Avant-propos : l'humain médicament

Aurélie Mahalatchimy et Emmanuelle Rial-Sebbag

Édition électronique

URL : <http://journals.openedition.org/quaderni/699>

DOI : 10.4000/quaderni.699

ISSN : 2105-2956

Éditeur

Les éditions de la Maison des sciences de l'Homme

Édition imprimée

Date de publication : 5 juin 2013

Pagination : 5-13

Référence électronique

Aurélie Mahalatchimy et Emmanuelle Rial-Sebbag, « Avant-propos : l'humain médicament », *Quaderni* [En ligne], 81 | Printemps 2013, mis en ligne le 05 juin 2015, consulté le 24 septembre 2020. URL : <http://journals.openedition.org/quaderni/699> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/quaderni.699>

Avant-propos : l'humain médicament

Aurélie
Mahalatchimy

*Doctorante en droit,
UMR U 1027, Inserm,
Université de Toulouse,
Paul Sabatier - Toulouse III ;
IRDEIC, Université
Toulouse I - Capitole ;
Chercheure associée au laboratoire
PACTE Département Politique -
Organisations UMR 5194*

Emmanuelle
Rial-Sebbag

*Chargée de Recherches
UMR U 1027, Inserm,
Université de Toulouse,
Paul Sabatier - Toulouse III*

L'objectif de ce dossier est d'examiner, puis de qualifier les formes de relations entre les régimes éthiques, juridiques et sociaux appliqués aux biotechnologies et l'irruption de nouveaux médicaments s'inscrivant dans la catégorie des biotechnologies¹. L'hypothèse développée dans ce numéro est que ces régimes sont amenés à être renégociés par l'introduction de nouveaux composés biologiques à visée médicamenteuse. Nous partirons du cas des « thérapies innovantes » (TI), exemplaires à ce propos puisqu'un nouveau régime juridique strict et spécifique a été récemment adopté par l'Union européenne (UE) pour les médicaments de thérapie innovante. En ce sens, l'émergence de ces thérapies constitue un bon laboratoire social pour suivre la façon dont elle a conduit à adapter les règles encadrant les biotechnologies dans un domaine fortement controversé.

L'idée est d'analyser comment l'émergence de ces nouvelles thérapies éprouve les principes éthiques et régimes juridiques existants. Les études portent sur les controverses soulevées par l'apparition de biotechnologies considérées comme spécifiques par le droit – les TI – ainsi que leur appréhension par les acteurs clés du domaine :

1. Quels sont les principes fondamentaux accompagnant le développement des TI et leurs effets ?
2. Comment le consensus sur les principes et valeurs éthiques devant être retenus pour l'encadrement des TI se construit-il ?
3. Quels sont les acteurs impliqués dans la stabilisation des cadres normatifs ?
4. Comment se construisent des espaces de négociation des différents acteurs des TI ?

Contexte

La fin des années 90 a marqué l'apparition dans le domaine scientifique, ainsi que dans le champ des droits européen et français, des « thérapies innovantes » au sein des biotechnologies². Ces thérapies présentent des caractéristiques propres dont la principale est d'être développée à partir d'éléments du corps humain (gènes, cellules et tissus). Ces éléments du corps humain, en principe hors du commerce juridique, peuvent donc désormais être incorporés à des produits de santé (médicaments) et faire l'objet de transactions commerciales. La mise sur le marché de telles TI conduit donc à une reconfiguration des principes juridiques et éthiques qui sous-tendent leurs utilisations³. Les choix de politiques juridiques se font à l'équilibre entre la science et les éléments de coutume. Cet ensemble de renégociations par les acteurs constitue l'objet de la présente analyse.

La définition des techniques couvertes par l'appellation « TI » est continuellement renégociée. Sont aujourd'hui considérées comme des TI : la thérapie génique⁴, la thérapie cellulaire⁵ et l'ingénierie tissulaire⁶ (cette dernière technique n'a été intégrée au corpus européen que récemment⁷). Ces techniques sont fondées sur un paradigme étiologique consistant à réparer, remplacer ou régénérer des gènes, cellules ou tissus défectueux. À la différence des techniques traditionnelles, elles utilisent notamment les techniques du génie génétique pour transformer des éléments du corps humain à des fins thérapeutiques. L'idée de « réparation » des fonctions du corps, s'accompagne aujourd'hui de la possibilité de restauration en particulier dans le contexte de la médecine régénérative. Cette dernière est un

domaine émergent de la pratique médicale qui s'applique aux avancées récentes de la biotechnologie afin d'améliorer les possibilités de guérison en utilisant les mécanismes propres au corps humain. Ces dernières années, les attentes liées aux applications de la médecine régénérative se sont considérablement accrues⁸. Si toutes les TI ne relèvent pas de la médecine régénérative, elles contribuent fortement à son essor.

Les acteurs intervenant dans la « chaîne de production » des TI ne sont pas bien différents de ceux déjà présents dans le contexte des médicaments. Ainsi, les chercheurs (du monde académique et de l'industrie) sont inscrits dans la recherche/développement grâce à des bailleurs de fonds (promoteurs) ; les professionnels de santé mettent en œuvre les protocoles thérapeutiques pour leurs patients ; le législateur propose un encadrement de ces pratiques, le plus souvent en tenant compte des positions éthiques des parties intéressées et de la société au sens large. En revanche, du fait du caractère humain de ces produits, le niveau de contrainte imposé par les normes, ne serait-ce qu'en matière de sécurité, est plus élevé que pour les médicaments de droit commun. À ce titre, des comités spécifiques d'évaluation ont été établis tant au niveau de l'UE qu'au niveau national. Dès lors, les relations qui se jouent entre les acteurs sont sensiblement différentes de celles qui se nouent dans le contexte plus large des biotechnologies.

L'origine de la notion de thérapie innovante

Apparue en 2003 au niveau de l'UE au sein d'une directive modifiant le régime juridique des médicaments humains⁹, la notion de « TI » couvrirait

initialement la thérapie génique et la thérapie cellulaire. Un régime spécifique d'autorisation de mise sur le marché leur était attribué. En 2007, le règlement européen (CE) n°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante, a été adopté¹⁰. L'objectif de ce règlement est principalement économique puisqu'il vise à assurer la libre circulation de ces médicaments dans l'UE et le bon fonctionnement du marché intérieur dans le secteur de la biotechnologie¹¹. Mais il répond également à un objectif de santé publique en ce qu'il améliore l'accès des patients européens à des médicaments de TI de qualité, sûrs et efficaces¹². Il s'applique aux médicaments de TI qui regroupent les médicaments de thérapie génique¹³, les médicaments de thérapie cellulaire¹⁴, les produits issus de l'ingénierie tissulaire¹⁵ et les médicaments combinés de thérapie innovante¹⁶. Cette catégorie juridique est ainsi délimitée et associée à un régime juridique spécifique plus strict que pour les médicaments de droit commun en termes d'évaluation préalable à la mise sur le marché et d'exigences post commercialisation du produit. Dès lors, dans l'UE, la notion de « médicaments de thérapie innovante » s'est constituée en tant que concept juridique, caractérisé, au sein de cet ensemble plus vaste et mal délimité, celui des « biotechnologies ».

La spécificité des thérapies innovantes parmi les médicaments

Les thérapies innovantes peuvent être considérées comme spécifiques au regard des autres médicaments pour plusieurs raisons. Tout d'abord, étant donné le caractère humain des « matières » premières nécessaires au développement des thérapies innovantes, des principes de protection

de la personne doivent être pris en compte pour en réguler l'accès. Ensuite, partant du postulat que ces techniques sont particulièrement à risque, le législateur est intervenu pour tenter de maîtriser ces risques plus ou moins connus¹⁷. Enfin, la Commission européenne a souligné l'existence d'autres particularités communes aux médicaments de thérapie innovante (en plus de celles associées aux risques) : la complexité et le caractère fortement innovant de leurs procédés de fabrication, la rareté des compétences réglementaires et scientifiques pour leur évaluation, leur mise au point par des petites et moyennes entreprises, des hôpitaux ou des banques de tissus¹⁸. C'est donc tant en amont, à propos de l'émergence des thérapies innovantes, qu'en aval, dans l'utilisation et la prise en charge du risque, que les différents acteurs du domaine, et le législateur européen en particulier, ont ancré leurs actions.

Essai d'une typologie des principes et objectifs fondamentaux accompagnant le développement de ces thérapies

Le législateur se doit d'arbitrer entre des principes éthiques souvent présentés comme contradictoires afin de satisfaire l'exigence de justice face à l'émergence d'une situation juridique nouvelle. En l'occurrence, le principe de liberté de la recherche (principe constitutionnellement consacré dans la plupart des pays européens) doit s'équilibrer au regard des principes de protection des individus ou de la société. Ces principes et objectifs fondamentaux régulant l'utilisation des TI relèvent de la bioéthique (principes de bienfaisance, de justice et de respect de la personne humaine, et leurs corollaires), de la santé publique¹⁹ (principes d'évaluation, de précaution,

de transparence et d'indépendance), et de l'économie de la santé²⁰ (objectif de performance des systèmes de santé par l'efficience et l'équité). Si l'identification de ces principes constitue une étape majeure, l'intérêt de ce numéro réside dans leurs interactions au niveau de l'encadrement des TI et de leurs applications. Les TI ont cette particularité d'être constituées à partir d'éléments du corps humain : gènes, cellules et tissus. La reconnaissance de leur potentiel thérapeutique a ainsi conduit à leur émergence. Ces éléments du corps sont soumis aux principes de protection de la personne, leur transformation en produits de santé entraîne un effacement ou une minimisation de ces principes au profit des règles du marché. C'est la raison pour laquelle deux séries de principes peuvent trouver à s'appliquer selon que l'élément du corps est plus ou moins transformé. Ainsi, pour une cellule d'origine humaine utilisée sans transformation majeure pour un acte de soin, doivent s'appliquer les principes traditionnels de protection de la personne tels que : le consentement, l'information, la confidentialité et la non-commercialisation. En revanche, après des manipulations substantielles, une cellule peut être considérée comme un produit de santé soumis alors aux règles du marché. Ce produit peut notamment circuler librement, faire l'objet d'une évaluation en argent, être cédé ou encore commercialisé²¹.

Cette présentation dichotomique peut laisser croire à une catégorisation simple et aisée de ces éléments détachés du corps, or en pratique, ces principes sont largement réinterrogés quant à leur portée et de nombreux enjeux restent à élucider.

Les enjeux soulevés par l'encadrement des thérapies innovantes

L'émergence des TI a bouleversé les pratiques préexistantes en soulevant de nouveaux enjeux.

Tout d'abord, l'encadrement de ces techniques relève d'une conciliation entre deux visions distinctes de leur développement. D'une part, dans une approche positive, elles sont présentées comme à la source de grandes promesses thérapeutiques concernant des maladies pour lesquelles il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement conventionnel. D'autre part, une mauvaise connaissance des risques (différente de ce qui est connu pour les médicaments traditionnels), associée à une vision souvent négative de l'utilisation de la génétique, ont conduit à des postures de prudence et à une mise sous surveillance de ces techniques. Oscillant entre les deux visions, ces nouvelles thérapies sont entrées dans la pratique médicale et dans le champ du droit.

Ensuite, le droit n'a pas appréhendé ces techniques innovantes dès leur création. Elles ont d'abord été saisies par des normes professionnelles ou/et des normes éthiques : standardisation, avis de comités d'éthique ou initiatives d'associations. Le droit a cherché à réconcilier ces différentes postures, d'une part en encourageant le développement de ces nouvelles thérapies grâce à des mesures d'incitation économiques et procédurales et, d'autre part en mettant en œuvre une stricte gestion des risques *a priori* et *a posteriori*. Ces techniques, dorénavant définies par le droit, font l'objet d'un encadrement juridique étendu, harmonisé pour certaines catégories de produits dans l'UE et par conséquent en France,

ce qui leur confère une certaine stabilité. Cette inscription législative est le résultat d'une longue réflexion sur la reconfiguration de leur cadre juridique²² à laquelle les différentes parties prenantes contribuent. Aujourd'hui le droit de l'UE favorise leur développement. Bien que ce nouveau régime juridique soit en place au niveau de l'UE depuis plus de 5 ans, seuls deux médicaments de TI²³ ont obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne depuis l'adoption du Règlement. Ainsi, les avancées thérapeutiques apportées par ces thérapies se sont diversement développées et ont conduit à s'interroger sur le bien-fondé de l'utilisation d'éléments du corps humain potentiellement comme outils du soin. Dans ce contexte ont été mobilisés des principes éthiques relevant de la bioéthique, la santé publique ou encore de l'économie, qui vont dans le sens d'une meilleure utilisation de ces techniques innovantes, ou au contraire de la restriction de leur diffusion. Ainsi, plusieurs principes ont accompagné l'émergence de ces thérapies, et continuent d'orienter leur future utilisation. Dans cette dynamique, deux séries de principes sont mobilisées selon le souhait de protéger ces éléments issus du corps humains ou de favoriser la circulation des produits qui en sont issus.

Dans une approche « protectionniste », les éléments du corps formant les TI (gènes, tissus, cellules) sont assimilés au corps lui-même, ce dernier étant le support des droits de la personne. Cette théorie, dite de la consubstantialité, a permis pendant longtemps d'assimiler le corps à la personne elle-même. Aujourd'hui, alors que le corps dispose d'un régime juridique propre depuis l'adoption de la première loi de bioéthique en 1994²⁴, cette théorie continue d'être réguliè-

rement utilisée afin de « tirer » le corps dans le champ juridique de la personne et de le doter du maximum de protection accordé par le droit français. C'est pourquoi, l'accès au corps par des tiers et son utilisation se trouvent réglementés au titre de la protection des personnes.

L'accès aux éléments du corps ne peut être réalisé dans le champ de la santé qu'au nom du principe thérapeutique, c'est-à-dire pour soigner le donneur lui-même ou un tiers. Dans ce dernier cas, les principes du don sont applicables : le consentement libre et éclairé, l'anonymat ou encore la gratuité. L'utilisation des éléments du corps répond également à certains principes restrictifs puisque ces éléments détachés du corps sont considérés hors du commerce juridique (ils ne peuvent notamment pas être évalués en argent ou faire l'objet de transactions commerciales) et ne sont pas brevetables en tant que tels. Si l'on s'accorde sur l'applicabilité de tels principes dans le cadre des dons d'organes ou de cellules pas ou peu transformées, celle-ci devient plus difficilement justifiable une fois l'élément du corps manipulé et transformé. Ces transformations conduisent finalement à faire perdre peu à peu leur caractère « humain » (au sens de « personne ») à ces éléments détachés du corps, ce qui permet dès lors de les faire entrer sur le marché et de les considérer comme des produits de santé. Dans cette configuration, ces éléments complètement transformés peuvent dans certains cas être assimilés à des médicaments et répondre aux règles du marché qui permettent de les échanger librement dans l'UE, de fixer un prix pour leur cession, donc de les commercialiser et de les protéger en tout ou partie par un brevet. Le passage d'une catégorie à l'autre reste flou

ainsi que l'application du régime juridique leur correspondant. L'absence de critères renseignant la notion de « transformation » laisse planer une zone grise pour les TI et crée, par la même, une forme d'instabilité juridique.

Si ces principes ont longtemps occupé le devant de la scène bioéthique, c'est à la manière dont chacun est amené à s'en saisir que s'adresse plus précisément ce dossier. En effet, réglementer les TI revient non seulement à en analyser le droit mais également à appréhender la manière dont chacun peut s'en saisir. Florence Taboulet présente la réglementation des TI en droit pharmaceutique à l'échelle française et européenne. Cette présentation de l'état de l'art s'accompagne d'une discussion critique des questions éthiques et juridiques soulevées par les TI. Elle concerne l'application de la notion d'innovation à ces produits ainsi que les spécificités de leur réglementation. Dans cette optique, le rôle des professionnels dans ce champ est fondamental. Alessandro Blasimme montre comment prend forme la controverse entre les professionnels lorsqu'il s'agit de proposer des thérapies à base de cellules souches aux patients. À partir de l'étude de deux sociétés savantes²⁵, l'auteur montre comment le discours sur la science peut servir l'une ou l'autre des postures protectionniste ou plus libérale de l'utilisation des TI. L'État joue également un rôle pivot dans la réglementation des TI notamment quant à la prise en compte des risques. Différents paramètres et acteurs ponctuent l'élaboration d'une politique publique pour les TI, Nathalie Schiffino s'y intéresse en analysant les conditions de la mise en œuvre de ces politiques en Belgique. Enfin, les TI composent le débat social des biotechnologies. Daniel Boy, à travers

une analyse par sondage, démontre comment les enjeux éthiques des TI sont perçus et analysés à l'échelle européenne, notamment à travers l'analyse des résultats de l'Eurobaromètre. Afin d'illustrer les enjeux soulevés par l'utilisation de « l'humain » à des fins thérapeutiques, les résultats de trois études, menées par Emmanuelle Rial-Sebbag et Aurélie Mahalatchimy, viennent clôturer ce dossier.

La première étude concerne les nouvelles possibilités offertes, dans quatre pays européens (France, Italie, Espagne, Royaume-Uni) ainsi qu'au Québec, d'utiliser le diagnostic préimplantatoire (DPI) associé au typage HLA. Cette technique est utilisée pour « sélectionner » un embryon au cours d'un DPI et faire naître un enfant, dont les cellules sont compatibles avec celles d'un frère ou d'une sœur aînés atteint d'une pathologie génétique grave, en vue de le soigner (grâce à un prélèvement de cellules du sang de cordon). La possibilité de mettre en œuvre une telle technique est une étape majeure dans l'utilisation de « l'humain » à des fins thérapeutiques. Cette étude réalise une comparaison normative de la réglementation et de la pratique de cette technique dans les pays analysés.

La deuxième étude rapporte le point de vue d'un collectif majeur du domaine : les entreprises du médicament (Leem). L'avis du Comité Biotechnologies du Leem sur les perspectives économiques attendues du développement des TI est rapporté.

La troisième et dernière étude met en exergue le point de vue d'un autre collectif : l'agence de régulation française, l'Agence Nationale

de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Il s'agit ici de faire état de son avis quant à l'application du règlement européen (CE) n°1394/2007 concernant les médicaments de TI en droit français et relativement à la spécificité de cet encadrement.

N · O · T · E · S

1. Définition générale de la biotechnologie : « *L'application de la science et de la technique à des organismes vivants, de même qu'à ses composants, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services* ». Organisation de Coopération et de Développement Économiques, mise à jour en 2005: http://www.oecd.org/document/41/0,3343,en_2649_34537_35534441_1_1_1_37437,00.html).
2. V. Tournay (ed.), *La gouvernance des innovations médicales* (2007).
3. A. Mahalatchimy, E. Rial-Sebbag, V. Tournay, A. Faulkner, "Does the French Bioethics Law create a 'moral exception' to the use of human cells for health? A legal and organisational issue". *Dilemata: International Journal of Applied Ethics*, n° 7, 2011, pp. 17-37.
4. La thérapie génique est un traitement médical qui implique la modification du patrimoine génétique pour rectifier une anomalie génétique.
5. La thérapie cellulaire consiste en l'injection dans le corps humain de cellules vivantes transformées – manipulées et mises en culture, mais non modifiées génétiquement – pour remplacer des cellules manquantes ou endommagées.
6. L'ingénierie tissulaire vise à régénérer des tissus biologiques par l'utilisation de cellules à l'aide de structures et/ou de biomolécules.
7. A. Faulkner, "Regulatory policy as innovation: constructing rules of engagement of a technological zone for tissue engineering in the European Union" (2009) 38 *Research Policy* 637-46.
8. A. Faulkner, "How Law Makes Technoscience: The Shaping of Expectations, Actors and Accountabilities

Remerciements : Cette étude a été soutenue par les projets Theracels (N°ANR-08-JCJC-0048-01), Canadian Institutes of Health Research 07-08-0420 Leibing/Tournay AMS 84639 et PICS CNRS Labstitution.

in Regenerative Medicine in Europe." (2010) CSSP *Electronic Working Paper* n° 1, at <<http://www.jnu.ac.in/Academics/Schools/SchoolOfSocialSciences/CSSP/CSSP-EWPS-1.pdf>>.

9. Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO n° L 159 du 27/06/2003, pp. 46-94.

10. Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2007, JOUE L324 du 10/12/2007, pp. 121-137.

11. Considérant 5 du règlement (CE) n°1394/2007, *Ibid*.

12. M. Blanquet et N. De Grove-Valdeyron, *Les enjeux et les apports du règlement communautaire concernant les médicaments de thérapie innovante*, RAE 2006/4, pp. 689-721.

13. Il s'agit d'un « produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant un transfert, in vivo ou ex vivo, d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique (à savoir un morceau d'acide nucléique), vers des cellules humaines/animales et son expression consécutive in vivo. Le transfert de gène implique un système d'expression contenu dans un système d'administration appelé vecteur, qui peut être d'origine virale ou non virale. Ce vecteur peut aussi être inclus dans une cellule humaine ou animale », directive 2009/120/CE de la Commission du 14 septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante, JOUE L242 du 15/09/2009, pp.3- 12.

14. Il s'agit de « cellules vivantes somatiques

autologues, allogéniques ou xénogéniques utilisées chez l'homme, dont les caractéristiques biologiques ont été sensiblement modifiées sous l'effet de leur manipulation pour obtenir un effet thérapeutique, diagnostique ou préventif s'exerçant par des moyens métaboliques, pharmacologiques et immunologiques. Cette manipulation inclut l'expansion ou l'activation de populations cellulaires autologues ex vivo, l'utilisation de cellules allogéniques et xénogéniques associées à des dispositifs médicaux utilisés ex vivo ou in vivo (microcapsules, matrices complexes, biodégradables ou non). », *Ibid*.

15. Il s'agit de tout produit « qui contient des cellules ou de tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué ; et qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but. Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des échafaudages ou des matrices », Article 2 point 1 (b) du règlement (CE) n°1394/2007, *op.cit*. p. 124.

16. Il s'agit d'« un médicament de thérapie innovante qui satisfait les conditions suivantes :

- il doit inclure, parmi ses parties intégrantes, un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point (a) de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2, point (c) de la directive 90/385/CEE, et

- sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou tissus viables ; ou

- sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des

cellules ou tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui doit être considérée comme principale (ou essentielle) par rapport à celle des dispositifs médicaux précités », Article 2, paragraphe 1, point (d) du règlement (CE) n°1394/2007, op.cit. p. 125.

17. A.-M. Farrell, "The politics of risk and EU governance of human material" (2009) 16 (1) *Maastricht Journal of European and Comparative Law* 41-64.

18. Proposition de Règlement du Parlement Européen et du Conseil concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le Règlement (CE) n. 726/2004, 16/11/2001, COM (2005) 567 final, 2005/0227 (COD){SEC(2005)1444}.

19. D. Tabuteau, *La sécurité sanitaire*, Ed. Berger-Levrault, 2002.

20. L. Rochaix, « Petite histoire d'économie de la santé » in *Traité d'économie et de gestion de la santé*, Dir. P.-L. Bras, G. de Pourville, D. Tabuteau, Paris, Presses de Sciences Po- Editions de santé, 2009, pp. 25-33.

21. A. Mahalatchimy, E. Rial-Sebbag, V. Tournay, A. Faulkner, *op. cit.* note 3.

22. *Ibid.*

23. Chondrocelect et Glybera.

24. Loi n°94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.

25. The International Society for Stem Cell and Research (ISSCR) and the International Cellular Medicine Society (ICMS).