hématopoïétiques et de cellules somatiques mononucléées, soumises aux dispositions prévues pour les produits mentionnés aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 511.

## Section 2

### Fabrication et distribution des produits de thérapies génique et cellulaire

#### *Art.3*

L'article L. 672-11 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Art. L. 672-11 - La fabrication, la conservation et la distribution des produits mentionnés aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 511 sont régis par les dispositions du titre premier du présent livre dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat.

« La fabrication, la conservation, la distribution, l'importation et l'exportation de ces produits sont réalisées par des établissements ou organismes agréés par l'Agence du médicament qui s'assure du respect des dispositions visées à l'alinéa précédent, de l'article L. 600 et le cas échéant de la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et modifiant la loi n° 76-663 du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement, dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat. Elle s'assure également que les lieux d'administration et, le cas échéant, de prélèvement disposent des autorisations prévues par la loi.

« En cas d'infraction à ces dispositions, l'agrément peut, après mise en demeure, être suspendu ou retiré dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat.

« Toute modification des éléments figurant dans l'agrément initial doit faire l'objet d'un nouvel agrément. »

#### *Art.4*

I - Après le 5° de l'article L. 567-9 du code de la santé publique, il est inséré un 6° ainsi rédigé :

« 6° - Le respect des dispositions du titre premier du livre VI par les établissements ou organismes ayant reçu l'agrément mentionné à l'article L. 672-11.

II - Après le premier alinéa de l'article L. 567-10 du code de la santé publique, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

« Ils ont les mêmes missions et les mêmes pouvoirs que les officiers et agents mentionnés à l'article 13 de la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et modifiant la loi n° 76-663 du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement, pour ce qui concerne les thérapies mentionnées aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 511.

#### *Art.5*

Le début du sixième alinéa de l'article L. 673-8 du code de la santé publique est rédigé comme suit :

« de préparer les règles de bonnes pratiques qui doivent s'appliquer au prélèvement, à la conservation et au transport de l'ensemble des parties et produits du corps humain, à l'exception du sang humain, ainsi que celles qui s'appliquent à la transformation des organes et tissus du corps humain : *(le reste sans changement)*.

### **Section 3**

#### **Prélèvement de cellules destinées aux thérapies génique et cellulaire et administration des produits de thérapies génique et cellulaire**

#### *Art.6*

Au premier alinéa de l'article L. 672-13 du code de la santé publique, les mots : « et de cellules » sont supprimés.

#### *Art.7*

Il est inséré à la section 4 du chapitre II du titre III du livre VI du code de la santé publique un article L. 672-13-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 672-13-1 - Le prélèvement de cellules destinées aux thérapies génique et cellulaire et l'administration des produits mentionnés aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 511 ne peuvent être réalisés que dans des établissements de santé ou de transfusion sanguine autorisés par le

ministre chargé de la santé. Le cas échéant, il s'assure du respect des dispositions de la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et modifiant la loi n° 76-663 du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement. Cette autorisation vaut agrément au sens de l'article 6 de ladite loi.

« En cas d'infraction à ces dispositions, l'autorisation peut, après mise en demeure, être suspendue ou retirée dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat.

« Toute modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation. »

#### *Art. 8*

A l'article L. 672-14 du code de la santé publique, les mots : « et L. 672-13 » sont remplacés par les mots : « , L. 672-13 et L. 672-13-1 ».

### **Section 4**

#### **Protocoles d'essais cliniques concernant des produits de thérapie génique et cellulaire**

#### *Art. 9*

Il est inséré, après l'article L. 672-11 du code de la santé publique un article L. 672-11-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 672-11-1 - Les protocoles d'essais cliniques concernant les produits mentionnés aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 511 ne peuvent être réalisés que dans des établissements de santé ou de transfusion ayant reçu l'autorisation mentionnée à l'article L. 672-13-1. Cette autorisation vaut pour l'application de l'article L. 209-18.

« Les dispositions de la troisième phrase du quatrième alinéa de l'article L. 209-12 ne s'appliquent pas aux protocoles visés au présent article. Ces protocoles ne peuvent être mis en oeuvre qu'après avoir été autorisés par l'Agence du médicament en fonction du respect des dispositions relatives aux essais de médicaments et, le cas échéant, de la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et modifiant la loi n° 76-663 du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement.

« L'autorisation ou le refus d'autorisation est prononcé dans un délai de six semaines à compter de la réception de la demande. A défaut de décision dans ce délai, le protocole est réputé autorisé.

« Ce délai peut être prorogé une fois sur décision motivée de l'Agence du médicament.

« La méconnaissance des disposition précitées fonde, à tout moment, les mesures de suspension ou d'interdiction mentionnées au dernier alinéa de l'article L. 209-12. L'autorisation est alors suspendue ou retirée. »

## **Section 5**

### **Importation et exportation des produits de thérapies génique et cellulaire**

#### *Art. 10*

La première phrase du premier alinéa de l'article L. 603 du code de la santé publique est complétée par les mots : « ou à l'article L. 672-11 ».

#### *Art. 11*

A la fin du septième alinéa du paragraphe II de l'article L. 673-8 du code de la santé publique, sont insérés les mots : « à l'exception des produits mentionnés aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 511 ».

#### *Art. 12*

Le début du troisième alinéa de l'article 18 de la loi n° 92-1477 du 31 décembre 1992 modifiée relative aux produits soumis à certaines restrictions de circulation et à la complémentarité entre les services de police, de gendarmerie et de douane est ainsi rédigé : « A l'exception des produits de thérapies génique et cellulaire dont le régime est fixé par l'article L. 511 du code de la santé publique, l'importation ... (*le reste sans changement*).

## **Section 6**

### **Création d'un Haut Conseil des thérapies génique et cellulaire**

*Art. 13*

Un Haut Conseil des thérapies génique et cellulaire, placé auprès du Premier Ministre, lui présente les orientations susceptibles de favoriser leur développement et de coordonner l'action des organismes publics ou privés qui y concourent.

Il comprend des représentants :

- des ministères chargés de la santé, de la recherche et de l'industrie ;
- des organismes de recherche ;
- des établissements de santé ;
- des organismes contribuant au financement des recherches ;
- de l'industrie.

## TABLEAU COMPARATIF

Textes en vigueur	Texte de la proposition de loi	Propositions de la Commission
<p style="text-align: center;"><b>Code de la santé</b></p> <p>Art. L. 511 (6 premiers alinéas). - On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.</p> <p>Sont notamment considérés comme des médicaments :</p> <p>Les produits visés à l'article L. 658-1 du présent livre :</p> <p>Contenant une substance ayant une action thérapeutique au sens de l'alinéa 1er ci-dessus ;</p> <p>Ou contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par la liste prévue par l'article L. 658-5 du présent livre ou ne figurant</p>	<p style="text-align: center;">PROPOSITION DE LOI TENDANT À FAVORISER LE DÉVELOPPEMENT DES THÉRAPIES GÉNIQUE ET CELLULAIRE ET À GARANTIR LEUR SÉCURITÉ SANITAIRE</p> <p style="text-align: center;"><b>SECTION I</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Définition des produits de thérapies génique et cellulaire</b></p> <p style="text-align: center;">Article premier.</p> <p>Après le premier alinéa de l'article L. 511 du code de la santé publique, il est inséré quatre alinéas ainsi rédigés :</p> <p>« En conséquence, sont des médicaments :</p> <p>« Les produits de thérapie cellulaire définis comme des préparations de cellules vivantes d'origine humaine ou animale ayant subi un traitement visant à modifier leurs fonctions initiales ;</p> <p>« Les produits de thérapie génique, définis comme visant à transférer du matériel génétique.</p> <p>« Sauf dispositions contraires et à l'exception de l'article L. 512, les produits mentionnés aux deux alinéas précédents sont soumis aux dispositions du présent livre.</p>	

Textes en vigueur	Texte de la proposition de loi	Propositions de la Commission
<p>pas sur cette même liste ;</p> <p>Les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.</p> <p>Art. L. 666-8. (<i>cinq premiers alinéas</i>). - Peuvent être préparés à partir du sang ou de ses composants :</p> <p>1° Des produits sanguins labiles, comprenant notamment le sang total, le plasma et les cellules sanguines d'origine humaine, dont la liste et les caractéristiques sont établies par des règlements de l'Agence française du sang, homologués par le ministre chargé de la santé et publiés au Journal officiel de la République française ;</p> <p>2° Des produits stables préparés industriellement, qui constituent des médicaments dérivés du sang et sont régis par les dispositions du chapitre V ci-après ;</p> <p>3° Des réactifs de laboratoire, dont les caractéristiques et les conditions de préparation et d'utilisation sont définies par décret.</p> <p>4° Des préparations cellulaires réalisées, à partir du prélèvement de cellules souches hématopoïétiques et de cellules somatiques mononucléées, par des établissements ou organismes remplissant des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat et autorisés par le ministre chargé de la santé, sur proposition de l'Agence française du sang lorsque la demande est présentée par un établissement de transfusion sanguine.</p>	<p>Art. 2.</p> <p>Le 4° de l'article L. 666-8 du code de la santé publique est ainsi rédigé :</p> <p>«4° des préparations cellulaires réalisées à partir du prélèvement de cellules souches hématopoïétiques et de cellules somatiques mononucléées, soumises aux dispositions prévues pour les produits mentionnés aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 511. »</p>	
	<p><b>SECTION 2</b></p> <p><b>Fabrication et distribution des produits de thérapies génique et cellulaire</b></p>	

Textes en vigueur	Texte de la proposition de loi	Propositions de la Commission
<p>Art. L. 672-11. - Le prélèvement, le traitement, la transformation, la manipulation et la distribution des produits cellulaires destinés à la mise en oeuvre de greffes, d'immunothérapie, de thérapie cellulaire somatique ou de thérapie génique somatique sont régis par les dispositions du titre Ier du présent livre dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat.</p> <p>Lorsque ces produits cellulaires constituent des médicaments, ces activités sont régies par les dispositions du livre V.</p> <p>Lorsqu'ils ne constituent pas des médicaments, leur prélèvement, leur transformation, leur conservation et leur distribution sont réalisés par des établissements ou organismes remplissant des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat et autorisés par l'autorité administrative compétente.</p>	<p>Art. 3.</p> <p>L'article L. 672-11 du code de la santé publique est ainsi rédigé :</p> <p>« Art. L. 672-11. - La fabrication, la conservation et la distribution des produits mentionnés aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 511 sont régis par les dispositions du titre premier du présent livre dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat.</p> <p><i>Alinéa supprimé</i></p> <p>« La fabrication, la conservation, la distribution, l'importation et l'exportation de ces produits sont réalisées par des établissements ou organismes agréés par l'Agence du médicament qui s'assure du respect des dispositions visées à l'alinéa précédent, de l'article L. 600 et le cas échéant de la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et modifiant la loi n° 76-663 du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement, dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat. Elle s'assure également que les lieux d'administration et, le cas échéant, de prélèvement disposent des autorisations prévues par la loi. »</p>	
<p>Les décrets en Conseil d'Etat visés aux articles L. 666-8 (4°), L. 672-10 et au présent article garantissent l'unité du régime juridique applicable au prélèvement, au traitement, à la transformation, à la manipulation et à la distribution des produits cellulaires destinés à la mise en oeuvre de greffes, d'immunothérapie, de thérapie cellulaire somatique ou de thérapie génique somatique</p> <p>Art. L. 600. - La fabrication, l'importation et la distribution en gros</p>	<p><i>Alinéa supprimé</i></p>	

Textes en vigueur	Texte de la proposition de loi	Propositions de la Commission
<p>de médicaments et des produits mentionnés à l'article L. 658-11 doivent être réalisées en conformité avec les bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêtés du ministre chargé de la santé</p> <p><b>loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et modifiant la loi n° 76-663 du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement (cf en annexe)</b></p> <p>Art. L. 567-9. <i>-(cinq premiers alinéas)</i> L'agence dispose d'inspecteurs qui sont chargés de veiller à l'application des lois et règlements mentionnés à l'article L. 567-2 et de contrôler notamment :</p> <p>1° Le respect des bonnes pratiques de fabrication des médicaments et des produits mentionnés à l'article L. 658-11 ;</p> <p>2° La qualité des matières premières à usage pharmaceutique dans les établissements qui fabriquent ou distribuent ces matières premières ;</p> <p>3° La qualité des conditionnements à usage pharmaceutique en contact avec les médicaments ;</p> <p>4° La conformité aux bonnes pratiques de laboratoire mentionnées à l'article L. 513-1 des essais non cliniques et des établissements où ils sont réalisés, lorsque ces essais portent sur des médicaments à usage humain ou des produits mentionnés aux articles L. 511 et L. 658-11, ainsi que sur des substances ou produits destinés à entrer dans leur composition ;</p> <p>5° Le respect des dispositions du Livre II <i>bis</i> et des textes réglementaires pris pour son application relatifs aux essais cliniques des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 567-2.</p>	<p>Art. 4.</p> <p>I. - Après le 5° de l'article L. 567-9 du code de la santé publique, il est inséré un 6° ainsi rédigé :</p> <p>« 6° Le respect des dispositions du titre premier du livre VI par les établissements ou organismes ayant reçu l'agrément mentionné à l'article L. 672-11. »</p>	

Textes en vigueur	Texte de la proposition de loi	Propositions de la Commission
<p>Art. L. 567-10. - Les inspecteurs de l'agence sont habilités et assermentés dans des conditions définies par voie réglementaire.</p>	<p>II. - Après le premier alinéa de l'article L. 567-10 du code de la santé publique, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :</p>	
<p>Les dispositions de l'article 25 de la loi n° 83-634 du 13 juillet 1983 précitée ainsi que celles de l'article L. 565 leur sont applicables.</p>	<p>« Ils ont les mêmes missions et les mêmes pouvoirs que les officiers et agents mentionnés à l'article 13 de la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et modifiant la loi n° 76-663 du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement pour ce qui concerne les thérapies mentionnées aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 511. »</p>	
<p>Art. L. 673-8. II (<i>six premiers alinéas</i>). - Il est créé un établissement public national, dénommé Etablissement français des greffes, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé.</p>		
<p>L'Etablissement français des greffes est chargé de l'enregistrement de l'inscription des patients sur la liste définie au paragraphe I du présent article, de la gestion de celle-ci et de l'attribution des greffons, qu'ils aient été prélevés en France ou hors du territoire national.</p>		
<p>L'Etablissement français des greffes est, en outre, notamment chargé :</p>		
<p>de promouvoir le don d'organes, de moelle, de cornée ou d'autres tissus en participant à l'information du public ; d'établir et de soumettre à homologation par arrêté du ministre chargé de la santé les règles de répartition et d'attribution des greffons ; celles-ci devront prendre en considération le caractère d'urgence que peuvent revêtir certaines indications de greffe ;</p>		
<p>de préparer les règles de bonnes pratiques qui doivent s'appliquer au prélèvement, à la conservation, au transport et à la transformation de l'ensemble des parties et produits du corps humain : ces règles sont</p>	<p>Art. 5.</p> <p>Le début du sixième alinéa de l'article L. 673-8 du code de la santé publique est rédigé comme suit :</p>	
	<p>« de préparer les règles de bonnes pratiques qui doivent s'appliquer au prélèvement, à la conservation et au transport de l'ensemble des parties et produits du corps humain, à l'exception du sang</p>	

Textes en vigueur	Texte de la proposition de loi	Propositions de la Commission
<p>homologuées par arrêté du ministre chargé de la santé;</p>	<p>humain, ainsi que celles qui s'appliquent à la transformation des organes et tissus du corps humain: (<i>le reste sans changement</i>) ».</p>	
	<p><b>SECTION 3</b></p>	
	<p><b>Prélèvement de cellules destinées aux thérapies génique et cellulaire et administration des produits de thérapies génique et cellulaire</b></p>	
<p>Art. L. 672-13. - Les greffes de tissus et de cellules ne peuvent être effectuées que dans des établissements de santé.</p>	<p>Art. 6.</p>	
	<p>Au premier alinéa de l'article L. 672-13 du code de la santé publique, les mots : « et de cellules » sont supprimés.</p>	
<p>Les activités requérant une haute technicité ou nécessitant des dispositions particulières dans l'intérêt de la santé publique, déterminées par décret en Conseil d'Etat dans les conditions prévues par les sections 1 et 2 du chapitre II du titre Ier du livre VII du présent code, ne peuvent être pratiquées que dans des établissements de santé autorisés à cet effet.</p>	<p>Art. 7.</p>	
	<p>Il est inséré à la section 4 du chapitre II du titre III du livre VI du code de la santé publique un article L. 672-13-1 ainsi rédigé :</p>	
	<p>«Art. L. 672-13-1. - Le prélèvement de cellules destinées aux thérapies génique et cellulaire et l'administration des produits mentionnés aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 511 ne peuvent être réalisés que dans des établissements de santé ou de transfusion sanguine autorisés par le ministre chargé de la santé. Le cas échéant, il s'assure du respect des dispositions de la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et modifiant la loi n° 76-663 du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour</p>	

Textes en vigueur	Texte de la proposition de loi	Propositions de la Commission
<p>Art. L. 672-14. - La délivrance des autorisations mentionnées aux articles L. 672-10 et L. 672-13 est subordonnée à des conditions techniques, sanitaires ou médicales et, en tant que de besoin, financières, ainsi qu'à des conditions propres à garantir un fonctionnement conforme aux principes généraux énoncés par le titre Ier du présent livre.</p>	<p>la protection de l'environnement. Cette autorisation vaut agrément au sens de l'article 6 de ladite loi.</p>	
<p>Ces conditions et les modalités de délivrance sont fixées pour chacune des autorisations par décret en Conseil d'Etat.</p>	<p>« En cas d'infraction à ces dispositions, l'autorisation peut, après mise en demeure, être suspendue ou retirée dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat.</p>	
<p>Les fonctionnaires du ministère de la santé habilités à cet effet par arrêté du ministre chargé de la santé s'assurent de la conformité du fonctionnement des établissements mentionnés aux articles L. 672-10 à L. 672-13 aux conditions techniques sanitaires, médicales et financières mentionnées au premier alinéa du présent article ainsi qu'aux bonnes pratiques prévues par l'article L. 673-8. A cette fin, ils ont accès aux locaux professionnels.</p>	<p>« Toute modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation. »</p>	
	<p>Art. 8</p>	
	<p>A l'article L. 672-14 du code de la santé publique, les mots : « et L. 672-13 » sont remplacés par les mots : « , L. 672-13 et L. 672-13-1 ».</p>	
	<p><b>SECTION 4</b></p>	
	<p><b>Protocoles d'essais cliniques concernant des produits de thérapies génique et cellulaire</b></p>	
	<p>Art. 9</p>	
	<p>Il est inséré, après l'article L. 672-11 du code de la santé publique un article L. 672-11-1 ainsi rédigé :</p>	
	<p>« Art. L. 672-11-1. - Les protocoles d'essais cliniques concernant les produits mentionnés aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 511 ne peuvent être réalisés que dans des établissements de santé ou de transfusion sanguine ayant reçu l'autorisation mentionnée à l'article L. 672-13-1. Cette autorisation vaut pour l'application de l'article L. 209-18.</p>	
<p>Art. L. 209-12.(quatre premiers alinéas) - Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en</p>	<p>« Les dispositions de la troisième phrase du quatrième alinéa de l'article L. 209-12 ne s'appliquent pas aux protocoles visés au présent article. Ces</p>	

Textes en vigueur	Texte de la proposition de loi	Propositions de la Commission
<p>soumettre le projet à l'avis de l'un des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale compétents pour la région où l'investigateur exerce son activité. Il ne peut solliciter qu'un seul avis par projet de recherche.</p>	<p>protocoles ne peuvent être mis en oeuvre qu'après avoir été autorisés par l'Agence du médicament en fonction du respect des dispositions relatives aux essais de médicaments et, le cas échéant, de la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et modifiant la loi n° 76-663 du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement.</p>	
<p>Dans le cas d'une recherche confiée à plusieurs investigateurs, cet avis est demandé par l'investigateur coordonnateur, qui soumet le projet dans les conditions définies au premier alinéa du présent article.</p>	<p>« L'autorisation ou le refus d'autorisation est prononcé dans un délai de six semaines à compter de la réception de la demande. A défaut de décision dans ce délai, le protocole est réputé autorisé.</p>	
<p>Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, notamment la protection des participants, leur information avant et pendant la durée de la recherche et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. Dans un délai de cinq semaines, il fait connaître par écrit son avis à l'investigateur. Il communique à l'autorité administrative compétente tout avis défavorable donné à un projet de recherche.</p>	<p>« Ce délai peut être prorogé une fois sur décision motivée de l'Agence du médicament.</p>	
<p>Avant sa mise en oeuvre, le promoteur transmet à l'autorité administrative compétente une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du comité consulté. Cet avis ne le dégage pas de sa responsabilité. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en oeuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par l'autorité administrative compétente.</p>	<p>« La méconnaissance des dispositions précitées fonde, à tout moment, les mesures de suspension ou d'interdiction mentionnées au dernier alinéa de l'article L. 209-12. L'autorisation est alors suspendue ou retirée. ».</p>	
<p>L. 603 (<i>premier alinéa</i>). - Un établissement pharmaceutique exportant un médicament doit demander à l'autorité administrative de certifier qu'il</p>	<p style="text-align: center;"><b>SECTION 5</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Importation et exportation des produits de thérapies génique et cellulaire</b></p> <p style="text-align: center;">Art. 10.</p> <p style="text-align: center;">La première phrase du premier alinéa de l'article L. 603 du code de la</p>	

Textes en vigueur	Texte de la proposition de loi	Propositions de la Commission
<p>possède l'autorisation mentionnée à l'article L. 598. Un établissement pharmaceutique fabriquant un médicament en vue de son exportation doit demander de plus à l'autorité administrative de certifier qu'il s'est doté des bonnes pratiques de fabrication prévues à l'article L. 600. Un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen important un médicament peut effectuer les mêmes demandes.</p>	<p>santé publique est complétée par les mots : « ou à l'article L. 672-11 ».</p>	
<p>Art. L. 673-8. - II (<i>sept premiers alinéas</i>). - Il est créé un établissement public national, dénommé Etablissement français des greffes, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé.</p>		
<p>L'Etablissement français des greffes est chargé de l'enregistrement de l'inscription des patients sur la liste définie au paragraphe I du présent article, de la gestion de celle-ci et de l'attribution des greffons, qu'ils aient été prélevés en France ou hors du territoire national.</p>		
<p>L'Etablissement français des greffes est, en outre, notamment chargé:</p>		
<p>de promouvoir le don d'organes, de moelle, de cornée ou d'autres tissus en participant à l'information du public ; d'établir et de soumettre à homologation par arrêté du ministre chargé de la santé les règles de répartition et d'attribution des greffons ; celles-ci devront prendre en considération le caractère d'urgence que peuvent revêtir certaines indications de greffe ;</p>		
<p>de préparer les règles de bonnes pratiques qui doivent s'appliquer au prélèvement, à la conservation, au transport et à la transformation de l'ensemble des parties et produits du corps humain : ces règles sont homologuées par arrêté du ministre chargé de la santé;</p>		
<p>de donner un avis au ministre chargé de la santé en ce qui concerne les organismes autorisés à importer et à exporter les tissus et les cellules issus du corps humain ;</p>	<p>Art. 11.  A la fin du septième alinéa du paragraphe II de l'article L. 673-8 du code de la santé publique, sont insérés</p>	

Textes en vigueur	Texte de la proposition de loi	Propositions de la Commission
<p>de donner un avis au ministre chargé de la santé sur les autorisations prévues aux articles L. 712-8 à L. 712-20 du code de la santé publique.</p>	<p>les mots: « à l'exception des produits mentionnés aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 511 ».</p>	
<p>L'Etablissement français des greffes est soumis à un régime administratif, budgétaire, financier et comptable, et à un contrôle de l'Etat, adaptés à la nature particulière de ses missions et déterminés par voie réglementaire. Il peut recruter des personnels contractuels, de droit public ou privé. Il peut conclure avec ces agents des contrats à durée indéterminée.</p>		
<p>L'établissement est doté d'un conseil médical et scientifique. Ce conseil est consulté par le directeur pour toutes les missions et avis de nature médicale et scientifique confiés à l'établissement. Sa composition et les modalités de nomination de ses membres sont fixées par décret en Conseil d'Etat</p>		
<p><b>Loi n° 92-1477 du 31 décembre 1992 relative aux produits soumis à certaines restrictions de circulation et à la complémentarité entre les services de police, de gendarmerie et de douane.</b></p>		
<p>Art. 18. - L'importation dans le territoire douanier et l'exportation hors du territoire douanier de gamètes issus du corps humain sont soumises, sans préjudice des dispositions applicables aux produits sanguins labiles, à une autorisation délivrée par le ministre chargé de la santé dans des conditions déterminées par décret en Conseil d'Etat.</p>		
<p>Les établissements de santé dûment autorisés à prélever et greffer des organes en application des articles L. 712-8 à L. 712-20 du code de la santé publique sont autorisés par le ministre chargé de la santé à importer dans le territoire douanier et à exporter hors du territoire douanier des organes ; les</p>		

Textes en vigueur	Texte de la proposition de loi	Propositions de la Commission
<p>établissements de santé autorisés à prélever des organes en vertu de l'article 4 de la loi n° 76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes sont autorisés par le ministre chargé de la santé à exporter des organes hors du territoire douanier.</p> <p>L'importation dans le territoire douanier et l'exportation hors du territoire douanier des tissus et cellules issus du corps humain sont soumises à autorisation et seuls peuvent importer ou exporter des tissus ou cellules des organismes autorisés par le ministre chargé de la santé.</p> <p>Les conditions d'application du présent article sont définies par décret en Conseil d'Etat.</p>	<p>Art. 12.</p> <p>Le début du troisième alinéa de l'article 18 de la loi n° 92-1477 du 31 décembre 1992 modifiée relative aux produits soumis à certaines restrictions de circulation et à la complémentarité entre les services de police, de gendarmerie et de douane est ainsi rédigé : « A l'exception des produits de thérapies génique et cellulaire dont le régime est fixé par l'article L. 511 du code de la santé publique, l'importation ... <i>(le reste sans changement)</i>.</p> <p style="text-align: center;"><b>SECTION 6</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Création d'un Haut Conseil des thérapies génique et cellulaire</b></p> <p>Art 13</p> <p>Un Haut Conseil des thérapies génique et cellulaire, placé auprès du Premier Ministre, lui présente les orientations susceptibles de favoriser leur développement et de coordonner l'action des organismes publics ou privés qui y concourent.</p> <p>Il comprend des représentants:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- des ministères chargés de la santé, de la recherche et de l'industrie ;</li><li>- des organismes de recherche ;</li><li>- des établissements de santé ;</li><li>- des organismes contribuant au financement des recherches ;</li><li>- de l'industrie.</li></ul>	

