

Thérapie cellulaire : quelle législation pour l'innovation ?

Cécile Fortanier, Jean-Paul Moatti, Dominique Maraninchi

La loi 94-654 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal du 29 juillet 1994, une des lois dites bioéthiques, s'était refusée à trancher de façon définitive le statut juridique des produits cellulaires utilisables à des fins thérapeutiques. Cette loi laissait ouverte la possibilité que ces produits puissent « constituer des médicaments », mais aucune indication ne précisait dans quelle mesure, pour quels produits spécifiques et sur quels critères pouvait s'effectuer cette assimilation au médicament, en dépit des pressions exercées en ce sens et symbolisées par le dépôt d'un amendement qualifié explicitement d'« amendement Rhône-Poulenc » au cours du débat parlementaire. Cet amendement n'avait pas été adopté, et deux autres régimes juridiques (assimilation aux produits sanguins ou aux dons d'organes aux fins de greffes) demeuraient donc potentiellement applicables aux thérapies cellulaires. Le 17 avril dernier, le Sénat adoptait en deuxième lecture une proposition de loi d'un de ses membres (M. Claude Huriet) [1] « tendant à favoriser le développement des thérapies génique et cellulaire et à garantir leur sécurité sanitaire ». Cette proposition réunissait sous un statut commun de médicaments tous les produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire. L'urgence d'une meilleure définition des procédures de contrôle et de sécurité de « la fabrication, la conser-

vation et la distribution » des produits cellulaires, et notamment d'une clarification des rôles respectifs des institutions réglementaires, toutes de création récente (Agence du médicament, Agence française du sang et Établissement français des greffes), qui pouvaient en revendiquer la charge, était certes incontestable, en particulier dans le contexte créé par l'affaire du « sang contaminé ». Mais, l'assimilation pure et simple au médicament tranche, de fait, un triple débat de portée beaucoup plus vaste : un débat technico-scientifique sur la spécificité des thérapies cellulaires ; un débat social, particulièrement d'actualité à l'heure de la plus importante réforme de notre système d'assurance-maladie depuis 1945, quant à la place du marché dans la production de soins ; enfin, un débat économique sur les formes les plus efficaces de la coopération médecine/industrie pour la mise au point d'innovations en matière de biotechnologies.

Rappelons d'abord que deux récents rapports commandés par le ministre de la Santé avaient justement tendu à différencier les thérapies cellulaire et génique. Le rapport sur la thérapie génique de septembre 1994 des professeurs Cano et Fischer [2] avait volontairement « exclu de ses propositions les thérapies cellulaires, considérant qu'elles étaient, certes, une composante fréquente des thérapies géniques, mais qu'elles représentaient isolément une part déjà importante des nouvelles techniques médicales ». Le rapport de mars 1995 des

professeurs Maraninchi, Cano et Hervé [3] proposait, pour la première fois, une définition précise de la thérapie cellulaire comme « consistant, de façon générale, en l'injection à des êtres humains de cellules autologues, allogéniques ou xénogéniques dans le but de prévenir, traiter ou atténuer une maladie. Elle implique des produits et des procédés. Ces procédés utilisés pour trier, sélectionner, modifier, traiter pharmacologiquement les cellules à injecter ont pour objet de leur conférer des propriétés thérapeutiques nouvelles ». Cette définition volontairement large, étendait explicitement la thérapie cellulaire à l'utilisation de nombreux types cellulaires, dont les cellules souches hématopoïétiques, les cellules immuno compétentes, etc. Dans la dernière décennie, les progrès des connaissances en biologie cellulaire ont autorisé la réalisation de nouvelles stratégies thérapeutiques, dont les conséquences en santé publique et les retombées industrielles étaient *a priori* difficiles à soupçonner et à chiffrer. Ces progrès ont permis d'optimiser l'identification phénotypique et fonctionnelle d'innombrables classes cellulaires. De même, l'identification des mécanismes moléculaires qui induisent certaines des phases essentielles de la prolifération et de la différenciation cellulaire a permis de produire des protéines recombinantes à usage thérapeutique, dont les cytokines, injectées chez l'homme. Parallèlement à cette utilisation *in vivo* des cytokines, le développement industriel de pro-

cédés appliqués à la biologie cellulaire a permis d'accéder à des cellules cibles spécifiques et à leur manipulation *ex vivo*. Ces produits cellulaires ainsi modifiés, regroupés par le rapport Maraninchi *et al.* sous la terminologie de produits de thérapie cellulaire, peuvent s'intégrer dans une chaîne thérapeutique potentiellement utile à de nombreuses affections.

A l'heure actuelle, la principale application clinique de thérapie cellulaire consiste en la greffe de cellules souches hématopoïétiques, comme traitement de support à l'intensification chimiothérapeutique en cancérologie (figure 1).

La greffe de cellules souches du sang périphérique s'est très rapidement substituée à la greffe de moelle dans le cas autologue (figure 2) et est en cours d'évaluation dans le cas allogénique. Les améliorations techniques qui ont permis cette substitution ont entraîné une plus grande accessibilité des patients aux indications habituelles de greffe de moelle. Elles permettent ainsi d'augmenter le nombre absolu de ces patients et d'inviter à de nouvelles indications dans les tumeurs fréquentes, comme le cancer du sein.

Plusieurs étapes de préparation du produit cellulaire aux fins thérapeutiques peuvent être distinguées : le prélèvement, la sélection, la modification des « propriétés » par la manipulation *ex vivo* et la réinjection. Au

plan technique, la manipulation *ex vivo* des cellules établit, bien sûr, un continuum avec certaines applications de thérapie génique, les cellules purifiées et traitées pouvant être transduites par un gène marqueur ou devenir les cellules cibles d'un gène et de son vecteur utilisés à des fins thérapeutiques [4].

Chacune de ces étapes implique une collaboration étroite entre services cliniques, laboratoires de recherche publics et firmes industrielles. Ces dernières semblent mettre en œuvre des stratégies diversifiées, en fonction de la phase de développement qui constitue leur cible privilégiée. Certaines se concentrent sur la commercialisation des dispositifs biologiques ou physiques de séparation et de tri cellulaire dans une optique classique d'offre de technologie biomédicale nouvelle ; l'expérimentation des procédés se fait en collaboration avec les laboratoires hospitaliers et les cliniciens, appelés à devenir les acheteurs d'un équipement dont ils assureront ultérieurement, en pleine autonomie, la mise en œuvre. D'autres entreprises tablent plus fortement sur les développements de la manipulation *ex vivo*, avec comme objectif avoué la fourniture aux cliniciens de kits standardisés permettant de réaliser l'ensemble des manipulations, jusqu'à obtenir un produit cellulaire fini, prêt à être réinjecté.

Seules certaines firmes ont opté pour une troisième stratégie axée sur le

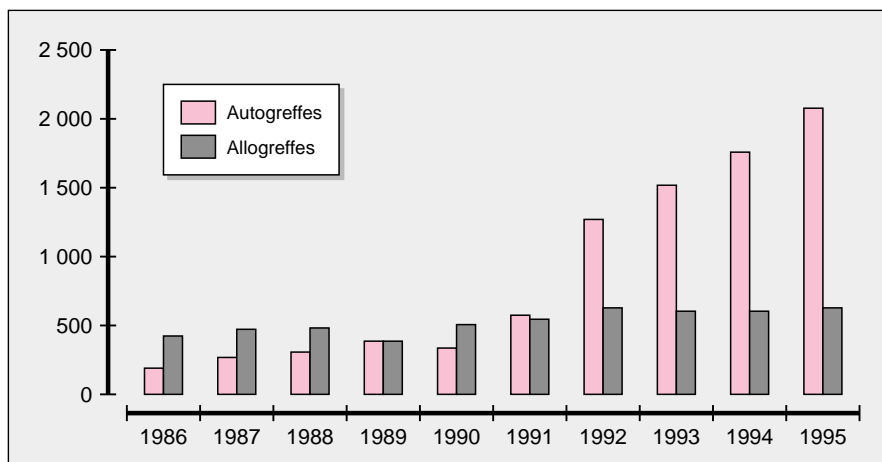


Figure 1. Évolution du nombre de greffes de cellules souches hématopoïétiques pratiquées en France. Source : Établissement français des Greffes.

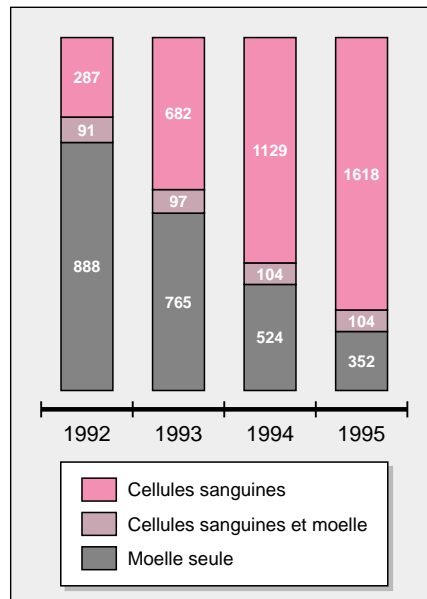


Figure 2. Évolution du type de greffon autologue injecté depuis 1992 en France. Source : Établissement français des Greffes.

concept de *Service Center* (centre de service), c'est-à-dire de mise en place de « centres de thérapie cellulaire et génique » gérés directement par elles. L'objectif est alors de préparer et de fournir, clé en mains, un ou plusieurs produits cellulaires prêts à être injectés à des malades, dans des indications précises. Dans la phase de développement, les établissements de santé devraient garder la maîtrise de la collecte des cellules et de leur réinjection après modification, mais leur rôle se limiterait à faire parvenir le produit cellulaire collecté au centre de préparation cellulaire et à assurer la surveillance clinique lors de la réinjection. Les firmes qui se positionnent dans cette troisième optique désirent à terme être habilitées, en partenariat ou non avec un établissement de soins, à gérer un centre de manipulation *ex vivo* et à délivrer un produit final de thérapie cellulaire. Leur argumentation fait essentiellement appel aux garanties de sécurité qu'elles seraient susceptibles d'assurer au niveau des procédés biologiques mis en œuvre pour la manipulation *ex vivo*. Ainsi, Rhône-Poulenc Rorer *via* Applied Immune System (AIS), ou Systemix (désor-

mais filiale de Sandoz), disposent déjà de centres opérationnels aux États-Unis et se proposent d'en introduire en Europe dans la perspective « d'un réseau mondial de centres de thérapie cellulaire ». Quant à Cellcor, partenaire du japonais SRL, elle se targue d'avoir déjà contribué au traitement de 750 patients par immunothérapie *ex vivo* par activation de cellules T (obtenues à partir de cellules mononucléées du sang périphérique), procédé pour lequel elle a obtenu de la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) le statut de « médicament orphelin » (*orphan drug*) en juillet 1994 dans les cancers du rein.

En assimilant les produits cellulaires aux médicaments, c'est-à-dire à des produits finis commercialisables, la proposition de loi Huriet anticipait le succès de ce troisième type de stratégie industrielle alors même qu'à l'échelle internationale, aucune firme n'a obtenu, pour l'instant, d'autorisation officielle de mise sur le marché lui permettant de commercialiser directement, en tant que tel, un produit fini de thérapie cellulaire.

L'accréditation de centres cliniques de thérapie cellulaire, fournisseurs et consommateurs de cellules, directement contrôlés par les industriels, créerait un précédent hautement symbolique et significatif dans le contexte du système de santé français. D'une part, elle impliquerait une nouvelle forme de division du travail entre industriels et acteurs médicaux dans la production de soins dans le sens d'une intégration verticale renforcée, et contribuerait à réduire le degré d'autonomie du fonctionnement non marchand de notre système de production de soins par rapport aux marchés classiques des biens et services. D'autre part, sous couvert d'une décision éventuellement fonctionnelle du point de vue sécuritaire (les procédures de surveillance du médicament étant effectivement les plus élaborées du point de vue tant réglementaire que pratique), la proposition de loi du sénateur Huriet opère un glissement qui mérite certainement un débat plus approfondi : assimiler la production de cellules humaines modifiées à

l'offre d'un produit marchand régi par les lois de la concurrence et du marché libre.

Au-delà de la réflexion sur un choix fondamental quant à l'organisation sociale future de notre système de production de soins, on peut également se demander si l'adoption d'un statut juridique de médicament, censé donner satisfaction aux industriels (du moins, on l'a vu, à certains d'entre eux), aura bien les effets favorables attendus sur le processus d'innovation et de Recherche et Développement (R & D). Les économistes s'intéressent de plus en plus aux conditions de la coopération entre acteurs ayant *a priori* des objectifs et des intérêts distincts, par exemple aux fondements micro-économiques des accords de coopération entre firmes en matière de R & D [5, 6].

Au même titre que celui des logiciels informatiques, le secteur des biotechnologies paraît particulièrement emblématique d'un nouveau modèle d'innovation où celle-ci « présente une forte dimension collective » et « pose de nouveaux problèmes d'incitation et de coordination aux régimes de propriété intellectuelle » [7]. Dans ces secteurs, l'innovation se caractérise par ce que les économistes appellent des « externalités diffuses » [8] : pour développer un produit nouveau, les firmes innovatrices doivent prendre appui sur les connaissances des autres. L'un des meilleurs spécialistes français de l'économie de l'innovation conclut à ce sujet que « le processus d'innovation sera donc accéléré si les concurrents sont capables de se soutenir réciproquement plutôt que de se bloquer les uns les autres (...) », et qu'il en résulte, en parallèle, un besoin « d'innovations institutionnelles » car les systèmes existants « en particulier le droit des brevets forgé pour protéger l'innovateur indépendant et exclure les autres de l'usage des connaissances, se trouvent en complet décalage avec ce nouveau modèle » [9].

La thérapie cellulaire est justement très « représentative » d'une recherche technologique en position charnière et hybride, entre des exigences scientifiques (production de connaissances

certifiées sous le contrôle des pairs et devant garder un statut de « bien public ») et des incitations économiques (capacité de déboucher directement sur des produits à fort taux de rentabilité pour les firmes productrices), avec la difficulté supplémentaire qu'elle est mise en œuvre dans un système de soins qui est un secteur-frontière entre le non-marchand et le marché. A partir d'une modélisation mathématique des jeux de négociations possibles entre les différents acteurs concernés par le développement de la thérapie cellulaire [10], et de façon convergente avec les résultats obtenus dans d'autres secteurs économiques [11, 12], nous avons pu établir le fait suivant : selon les conditions fixées au partage des droits d'exploitation des produits innovants issus de la R & D, et donc au partage des profits attendus, les agents seront (ou non) incités à coopérer sincèrement, et à révéler (ou non) à leurs partenaires, la totalité du stock d'information dont ils disposent. Une règle de partage *a priori*, unilatéralement favorable à l'un des acteurs, risque alors de conduire à un blocage de la coopération. C'est ce qui se produirait si, sous prétexte de trancher l'incertitude juridique existante, les produits cellulaires se voyaient purement et simplement soumis au statut de produits déjà existants, ce qui est le cas avec l'assimilation au médicament prônée par la proposition de loi Huriet. Si cette proposition de loi garantit en apparence les intérêts de l'industrie pharmaceutique, elle risque en réalité de se retourner contre elle en détournant les partenaires publics et cliniques d'une coopération qui est pourtant indispensable au succès de l'innovation en thérapie cellulaire. Notre analyse plaide, au contraire, pour le maintien dans la phase de R & D d'un statut spécifique et intermédiaire pour les produits cellulaires et donc d'une grande flexibilité quant à leur devenir réglementaire.

C'est ce choix qu'a semblé faire l'Assemblée nationale en préférant à la proposition de loi Huriet, la création d'une « nouvelle catégorie de produits biologiques issus du vivant à effet thérapeutique ». La reconnais-

sance d'un statut « propre » aux produits cellulaires rejoint d'ailleurs la position de la FDA (*Food and Drug Administration*) qui s'est refusée à trancher entre l'assimilation aux « produits biologiques », d'un côté, ou au médicament, de l'autre [13]. Mais, le législateur a en réalité maintenu une certaine ambiguïté en confiant à l'Agence du médicament la tutelle des procédures de contrôle sanitaire et d'autorisation des centres pratiquant la thérapie cellulaire, soit directement quand l'établissement concerné est un laboratoire pharmaceutique, soit indirectement *via* un avis préalable du ministre de la Santé lorsqu'il s'agit d'un établissement public de soins. L'engagement d'un véritable débat sur le statut économique des produits cellulaires, et surtout sur les stratégies les plus incitatives à une R & D efficace et de qualité dans ce domaine, demeure donc plus que jamais d'actualité ■

TIRÉS À PART

C. Fortanier.

RÉFÉRENCES

1. Huriet C. Garantir les conditions du développement et la sécurité sanitaire des produits de thérapie génique et cellulaire. Les rapports du Sénat, 1995.
2. Cano JP, Fisher A. Rapport sur la thérapie génique. Ministère de la Santé, 1994.
3. Maraninchi D, Cano JP, Hervé P. Thérapie cellulaire. Ministère de la Santé, 1995.
4. Chabannon C, Mannoni P. Les cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique chez l'homme. *Med Sci* 1995; 11: 17-27.
5. Guerrien B. *La théorie des jeux*. Paris: Economica, 1993.
6. Orléan A. *Analyse économique des conventions*. Collection Économie. Paris: PUF, 1994.
7. Joly PB. A quoi serviront les brevets en biotechnologie? In: Basle M, Dufourt D, Heraud JA, Perrin J, eds. *Changement institutionnel et changement technologique*. Paris: Éditions du Cnrs, 1995: 151-79.
8. Stiglitz J. Social absorption capability and innovation. *Discussion Paper Series CEPR*, 1992.
9. Foray D. Les brevets dans la nouvelle économie de l'innovation. In: Basle M, Dufourt D, Heraud JA, Perrin J, eds. *Changement institutionnel et changement technologique*. Paris: Éditions du Cnrs, 1995: 119-48.
10. Fortanier C, Gérard-Varet LA, Moatti JP. Intérêts et limites de l'analyse économique de l'innovation dans le champ biomédical;

l'exemple des thérapies cellulaires. La connaissance dans la dynamique des organisations productives. Aix-en-Provence, 1995.

11. Aghion P, Tirole J. On the management of innovation. *Quarterly Journal of Economics* 1994; 109: 1185-209.

12. Bhattacharya S, Glazer J, Sappington D. Sharing productive knowledge in internally financed R & D contests. *The Journal of Industrial Economics* 1990; XXXIX(2): 187-208.

13. Kessler DA, Siegel JP, Noguchi PD, Zoon KC, Feiden KL, Woodcock J. Regulation of somatic-cell therapy and gene therapy by the food and drug administration. *N Engl J Med* 1993; 329: 1169-73.

Cécile Fortanier
Jean-Paul Moatti

Faculté de sciences économiques, Université de la Méditerranée, Marseille, France. Inserm U. 379, Institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille Cedex 09, France.

Dominique Maraninchi

Institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille Cedex, France.

Proposition d'accueil d'équipes de recherche dans le domaine biomédical

La Faculté de Médecine de Créteil et l'Institut Mondor de Médecine Moléculaire (IM3) proposent des locaux de recherche pour 320 m² (extensibles à 650 m² dans les 3 ans) pour accueillir une ou deux équipes de qualité, sur le site de l'Hôpital Henri-Mondor, avec accès à tous les services communs de l'Institut, et possibilité éventuelle de soutien à l'installation.

Les candidatures s'adressent à :

- de jeunes équipes en voie de structuration
- des équipes soutenues par un organisme de recherche
- de jeunes équipes à vocation hospitalo-universitaire

Les dossiers de candidature sont à adresser au Secrétaire du Doyen

Faculté de Médecine de Créteil
8, rue du Général-Sarrail, 94010 Créteil, France – Tél: 01.49.81.36.12 – Fax: 01.49.81.36.81