

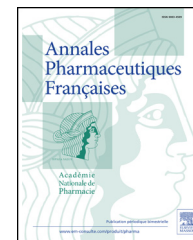


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Le transfert de microbiote intestinal à finalité thérapeutique : quel droit applicable en France ?[☆]

Faecal microbiota transplantation in France:
What applicable law?

F. Megerlin^{a,*,b,c,d}, E. Fouassier^{c,d}

^a Service de droit et d'économie de la santé, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, université Paris Descartes, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

^b Berkeley center for health technology, university of California, Berkeley, États-Unis

^c GRADES université Paris Sud, 5, rue Jean-Baptiste-Clément, 92296 Châtenay-Malabry cedex, France

^d Académie nationale de pharmacie, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Reçu le 25 mars 2014 ; accepté le 3 avril 2014

MOTS CLÉS

Médicament ;
Tissu ;
Transfert de flore
intestinale ;
Droit ;
Responsabilité ;
Éthique ;
Microbiome

Résumé Le transfert de microbiote intestinal est actuellement le traitement de dernier recours de l'infection sévère récidivante à *Clostridium difficile*, et fait au plan mondial l'objet d'essais cliniques dans d'autres indications. Nous considérons que, dépourvu de statut juridique propre, cet inoculum relève par défaut en France d'une catégorie *sui generis* de médicament biologique, et non de la greffe d'un tissu issu du corps humain, avec des conséquences légales majeures. Cet inoculum obéit à un régime dérogatoire de préparation pharmaceutique sous contrôle microbiologique et requiert une information particulière du patient. En l'absence de spécialité disponible et adaptée, sa pratique et l'éventuel élargissement de ses indications pourraient appeler un complément du droit quant à la définition du médicament biologique,

[☆] Cette étude reprend la communication des auteurs devant le Groupe Transfert de Flore de l'Académie nationale de pharmacie en novembre 2013 et n'engage pas l'Académie. Elle est reproduite avec l'aimable autorisation du GRADES université Paris Sud.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francis.megerlin@parisdescartes.fr (F. Megerlin).

KEYWORDS

Drug;
Tissue;
Fecal microbiota
transplantation;
French law;
Liability;
Ethics;
Microbiome

et quant aux règles du don et de l'utilisation des produits issus du corps humain. À moins d'un progrès technologique rapide dans le développement de médicaments pour la modulation du microbiome, pourquoi pas une nouvelle catégorie de produit(s) thérapeutique(s) en droit communautaire?

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary The transplantation of gut microbiota addresses a critical gap in the treatment of recurrent severe *Clostridium difficile* infection, and clinical trials are ongoing throughout the world for other potential broader clinical indications. As the fecal flora inoculum has currently no legal status under European law, we consider it provisionally a *sui generis* biological drug rather than a human tissue transplantation, with major implications in terms of legal liability in France. The inoculum obeys a derogation to the pharmaceutical preparation rules, is processed under microbiological control, and therefore should carry a special obligation for informed consent from recipients. Failing industrializable solutions to date, this practice for the modulation of human microbiome suggests that the current legal definition of the biologic drug as well as the rules for donation and use of human-originated substances should be complemented. A new category of therapeutic products could be considered in European law, unless a rapid technological progress (the French Agency ANSM classified FMT as a drug in March 2014).

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

« Si tu peux soigner avec un médicament simple, ne soigne pas avec un médicament compliqué. Si tu peux soigner avec un aliment, ne soigne pas avec un médicament ».

Al Razi (Rhazès), X^e siècle après JC.

Introduction

Chacun d'entre nous vit en symbiose avec les milliards de bactéries qui peuplent notre tractus intestinal, et qui représentent des centaines d'espèces [1]. Dialoguant dès la naissance avec nos cellules et organes, cet écosystème est indissociable de l'espèce humaine et de son évolution. Parfois qualifié d'« espace métabolique intégré » [2] voire de « supra-organisme » [3], il contribue à notre équilibre physiologique, au point que certains prétendent que « we are what we host » [4]. Sa connaissance et sa modulation sont au cœur du Consortium international Human Microbiome en Europe, et du Human Microbiome Project aux États-Unis [5].

Pour des raisons diverses – d'ordre alimentaire, environnemental, pathologique, thérapeutique, etc., ce microbiote peut être appauvri de façon plus ou moins spécifique en « bonnes bactéries » (certaines étant naturellement pathogènes). Cet appauvrissement est associé à de multiples maladies, d'expression intestinale ou non, dont l'étiologie n'est pas connue. Depuis quelques années, les hypothèses en la matière génèrent un nombre exponentiel de publications scientifiques [6] et conduisent à s'interroger : ce microbiote a-t-il vocation à devenir un médicament [7,8] ?

Restaurer l'équilibre physiologique humain par un transfert de flore intestinale (soit pratiquement, par l'inoculation du microbiote fécal d'un donneur sain à un receveur) apparaît d'intérêt thérapeutique depuis longtemps [9]. Dans les infections sévères récidivantes à *C. difficile*, il est une

solution éprouvée et répond à un besoin croissant, du fait de l'épuisement des antibiothérapies [10,11]. Au-delà, au plan mondial, le transfert de flore fait l'objet de protocoles de recherche biomédicale pour, entre autres mais notamment, le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales, le syndrome de l'intestin irritable et les syndromes métaboliques [6].

Pour autant, le microbiote fécal (en tant que produit) et son transfert par inoculum (en tant qu'acte) n'ont pas de statut juridique en droit français, ni européen, ni nord-américain. Saisie en 2013, l'ANSM retient en mars 2014 la qualification de médicament, dans un contexte européen d'approches dispersées [12]. À ce jour, l'Agence européenne n'a pas encore pris position. Aux États-Unis, la FDA a en juillet 2013 opté pour la qualification de médicament tout en décidant de ne le soumettre que partiellement au statut d'« Investigational New Drug » [13,14]. En mars 2014, elle vient de soumettre un projet de directive à consultation [15].

Du fait de sa finalité protectrice, le droit de la santé est d'interprétation rigoureuse. Et comme toute avancée des connaissances et techniques, le transfert de flore et l'évolution conceptuelle qui le sous-tend défient les catégories juridiques établies et la culture dominante. Quid juris en France ?

Matière première de l'inoculum, le microbiote fécal est une composition d'une grande complexité et variabilité selon les individus et dans le temps (un don, un lot). Le bénéfice clinique de son transfert est établi, mais son effet exact échappe, en l'état, à la compréhension scientifique. Il en résulte une triple inconnue : quant à la composition exacte de l'inoculum, à sa reproductibilité dans le temps et l'espace, et à son effet précis ou combiné (d'ordre métabolique et/ou immunologique et/ou pharmacologique). Cela constitue un défi dans un univers marqué par deux primats : celui de la connaissance et de la maîtrise analytique des

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2477847>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2477847>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)