



HAL
open science

La cellule sanguine marquée par un radionucléide : recherche d'une qualification juridique

J. Poitou, N. Rizzo-Padoin, J.-H. Trouvin, Y. Matillon, M. Deletraz-Delporte

► To cite this version:

J. Poitou, N. Rizzo-Padoin, J.-H. Trouvin, Y. Matillon, M. Deletraz-Delporte. La cellule sanguine marquée par un radionucléide: recherche d'une qualification juridique. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2020, 78, pp.49 - 57. 10.1016/j.pharma.2019.09.001 . hal-03489341

HAL Id: hal-03489341

<https://hal.science/hal-03489341v1>

Submitted on 7 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

La cellule sanguine marquée par un radionucléide : recherche d'une qualification juridique.

The radiolabeled blood cell: finding a legal qualification.

Jean POITOU ^{1*}, Nathalie RIZZO-PADOIN ², Jean-Hughes TROUVIN ³, Yves MATILLON ¹, Martine DELETRAZ-DELPORTE ⁴

1. Laboratoire Parcours de Santé Systémique (P2S), Université Claude Bernard Lyon I, Lyon, France
2. CHU de Martinique, Fort-de-France, Martinique
3. Faculté de pharmacie, Université Paris Descartes, Ageps, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France
4. Laboratoire Parcours de Santé Systémique (P2S), Université Joseph Fourier, Grenoble, France

*Correspondance : jean.poitou@free.fr

MANUSCRIT

Résumé

Le marquage cellulaire radioisotopique (MCR) des éléments figurés du sang est une technique couramment impliquée dans la réalisation d'examen diagnostique relevant de la médecine nucléaire ; elle n'a jamais été définie juridiquement. Cette indétermination juridique est un facteur d'insécurité tant pour les patients que pour les professionnels de santé concernés. L'objectif de ce travail était d'identifier la nature juridique de la cellule radiomarquée en confrontant ses éléments constitutifs aux différentes catégories juridiques existantes relevant du droit du vivant et du droit des produits de santé. L'étude conclut qu'en l'état du droit la cellule sanguine radiomarquée appartient sans conteste à la catégorie du médicament par fonction ; plus précisément elle est assimilable à un médicament radiopharmaceutique issu d'un processus de préparation. Afin de renforcer la visibilité et donc la prise en compte par les acteurs des contraintes qui en découlent, il est proposé de créer un régime juridique spécifique de la cellule radiomarquée en inscrivant à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique une nouvelle catégorie appelée : *préparation radiopharmaceutique d'éléments figurés du sang à visée diagnostique*. La portée de cette disposition placera mécaniquement la préparation des cellules radiomarquées dans le champ de compétence exclusif des radiopharmaciens exerçant dans une pharmacie à usage intérieur ; autre conséquence importante : en rentrant dans le champ d'application des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière et des bonnes pratiques de préparation, le processus de radiomarquage des cellules sanguines bénéficiera d'un cadre réglementaire protecteur de la sécurité des patients.

Mots clés

Marquage cellulaire radioisotopique ; Radiopharmacie ; Droit

Summary

Radiolabelling of blood cells is a technique commonly used as a diagnostic tool in nuclear medicine; it has never been legally defined. This lack of legal status is a factor of uncertainty for both patients and health care professionals. The aim of this work was to identify what could be the legal nature of the radiolabelled blood cells by comparing their constitutive elements to the various existing legal categories applicable, according to the law applicable to living organisms as well as the regulations for other health products. The study concludes that, as it stands, the radiolabelled blood cells undoubtedly belong to the category of a drug by function for diagnostic purpose. More precisely, it is compared to a radiopharmaceutical medicinal product resulting from a well characterised manufacturing process. In order to increase visibility and thus the actors' awareness of the constraints arising from this specific status, it is proposed to create a specific legal regime for the radiolabelled blood cells by including in Article L. 5121-1 of the French Public Health Code a new category of health product which could be called: radiopharmaceutical preparation of cellular blood component for diagnostic purposes. The consequence of this proposal will mechanically place the radiolabelled blood cell preparation under the exclusive competences of radiopharmacists practising in an hospital pharmacy. Another important consequence will be that the radiolabelling process of blood cells will have to fulfil the rules of the French good hospital pharmacy practices and good preparation practices, for the benefit of patient protection and safety.

Keywords

Radiolabelled blood cell ; Radiopharmacy ; Law

Avant-propos

Le marquage des éléments figurés du sang est pratiqué en France depuis de nombreuses années sans que le statut du produit obtenu ait été précisé. Une analyse des pratiques a permis de conclure à des disparités portant tant sur les méthodes utilisées que sur les personnes en charge de la réalisation de ces opérations. Toutes ces incertitudes, pouvant mettre en danger la sécurité des patients, ont amené juristes et radiopharmaciens à élaborer des projets de statuts dès 2008 ; démarche qui est restée sans suite.

L'objectif était d'insister sur la nature à risque des produits et des pratiques et donc la nécessité de voir le radiomarquage effectué exclusivement par des personnels de santé qualifiés et formés à cette technique. Vu l'apparition de nouvelles catégories de produits de santé, il paraissait pertinent de reprendre l'analyse juridique de ces produits et de proposer à nouveau un statut qui permettrait d'offrir toutes les garanties aux patients en mettant les pratiques et les personnels de santé concernés en conformité avec le statut proposé.

Introduction

Les techniques de thérapie cellulaire, le développement de médicaments de thérapie innovante utilisent la cellule humaine comme moyen thérapeutique. Leur mise en œuvre auprès des patients s'est accompagnée de la création de catégories juridiques spécifiques et donc d'une inscription claire dans le droit des produits de santé à l'échelle européenne et nationale.

Le marquage cellulaire radioisotopique (MCR) des éléments figurés du sang est une technique née dans les années 1950 et qui a connu un essor important avec la création de la *gamma camera* et le perfectionnement des techniques de radiomarquage dans les années 70-80 [1].

Dans le cas français, il nous est apparu que cette technique n'avait jamais donné lieu à une quelconque forme d'inscription dans le paysage juridique national à rebours de la tendance actuelle à la catégorisation juridique systématique des techniques médicales impliquant des éléments du vivant.

Dans les hôpitaux où elle est mise en œuvre, cette technique se situe au carrefour de la médecine nucléaire et de la radiopharmacie. Un débat a émergé pour tenter de clarifier le positionnement des acteurs aux différentes étapes du processus de radiomarquage cellulaire [2] mais aucun n'a permis de conférer une identité juridique claire à cet élément figuré du sang marqué par un radionucléide sinon de manière négative, en indiquant seulement ce qu'il n'était pas [3]. Il faut également noter les efforts répétés de professionnels de santé concernés par le marquage cellulaire et les propositions élaborées mais restées sans réponse des autorités compétentes [4,5].

L'objectif de cette étude a donc consisté à rechercher les moyens de conférer à la cellule radiomarquée un statut juridique clair dans le but d'améliorer la sécurité sanitaire des patients qui bénéficient de cette technique ainsi que de celle des professionnels de santé qui la mettent en œuvre.

En effet un des enjeux en rapport avec l'indétermination juridique qui plane aujourd'hui sur cette technique touche à la question des règles applicables aux modalités de réalisation du radiomarquage lui-même s'agissant notamment des catégories de professionnels compétents, de la nature des locaux et des contraintes réglementaires de type bonnes pratiques applicables tout au long du processus de radiomarquage.

Recherche d'une possible qualification juridique des produits issus du MCR en l'état du droit actuel.

L'opération consistant à proposer un rattachement des produits issus du MCR à une catégorie du droit est une entreprise de qualification juridique. Selon le mot du Pr Truchet [6] : « *il s'agit de faire entrer, par des procédés divers, une substance, un produit [...] dans une catégorie juridique unique et préétablie par les textes en vigueur.* »

Rappel sur la méthodologie du marquage cellulaire radioisotopique

Le protocole opératoire de cette technique comprend quatre étapes : prélèvement du sang du patient, marquage *in vitro* par un radionucléide des cellules sanguines qui ont été préalablement isolées par centrifugation ; réinjection au patient de la suspension cellulaire radiomarquée ; enfin réalisation de l'examen lui-même. Cet examen peut être quantitatif : mesure de la demi-vie de la population cellulaire radiomarquée, ou qualitatif, essentiellement de l'imagerie. Dans ce cas, il s'agira d'apprécier la distribution des cellules radiomarquées dans l'organisme au moyen d'une technique d'imagerie : la scintigraphie. Le radionucléide utilisé est émetteur de rayonnements à fort pouvoir pénétrant qui traverse aisément la matière – rayons gamma ou émission de positons. La distribution sélective du traceur radioactif au niveau de l'organe ou du tissu à explorer est détectée à l'aide d'un détecteur de rayonnements type gamma camera ou camera TEP (Tomographie par Emission de Positons). L'image générée fournit à la fois des renseignements sur la morphologie et le fonctionnement de l'organe exploré [7].

Le marquage cellulaire radioisotopique est donc un procédé consistant en l'incorporation à une cellule sanguine d'une molécule radiomarquée dans le but principal de rendre possible du fait d'une technique d'imagerie spécifique la révélation de la présence de cette cellule *in vivo*.

Les examens diagnostiques utilisant la technique du marquage cellulaire radioisotopique des éléments figurés du sang sont répertoriés tableau I [8].

Rattachement des MCR à une des catégories de produits de santé

Chercher, en l'état du droit, à réaliser l'étiquetage juridique des produits issus du marquage cellulaire radioisotopique exige donc d'abord et avant tout de cerner avec la plus grande précision possible les spécificités du champ juridique dans lequel s'inscrit, en France, la mise en œuvre de cette technique. Il convient de rechercher à l'intérieur de ce champ les catégories juridiques pertinentes et de saisir les critères sur lesquels se fonde leur définition.

C'est dans un espace juridique à trois dimensions que s'insèrent a priori les produits issus de ce marquage : le droit du vivant, du sang humain et des cellules humaines en particulier ; le droit du médicament et des autres produits de santé compte tenu du contexte et de la finalité de l'opération ; enfin le droit applicable aux substances radioactives.

Dans ce contexte, il est possible de dresser le profil de la cellule sanguine radiomarquée. Ce profil regroupe les critères pertinents à prendre en compte pour l'entreprise de qualification.

Il s'agit d'un ensemble de cellules identiques du point de vue fonctionnel (érythrocytes, thrombocytes ou leucocytes) obtenu après prélèvement d'un volume du sang veineux du patient. Ces cellules, après séparation, sont réassociées à un volume plasmatique issu du même prélèvement. La réalisation du marquage est effectuée extemporanément sur prescription médicale dans une perspective diagnostique et non thérapeutique. Ce marquage résulte de l'adjonction au volume cellulaire d'une solution de radionucléide dotée du statut de médicament radiopharmaceutique. Le marquage s'effectue par imprégnation ; laquelle permet la fixation du radionucléide sur son point d'ancrage cellulaire. L'intervalle de temps entre le prélèvement et la réinjection des cellules marquées doit être le plus court possible, les cellules constituant un produit labile. La fonction de la cellule marquée *in vivo* et dont le marquage ne

modifie pas les fonctions biologiques initiales, dans la perspective de l'examen d'imagerie repose sur un mode d'action qui n'est pas pharmacologique, ni métabolique ni immunologique ni biochimique mais physique, par émission de rayonnement détectable par un appareillage spécifique.

L'ensemble de ces traits caractéristiques renvoie à autant de critères invocables pour tenter de réaliser l'étiquetage du produit issu du marquage cellulaire radioisotopique au vue des catégories juridiques existantes.

Or, les différentes catégories juridiques existantes suivent des régimes juridiques exclusifs de sorte qu'un produit donné ne peut appartenir qu'à une seule de ces catégories à l'exclusion de toutes les autres ; il ne peut pas être bi ou multi-appartenant. Par exemple, un dispositif médical ne peut être également un médicament ; à l'intérieur de la catégorie du médicament, un médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP) ne peut être en même temps un médicament radiopharmaceutique ou un médicament dérivé du sang. Lorsqu'un doute existe s'agissant de l'étiquetage juridique d'un produit, il importe de trancher et de choisir un statut. En d'autres termes, il existe juridiquement des produits frontières mais pas de produit hybride. L'hybridation peut être fonctionnelle – un dispositif médical agissant de façon accessoire comme un médicament – mais elle n'est jamais juridique : le dispositif médical en question relèvera exclusivement du régime du dispositif médical.

Si le rattachement de la cellule radiomarquée à plusieurs de ces catégories était envisageable il faudrait donc n'en choisir qu'une seule.

En cas de possible appartenance à plusieurs catégories dont celle de médicament, le principe qui s'impose aujourd'hui consiste à faire prévaloir celle de médicament. Une telle règle d'abord d'origine jurisprudentielle [9] a été introduite dans le code communautaire des médicaments [10] puis en droit interne par la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant

diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament [11].

La prééminence de la notion de médicament en cas de doute sur l'identité du produit s'inscrit dans la tendance à imposer le régime juridique le plus strict dans le but de préserver la santé publique.

Les critères essentiels propres à une catégorie donnée sont cumulatifs. Il suffit qu'une seule des conditions d'appartenance ne soit pas vérifiée pour rendre impossible l'étiquetage juridique de la cellule radiomarquée par la catégorie considérée.

Partant, une méthode simple s'impose pour réaliser cette entreprise d'étiquetage : procéder par élimination. Parmi les critères spécifiques du produit issu du MCR, certains jouent comme un élément rédhibitoire en vue de l'appartenance à telle ou telle catégorie. Il est alors possible d'éliminer les catégories de produits de santé dont les éléments de définition apparaissent comme incompatibles avec au moins un élément essentiel du produit issu du MCR.

Un dispositif médical

La cellule radiomarquée s'obtient au terme d'un processus de préparation réalisé dans l'enceinte même de l'établissement de santé où s'est effectué le prélèvement sanguin. En dépit de l'aspect très fortement protocolisé de la succession d'opérations mises en œuvre pour aboutir à un volume de cellules sanguines radiomarquées, il n'est pas possible de parler de fabrication au sens de processus industriel. Par ailleurs, l'origine humaine de la cellule radiomarquée constitue une autre évidence. Ainsi, en tant que produit d'origine humaine impliqué dans un processus de préparation non industriel, le produit issu du MCR **ne peut être qualifié de dispositif médical**. Cette catégorie aurait pu, nonobstant ces deux critères

rédhibitoires, constituer une catégorie intéressante eu égard à l'interaction d'ordre physique et non chimique existant entre la cellule radiomarquée et la gamma caméra.

Un produit sanguin labile

La cellule radiomarquée demeure une cellule sanguine. La question de son positionnement juridique entre le champ des produits sanguins et celui des produits de santé en général et du droit pharmaceutique en particulier doit se poser. Cette cellule demeure une structure labile.

Il serait donc tentant de la regarder comme **un produit sanguin labile (PSL)** [12]. Le pouvoir réglementaire qui fixe la liste des produits sanguins labiles n'y a pas inclus les cellules sanguines radiomarquées [13]. Cette absence pourrait relever d'une omission ; nous préférons y voir une intention. Intention corroborée par l'inadéquation de fait des cellules radiomarquées avec les caractéristiques des PSL. Non seulement, la définition juridique des PSL implique un usage thérapeutique, mais, de plus, ils s'inscrivent tous dans l'économie d'ensemble de la transfusion sanguine et implique donc l'intervention de l'établissement français du sang (EFS) au niveau de la collecte, de la distribution et de la transformation. L'exclusion de ces cellules sanguines radiomarquées du champ d'intervention de l'EFS plaide à rebours pour **l'exclusion de facto mais aussi de jure du champ des PSL**.

Une préparation de thérapie cellulaire

Le mode d'obtention de cellules radiomarquées les rapprocherait beaucoup plus des **préparations de thérapie cellulaire**. Elles remplissent tous les critères de définition posés par l'article L. 1243-1 du code de la santé publique. Sauf un : celui de la finalité thérapeutique. La finalité diagnostique n'est en effet pas mentionnée. La cellule sanguine radiomarquée, en l'état du droit, **ne saurait donc constituer une préparation de thérapie cellulaire**.

Un médicament

Ces deux premières catégories étant exclues, il convient de s'interroger sur l'éventuelle compatibilité du produit issu du MCR avec les éléments de définition du médicament.

En l'espèce, c'est la définition du médicament par fonction qui peut être retenue – celle du médicament par présentation étant limitée à des produits poursuivant une finalité curative ou préventive. La finalité diagnostique d'une substance ou d'une composition constitue en elle-même un critère d'identification du produit comme médicament. Et surtout ce critère fonctionne indépendamment de toutes considérations ayant trait au mode d'action. Aux termes de l'article L. 5111-1 du CSP, les conditions tenant au mode d'action pharmacologique, immunologique ou métabolique ne sont exigibles qu'au cas où le produit vise à restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques. Partant, la nature physique de l'interaction entre la cellule radiomarquée et la *gamma* caméra ne joue pas comme un élément rédhibitoire pour que le produit issu du MCR puisse être qualifié de médicament par fonction. Pour ce faire reste à vérifier l'admission de la cellule radiomarquée à la qualité de substance ou composition.

Il s'agit indéniablement d'un élément clé. Une cellule sanguine peut-elle être assimilable à substance ? Aux termes de l'article 3 du Code communautaire des médicaments, on entend par substance : [...] *toute matière quelle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être :*

- [...] *humaine, telle que : le sang humain et les produits dérivés du sang humain.*

Alors qu'en est-il de la cellule sanguine ? En tant qu'élément du sang humain, peut-elle être qualifiée de produit dérivé du sang ?

Si historiquement la législation française a pu se montrer rétive à intégrer des produits sanguins dans le champ du médicament [14], force est de constater qu'aucune disposition législative ou réglementaire ne permet aujourd'hui d'exclure a priori la cellule sanguine du

droit du médicament. De plus, la réglementation relative aux médicaments de thérapie innovante (MTI) [15] vient renforcer l'idée selon laquelle une cellule humaine serait éligible au statut de substance médicamenteuse.

De fait, la conception de la substance médicamenteuse tirée du Code communautaire des médicaments à usage humain est tout à fait compatible avec l'admission comme telle de la cellule sanguine.

La finalité diagnostique du produit, l'éligibilité de la cellule sanguine au statut de substance active, la présence dans sa composition d'un médicament radiopharmaceutique plaide donc très fortement en faveur de la caractérisation de la cellule sanguine radiomarquée comme médicament par fonction.

Quelle infra catégorie de médicament ?

Fort de l'idée selon laquelle la qualification de médicaments serait recevable pour les produits issus du MCR, nous pouvons nous interroger sur la question de savoir si certaines des *infra* catégories de médicaments existantes pourraient correspondre.

La dernière en date, celle de Médicament de thérapie innovante (MTI) et plus précisément de celle de **Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement** (MTI-PP) [16] présentent des traits intéressants s'agissant notamment de la nature cellulaire de tels produits.

Les MTI en tant que tels sont des produits de santé fabriqués selon un processus industriel. C'est la raison pour laquelle seuls les MTI-PP seraient a priori éligibles pour conférer aux cellules sanguines radiomarquées le statut juridique qui leur fait défaut. Indéniablement cette catégorie de médicament présente nombre d'aspects intéressants : sa nature cellulaire d'une part et le diagnostic comme finalité d'utilisation d'autre part. Mais surgit aussitôt un critère rédhibitoire, celui tenant aux modes d'action limitativement

énumérés : pharmacologique, métabolique ou immunologique – qui ne prévoit donc pas le mode d'action physique. Pour cette raison, en l'état du droit **les cellules radiomarquées à des fins diagnostiques ne peuvent être rangées dans la catégorie des MTI-PP.**

A l'opposé des MTI, **la préparation magistrale** [17] est une pratique très ancienne historiquement placée au fondement de l'art pharmaceutique. Ses critères de définitions sont d'ordre principalement formel : destinée à un patient déterminé désigné par la prescription médicale qui l'ordonne, elle ne peut intervenir que subsidiairement en l'absence de spécialités pharmaceutiques disponibles. Autant de critères applicables a priori à la cellule marquée compte tenu des conditions dans lesquelles le radiomarquage est réalisé : extemporanément en prévision de l'examen diagnostique prescrit au patient. Un détail qui ne transparait pas dans le libellé de la définition posée par l'article L. 5121-1 du CSP mérite cependant d'être relevé : la prescription médicale qui ordonne une préparation magistrale doit en indiquer précisément la formule. Le pharmacien en tant qu'exécutant ne peut s'en écarter. Or s'agissant du radiomarquage de cellules sanguines, il consiste en une opération dont les détails et la mise en œuvre ne sont pas à la main du médecin prescripteur mais à celle du professionnel responsable de cette préparation. En d'autres termes, le médecin prescripteur prescrit l'examen diagnostique et non pas la modalité de réalisation du radiomarquage. Cet élément **nous paraît réhibitoire pour inscrire la préparation de cellules radiomarquées dans la catégorie des préparations magistrales.**

Le **médicament radiopharmaceutique** [18] connaît quant à lui une définition suffisamment large pour accueillir la cellule radiomarquée. En tant que médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, il constitue la catégorie idoine. En l'espèce c'est donc la caractérisation en tant que médicament qui est fondamentale. Or, étant admis que le produit issu du MCR constitue bien un médicament par

fonction, une telle caractérisation emporte mécaniquement celle de médicament radiopharmaceutique.

Plus précisément, ce médicament radiopharmaceutique ne résultant pas d'un processus industriel de fabrication, il relève de l'opération relative à la **préparation des médicaments radiopharmaceutiques** qui est de la compétence exclusive des pharmacies à usage intérieur (PUI) [19]. L'article R. 5126-22 du code de la santé publique dans sa version issue du décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur dispose que les préparations de médicaments radiopharmaceutiques peuvent être confiées par la PUI d'un établissement de santé à un établissement pharmaceutique. D'un point de vue matériel, cette possibilité de sous-traitance paraît difficile à mettre en œuvre s'agissant du radiomarquage : la nécessité d'effectuer le prélèvement dans l'établissement de soins lui-même, la brièveté de l'intervalle de temps pouvant s'écouler entre le prélèvement et la réinjection des cellules radiomarquées tout comme le faible intérêt économique de l'acte lui-même militent pour une réalisation du radiomarquage dans les locaux de l'établissement hospitalier lui-même.

Modalités de création d'une catégorie *sui generis* pour les produits issus du MCR

Ont donc été exclus les statuts de dispositif médical, de produit sanguin labile, de préparation de thérapie cellulaire.

La **qualification de la cellule sanguine radiomarquée en tant que médicament par fonction** et plus précisément de médicament radiopharmaceutique obtenu au moyen d'un processus de **préparation de médicament radiopharmaceutique** nous paraît très sérieusement soutenable d'un point de vue juridique.

Mais, au terme de cette discussion sur la soutenabilité juridique des différentes hypothèses de rattachement du produit issu des MCR à une catégorie juridique existante il convient de replacer ce débat doctrinal à la place qui est la sienne.

Aussi en l'absence de dispositions législatives ou réglementaires conférant expressément un statut juridique à la cellule sanguine radiomarquée, l'indétermination du statut juridique de la cellule radiomarquée demeure aux yeux des acteurs.

S'agissant de la France, un processus de clarification de la situation juridique des cellules sanguines radiomarquées aurait des effets salutaires. La question du statut juridique du MCR doit, en effet, être considérée au travers d'une double exigence de sécurisation et de clarification, ces deux enjeux étant fortement liés. Or la conclusion d'un raisonnement juridique ne constitue pas en soi-même une nouvelle règle de droit, d'où la nécessité d'en élaborer une formellement afin de clarifier le positionnement du MCR dans l'ordonnement juridique.

A priori deux options seraient envisageables : aménager une catégorie juridique existante ou en créer une nouvelle.

Aménager une catégorie juridique existante

La première solution présente l'indéniable avantage de la simplicité. Son but : simplifier l'articulation du raisonnement juridique en redessinant à la marge les contours d'une catégorie juridique afin que les produits issus du MCR puissent s'y couler aisément.

Satisfaisante à priori, une telle solution n'est en fait pas si avantageuse. Tout d'abord, en vertu du principe de parallélisme des compétences, la modification ou l'aménagement d'une norme juridique suit la procédure applicable au niveau de ladite norme dans la hiérarchie des normes. En l'espèce, la définition du médicament radiopharmaceutique codifiée à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique procède de la loi ; son

aménagement impliquerait donc l'intervention du législateur. Un tel aménagement ne pourrait pas intervenir par voie réglementaire, par exemple par une modification des bonnes pratiques de préparation.

Sans valeur ajoutée du point de vue procédurale, cette option pose également la question de sa réception par les acteurs dont les positions parfois divergentes se sont construites de longue date. L'intégration expresse de la cellule sanguine radiomarquée au monopole pharmaceutique devrait, de notre point de vue, procéder d'une nouvelle norme explicite, claire, précise et univoque. On peut formuler l'hypothèse que les conditions d'une bonne acceptation des conséquences opérationnelles de cette évolution s'en trouveront mécaniquement améliorées.

L'alternative possible consisterait donc à créer une catégorie juridique *sui generis* définissant expressément les produits issus du MCR, tout en la rangeant à l'intérieur d'une catégorie générique qui lui conférerait son statut, celui de médicament par exemple. Plus précisément, il conviendra de proposer une formulation qui consistera à rattacher clairement la cellule radiomarquée à la catégorie des médicaments radiopharmaceutiques en mettant l'accent sur ses caractéristiques essentielles : une cellule sanguine autologue, traitée dans le cadre d'un processus de préparation et ce dans une finalité diagnostique ; toute précision qu'une simple inscription sous le chapeau des médicaments radiopharmaceutiques n'apporterait pas.

L'édiction du régime juridique particulier des médicaments à usage humain issus d'un processus de préparation demeure de la compétence exclusive des Etats membres de l'Union européenne. A l'instar des MTI-PP, le régime juridique du MCR applicable en France ne pourra procéder que d'une modification du droit interne. En l'état du droit de l'Union européenne il n'est en effet pas possible d'envisager la création d'une nouvelle catégorie de médicament résultant d'un processus de préparation qui serait applicable sur l'ensemble du

territoire de l'Union. Dans l'économie actuelle du droit pharmaceutique européen, la création d'une nouvelle catégorie de médicament obtenu par un processus de préparation ne serait clairement pas de la compétence de l'Union. En effet le droit européen du médicament s'est constamment construit, depuis la directive inaugurale de 1965, dans le cadre du marché intérieur ; son objet est donc celui des médicaments produits industriellement et destinés à être mis sur le marché des Etats-membres, tel que rappelé par l'article 2 du Code communautaire des médicaments [10]. C'est, par exemple, la raison pour laquelle le régime juridique des MTI relève du droit européen et celui des MTI-PP des droits internes des Etats-membres.

S'il y a donc nécessité de créer une norme franco-française, il est possible de miser sur sa valeur d'exemplarité qui pourrait inviter d'autres pays européens à s'en inspirer à leur tour.

Créer une nouvelle catégorie juridique

Par souci de cohérence mais aussi pour éviter des conflits de normes, la création d'une nouvelle catégorie de médicament à usage humain devra s'inscrire dans la partie législative du code de la santé publique.

Ainsi est-il proposé de créer un point 19° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique qui disposerait, entendue la formule implicite *on entend par* placée au début de ce même article : *préparation radiopharmaceutique d'éléments figurés du sang à visée diagnostique, toute préparation de médicament radiopharmaceutique à finalité diagnostique effectuée, selon une prescription médicale, pour un patient déterminé et en conformité avec les indications de la pharmacopée et les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 et consistant au marquage d'éléments figurés du sang d'origine autologue par un radionucléide.*

Cette liste définit à ce jour 18 catégories d'espèce particulière de médicament à usage humain. Les médicaments radiopharmaceutiques font déjà l'objet de l'item n° 7. La création de cette 19^{ème} espèce nécessitera donc l'intervention du législateur.

Le choix d'une telle formulation n'est bien sûr pas anodin. Il importe de détailler les avantages et les garanties qu'elle confère, en d'autres termes sa portée.

Conséquences du choix de ce nouveau statut

La qualification de médicament entraîne mécaniquement l'intégration des cellules sanguines radiomarquées dans le monopole pharmaceutique. C'est cet effet qui est principalement recherché.

De plus, les termes utilisés pour constituer les éléments de cette définition suffisent par la combinaison qui en résulte à conférer à la cellule radiomarquée l'ensemble de son régime juridique. Pour ce faire, nul besoin de texte d'application et donc de dispositions réglementaires venant préciser ce régime.

En tant que médicament radiopharmaceutique, cette nouvelle entité rentre dans le champ de la réglementation sur les rayonnements ionisants en général et celle en rapport avec les activités nucléaires à finalité médicale en particulier.

Qualité des acteurs et de la nature des locaux.

En application du monopole pharmaceutique, les pharmaciens deviennent les seuls acteurs compétents pour réaliser le radiomarquage en tant qu'il s'agira dorénavant d'une préparation d'un médicament à usage humain. Or s'agissant de la compétence pharmaceutique, le pharmacien qui sera habilité à réaliser cette préparation sera nécessairement un radiopharmacien *i.e.* un pharmacien titulaire du DESC de radiopharmacie dans la mesure où

ce médicament est un médicament radiopharmaceutique. Rappelons que les pharmaciens peuvent être secondés par des préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH).

Cette dévolution de la compétence d'intervention au radiopharmacien sur le processus de préparation s'accompagne d'une contrainte pesant sur les locaux.

Le caractère de préparation radiopharmaceutique des préparations de cellules radiomarquées entraîne l'application de l'article L. 5125-1-1 du code de la santé publique lequel dispose s'agissant des établissements de vente au détail des médicaments que sont les officines de pharmacie :

L'exécution de préparations de médicaments radiopharmaceutiques tels que définis au 7° de l'article L. 5121-1 est interdite.

Par ailleurs, en l'état actuel des textes, la préparation de médicament radiopharmaceutique relève de la compétence des pharmacies à usage intérieur dont elle constitue une des missions soumises à autorisation par l'autorité compétente aux termes de l'article R. 5126-9 du code de la santé publique. Aux termes de l'article R. 5126-33 du même code, la préparation de médicaments radiopharmaceutiques figure au nombre des activités comportant des risques particuliers ; à ce titre l'autorisation administrative est délivrée pour une durée de 5 ans renouvelable. Dans ce contexte, la contrainte fixée par l'article R. 5126-8 du code de la santé publique relative à l'adéquation des locaux, moyens en personnel et en équipement dont disposent les PUI avec leurs missions pèsera donc, s'agissant du radiomarquage, d'un poids particulièrement lourd. [20]

En conséquence, la création d'une nouvelle catégorie de médicaments à usage humain répondant à la définition de la *préparation radiopharmaceutique d'éléments figurés du sang à visée diagnostique* aura mécaniquement pour effet de sanctuariser la compétence et la responsabilité exclusive du radiopharmacien d'une part et d'autre part la pharmacie à usage

intérieur des établissements de santé comme unique lieu juridique de la réalisation du radiomarquage.

Une préparation soumise aux bonnes pratiques de préparation

En l'état actuel du droit, la technique du radiomarquage cellulaire fait l'objet de 2 *guidelines* au niveau international : celle de l'AIEA [21] et celle de l'EANM [22]. Ces deux ensembles fixent un état de l'art mais ne sont pas strictement opposables ; en France ils n'ont pas de valeur réglementaire à l'inverse des bonnes pratiques de préparation (BPP) [23] et des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH) [24].

En tant que nouvelle catégorie de médicament radiopharmaceutique, le processus de radiomarquage serait mécaniquement soumis au BPP et notamment à la ligne directrice relative à la préparation de médicament radiopharmaceutique. Dans cette perspective, une adaptation de cette ligne directrice mériterait d'être envisagée afin de prendre en compte la spécificité de la mise en œuvre du MCR. La technique et l'environnement requis du MCR sont déjà décrits dans les bonnes pratiques de fabrication (BPF) [25]. Une transposition de ces dispositions dans les BPP actuellement en révision serait souhaitable.

Conclusion

La technique du marquage cellulaire radioisotopique est une technique diagnostique éprouvée. Son positionnement au carrefour du droit du vivant, du droit pharmaceutique et de la réglementation sur les rayonnements ionisants est clairement un facteur d'indétermination juridique.

Une entreprise de qualification juridique de la cellule radiomarquée permet assez aisément, en l'état du droit, de conclure à une nature juridique relevant du médicament par fonction. Plus précisément, il s'agit d'un médicament radiopharmaceutique résultant d'un

processus de préparation. Difficilement appréhendables par les acteurs du radiomarquage, cette nature juridique mériterait d'être reconnue et affirmée par la création d'une catégorie juridique nouvelle qui viendrait compléter la liste des infra catégories de médicaments posées par l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.

La cellule radiomarquée sortirait ainsi des limbes ; en devenant nettement un nouvel objet pharmaceutique, elle rentrerait définitivement dans le champ de compétence du radiopharmacien ; soumise à des bonnes pratiques de préparation qu'il conviendrait d'adapter. Son régime juridique en serait clarifié et sécurisé.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

[1] Taylor DM. Blood cell labeling: retrospective and prospects. Wien Klin Wochenschr 1984; 96(3): 89-92.

[2] Couret I, Desruet MD, Bolot C, Chassel ML, Pellegrin M. Préparation in vitro des cellules du sang marquées par des radionucléides : statut et recommandations. Médecine Nucléaire 2010 ; 34: 625-9.

[3] Demortière J, Collin B, Guerriaud M, La cellule marquée avec un médicament radiopharmaceutique : quel statut pour cette « chimère » ? Revue générale de droit médical 2018 ; 5: 85-97.

[4] Deletraz-Delporte M., Marquages cellulaires radioisotopiques : quel statut ? quelles pratiques ? Atelier aux 3^{ème} Rencontres Convergences Santé Hôpital – 17 septembre 2008, Toulouse.

- [5] Fraysse M., Radiopharmacie et marquages cellulaires, Atelier du Congrès Hopipharm – 22 mai 2013, Lyon.
- [6] Fouassier E. Le médicament : notion juridique, Paris : Tec et Doc ; 1999.
- [7] Galy G, Fraysse M, Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques, Tec et Doc. Lavoisier ; 2012.
- [8] Rizzo-Padoin N et al., Médicaments radiopharmaceutiques et dispositifs médicaux implantables radioactifs, 3ième éd., XXXVI, 5-6, Dossier du CNHIM ; 2015.
- [9] CJCE, 21 mars 1991, Delattre (Aff. C 369-88), Rec. I-1525.
- [10] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire du médicament (JO L. 311 du 28 novembre 2001 p. 67) - version consolidée.
- [11] Article L. 5111-1 du code de la santé publique.
- [12] Articles L. 1220-1 et s. du code de la santé publique.
- [13] Décision du directeur général de l'AFSSAPS du 20 octobre 2010.
- [14] Cadeau E. Le droit public du médicament. Paris : L'Harmattan ; 2000.
- [15] Règlement n° 1394/2007/CE du parlement et du conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement n° 0276/2004/CE.
- [16] Loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptations de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé de travail et de communications électroniques.
- [17] Article L. 5121-1 du code de la santé publique.

[18] Défini au 7° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.

[19] Article R. 5126-9 du code de la santé publique.

[20] Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur (JORF du 23 mai 2019).

[21] Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) : Operational guidance on hospital radiopharmacy : safe and effective approach. Vienne ; 2008.

[22] European association of nuclear medicine (EANM) : guide line on current good radiopharmacy practice (cGRPP) in the preparation of radiopharmaceuticals. 2007 : https://eanm.org/publications/guidelines/gl_radioph_cgrpp.pdf

[23] Décision du directeur général de l'AFSSAPS du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation.

[24] Arrêté du ministre de la santé du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.

[25] Décision du directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication.

Légende des tableaux

En français :

Tableau I. Les cellules radiomarquées : indications cliniques

En anglais :

Table I. Radiolabelled blood cells: clinical indications

Tableau I. Les cellules radiomarquées : indications cliniques

Radiolabelled blood cells: clinical indications

<i>Type de cellules</i>	<i>Médicament radiopharmaceutique ou précurseur utilisé</i>	<i>Indications cliniques</i>
Erythrocytes	Pertechnétate ^{99m} Tc de sodium	Suivi de la cinétique des globules rouges
		Scintigraphie splénique
		Ventriculographie isotopique
		Détermination du volume sanguin : mesure d'un volume par dilution isotopique.
		Diagnostic de la polyglobulie vraie (maladie de Vaquez)
	chromate de sodium ⁵¹ Cr	Suivi de la cinétique des globules rouges Mesure de la durée de vie des hématies ;
	oxinate ¹¹¹ In	Séquestration cellulaire dans le foie et la rate. diagnostic et localisation d'une hémorragie digestive occulte.
Leucocytes	^{99m} Tc-HMPAO (Ceretec®) ou oxinate ¹¹¹ In	Détection de saignements intermittents dans la lumière intestinale
		Détection de foyers infectieux ostéo-articulaires en particulier sur prothèse
		Diagnostic et suivi inflammatoire de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn)
		Diagnostic et localisation d'infections de tissus mous (abcès abdominaux, fièvre d'origine inconnue)
Thrombocytes	oxinate ¹¹¹ In	Détection de foyers infectieux ostéo-articulaires en particulier sur prothèse
		Mesure de la durée de vie des plaquettes
		Localisation des sites de destruction