

**COUR ADMINISTRATIVE D'APPEL
DE PARIS**

N° 21PA03027

FONDATION JEROME LEJEUNE

M. Ivan Luben
Président

Mme Gaëlle Dégardin
Rapporteure

Mme Eléonore Pena
Rapporteure publique

Audience du 3 janvier 2023
Décision du 30 janvier 2023

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AU NOM DU PEUPLE FRANÇAIS

La Cour administrative d'appel de Paris

(3ème Chambre)

Vu la procédure suivante :

Procédure contentieuse antérieure :

La Fondation Jérôme Lejeune a demandé au tribunal administratif de Montreuil d'annuler la décision du 8 avril 2019 par laquelle la directrice générale de l'Agence de la biomédecine a autorisé la société Golliver Therapeutics, l'unité INSERM UMR 1064, l'agence AtlanticBio GMP et l'unité de thérapie cellulaire et génique du centre hospitalier universitaire (CHU) de Nantes à mettre en œuvre un protocole de recherche sur des cellules souches embryonnaires humaines.

Par un jugement n° 1908492 du 9 avril 2021, le tribunal administratif de Montreuil a rejeté sa demande.

Procédure devant la cour :

Par une requête et un mémoire, enregistrés le 4 juin 2021 et le 2 mai 2022, la Fondation Jérôme Lejeune, représentée par Me Hourdin demande à la cour :

1°) d'annuler le jugement n° 1908492 du 9 avril 2021 du tribunal administratif de Montreuil ;

2°) d'annuler la décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine du 8 avril 2019 ;

3°) de mettre à la charge de l'Agence de la biomédecine une somme de 3 000 euros au titre de l'article L. 761-1 du code de justice administrative.

Elle soutient que :

- le jugement est irrégulier pour insuffisance de motivation et contradiction de motifs quant au moyen tiré de la méconnaissance des dispositions du 3° de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique ;

- la décision attaquée méconnaît les règles d'information et de consentement du couple géniteur ; c'est à tort que les premiers juges ont estimé que les dispositions du code de la santé publique n'imposaient pas une vérification de la condition de consentement au stade de l'autorisation de recherche ;

- la décision méconnaît les dispositions des articles 16-1, 16-5 et 16-6 du code civil dès lors qu'il n'est pas établi que la cession des cellules souches embryonnaires aurait été réalisée à titre gratuit ;

- la décision méconnaît les dispositions du 2° du I de l'article L. 2151-5 et de l'article L. 2151-3 du code de la santé publique dès lors que le projet de recherche en cause présente une finalité commerciale et industrielle ; c'est à tort que les premiers juges ont écarté le moyen tiré de la méconnaissance de l'article L. 2151-3 du code de la santé publique comme inopérant dès lors que les cellules souches embryonnaires impliquent la destruction d'embryons humains ;

- la décision méconnaît les dispositions du 3° de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique dès lors que, d'une part, aucune étude préalable sur la souris à partir de cellules pluripotentes induites n'a été réalisée et que, d'autre part, les recherches en cause peuvent être menées sur des cellules pluripotentes induites sans recours à des cellules souches embryonnaires humaines.

Par un mémoire en défense, enregistré le 18 octobre 2021, l'Agence de la biomédecine, représentée par la SCP Piwnica & Molinié, conclut au rejet de la requête et à ce qu'une somme de 3 000 euros soit mise à la charge de la requérante au titre de l'article L. 761-1 du code de justice administrative.

Elle soutient que les moyens soulevés par la Fondation Jérôme Lejeune ne sont pas fondés.

Par une ordonnance du 9 juin 2022, la clôture d'instruction a été fixée au 31 juillet 2022.

Vu les autres pièces du dossier.

Vu :

- le code de la santé publique ;
- le code civil ;
- le code de justice administrative.

Les parties ont été régulièrement averties du jour de l'audience.

Ont été entendus au cours de l'audience publique :

- le rapport de Mme Dégardin,
- les conclusions de Mme Pena, rapporteure publique,
- les observations de Me Hourdin, représentant la Fondation Jérôme Lejeune,
- et les observations de Me de Cénival, représentant l'Agence de la biomédecine.

Considérant ce qui suit :

1. Le 30 novembre 2018, la société Goliver Therapeutics l'unité INSERM UMR 1064, l'agence AtlanticBio GMP et l'unité de thérapie cellulaire et génique du centre hospitalier universitaire de Nantes ont déposé une demande d'autorisation d'un protocole de recherche sur des cellules souches embryonnaires humaines auprès de l'Agence de la biomédecine. Par une décision du 8 avril 2019, la directrice générale de l'Agence de la biomédecine a fait droit à cette demande et a autorisé la mise en œuvre d'un protocole de recherche sur une lignée de cellules souches embryonnaires humaines en provenance de la société Biotime, située aux Etats-Unis, ayant pour finalité l'étude de la thérapie cellulaire des maladies du foie avec des hépatocytes générés à partir de cellules souches embryonnaires de grade GMP (« good manufacturing practices »). La Fondation Jérôme Lejeune a saisi le tribunal administratif de Montreuil d'un recours tendant à l'annulation de cette décision. Par un jugement du 9 avril 2021, dont la Fondation Jérôme Lejeune relève appel, le tribunal administratif de Montreuil a rejeté sa demande.

Sur la régularité du jugement :

2. En premier lieu, aux termes de l'article L. 9 du code de justice administrative : « *Les jugements sont motivés.* ». Il ressort du point 15 du jugement attaqué que pour écarter le moyen tiré de la méconnaissance des dispositions du 3° de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique, le tribunal a notamment retenu, que, d'une part, les cellules souches pluripotentes induites présentaient, à la différence des cellules souches embryonnaires humaines, une instabilité génétique résultant de la persistance d'une mémoire épigénétique et de leur processus de reprogrammation et de différenciation et que d'autre part, la circonstance que des hépatocytes puissent être produits à partir de cellules souches pluripotentes induites ne saurait suffire à considérer que ce résultat pourrait être obtenu dans des conditions de fiabilité permettant la production à large échelle de telles cellules et leur utilisation clinique. Par suite, le tribunal a suffisamment motivé sa réponse à ce moyen.

3. En second lieu, la Fondation Jérôme Lejeune soutient que le jugement attaqué est entaché d'une contradiction de motifs dès lors que le tribunal a écarté le moyen tiré de la méconnaissance des dispositions du 3° de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique au motif que le protocole de recherche en cause ne pouvait être mené sans recourir à des cellules souches embryonnaires humaines alors qu'il avait relevé, au point 15 de son jugement, l'existence d'une expérimentation récente ayant permis la biofabrication d'un foie fonctionnel présentant les caractéristiques d'un foie humain. Toutefois, une contradiction de motifs affecte le bien-fondé d'une décision juridictionnelle et non sa régularité. Par suite, le moyen ne peut qu'être écarté.

Sur le bien-fondé du jugement :

4. Aux termes de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique dans sa rédaction applicable à la date de la décision attaquée : « I. - *Aucune recherche sur l'embryon humain ni sur les cellules souches embryonnaires ne peut être entreprise sans autorisation. Un protocole de recherche conduit sur un embryon humain ou sur des cellules souches embryonnaires issues d'un embryon humain ne peut être autorisé que si : / 1° La pertinence scientifique de la recherche est établie ; / 2° La recherche, fondamentale ou appliquée, s'inscrit dans une finalité médicale ; / 3° En l'état des connaissances scientifiques, cette recherche ne peut être menée sans recourir à ces embryons ou ces cellules souches embryonnaires ; / 4° Le projet et les conditions de mise en œuvre du protocole respectent les principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires. / II. - Une recherche ne peut être menée qu'à partir d'embryons conçus in vitro dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation et qui ne font plus l'objet d'un projet parental. La recherche ne peut être effectuée qu'avec le consentement écrit préalable du couple dont les embryons sont issus, ou du membre survivant de ce couple, par ailleurs dûment informés des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou d'arrêt de leur conservation. A l'exception des situations mentionnées au dernier alinéa de l'article L. 2131-4 et au troisième alinéa de l'article L. 2141-3, le consentement doit être confirmé à l'issue d'un délai de réflexion de trois mois. Le consentement des deux membres du couple ou du membre survivant du couple est révocable sans motif tant que les recherches n'ont pas débuté. / III. - Les protocoles de recherche sont autorisés par l'Agence de la biomédecine après vérification que les conditions posées au I du présent article sont satisfaites (...) ».*

5. Aux termes de l'article 16 du code civil : « *La loi assure la primauté de la personne, interdit toute atteinte à la dignité de celle-ci et garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie.* ». Aux termes de l'article 16-1 du même code : « *Chacun a droit au respect de son corps. / Le corps humain est inviolable. / Le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial.* ». Aux termes de l'article 16-3 du même code : « *Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui. / Le consentement de l'intéressé doit être recueilli préalablement hors le cas où son état rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle il n'est pas à même de consentir.* ». Aux termes de l'article 16-5 du même code : « *Les conventions ayant pour effet de conférer une valeur patrimoniale au corps humain, à ses éléments ou à ses produits sont nulles.* ». Aux termes de l'article 16-6 du même code : « *Aucune rémunération ne peut être allouée à celui qui se prête à une expérimentation sur sa personne, au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de produits de celui-ci.* ». Enfin, aux termes de l'article 16-8 du même code : « *Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait don d'un élément ou d'un produit de son corps et celui qui l'a reçu ne peut être divulguée. Le donneur ne peut connaître l'identité du receveur ni le receveur celle du donneur. / En cas de nécessité thérapeutique, seuls les médecins du donneur et du receveur peuvent avoir accès aux informations permettant l'identification de ceux-ci.* ».

6. En premier lieu, il résulte des dispositions précitées que l'Agence de la biomédecine peut accorder l'autorisation prévue au III de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique dès lors que sont satisfaites, outre les conditions fixées aux 1° à 3° du I de cet article, celle fixée à son 4° selon laquelle tant le projet que les conditions de mises en œuvre du protocole respectent les principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires. La nécessité du consentement préalable fait partie de ces principes. A ce titre, l'Agence de la biomédecine doit s'assurer des dispositions prises en vue de garantir le respect effectif, lors de la mise en œuvre du protocole, de la condition de consentement préalable. A moins d'être à même

de vérifier cette condition dès la date de sa décision, notamment au vu d'une autorisation d'importation ou de recherche précédemment accordée pour la lignée de cellules souches embryonnaires sur laquelle portera la recherche, l'agence doit avoir connaissance des engagements pris en vue du respect de cette condition par la personne auprès de laquelle la remise a été sollicitée. Pour permettre à l'agence d'apprécier les conditions dans lesquelles le consentement est ou sera obtenu, le responsable de la recherche doit produire les documents utilisés aux fins d'information du couple et de recueil de son consentement.

7. Il ressort des pièces du dossier que la recherche en cause porte sur une lignée de cellules souches embryonnaires (ESI-017) en provenance de la société Biotime située aux Etats-Unis et que la demande d'autorisation de recherche déposée le 30 novembre 2018 était ainsi accompagnée d'une demande d'autorisation d'importation de cette lignée. Par une décision du même jour que la décision contestée, le 8 avril 2019, l'Agence de la biomédecine a autorisé l'importation de la lignée ESI-017 après avoir vérifié que les cellules souches embryonnaires issues de cette lignée avaient été obtenues avec le consentement préalable du couple géniteur de l'embryon. Dès lors, l'Agence de la biomédecine a pu s'assurer du respect de la condition de consentement préalable dès la date de sa décision d'autorisation de recherche, au vu notamment de l'autorisation d'importation délivrée le même jour et alors que lignée ES1-17 avait fait l'objet d'une précédente autorisation d'importation délivrée par l'agence le 11 décembre 2014 au profit du même demandeur. Par suite, et ainsi que l'ont retenu les premiers juges, le moyen doit être écarté.

8. En deuxième lieu, il ressort des pièces du dossier, et notamment du courrier de la société Esi Bio, division de la société Biotime du 28 avril 2014 et d'un article intitulé « *The generation of six clinical-grade human embryonic stem cell lines* » publié dans la revue scientifique « *Cell stem cells* » en novembre 2007, que la lignée ESI-017 a été dérivée par l'organisme australien « *Sydney In vitro Fertilisation* » à partir du don d'un embryon consenti, à titre gratuit, par le couple géniteur. En outre, les formulaires-types d'information et de recueil du consentement utilisés par cet organisme répondent aux exigences du principe de gratuité du don de l'embryon à la recherche. Enfin, si la Fondation Jérôme Lejeune se prévaut du fait que la lignée ESI-17 est commercialisée sur le site internet de la société Biotime pour un montant de 950 dollars, il ressort des pièces du dossier qu'une telle somme, eu égard à son faible montant, ne pouvait avoir pour objet que d'assurer le dédommagement des frais engagés par cette société au titre du conditionnement, de la conservation et de l'expédition de la lignée. Par suite, la Fondation Jérôme Lejeune n'est pas fondée à soutenir que l'autorisation attaquée méconnaît le principe de non-patrimonialité du corps humain prévu par l'article 16-5 du code civil.

9. En troisième lieu, il ressort des pièces du dossier que la recherche en cause vise à développer un médicament de thérapie innovante constitué de cellules hépatiques (hépatocytes) générées à partir de cellules souches embryonnaires humaines afin de permettre le traitement de patients atteints d'hépatopathies métaboliques, sans avoir à recourir à une greffe du foie. Dans ce cadre, un premier protocole de recherche a été autorisé par une décision de l'Agence de la biomédecine du 11 juillet 2014 ayant pour objet la différenciation de cellules souches embryonnaires en hépatocytes, notamment en vue de réaliser des essais chez la souris immunodéficiente en insuffisance hépatique aigüe, et dont les résultats ont montré le potentiel thérapeutique. L'autorisation de recherche attaquée porte sur une deuxième phase du protocole visant à la production d'hépatocytes issues de cellules souches embryonnaires à la taille de lots cliniques puis de lots pilotes afin de démarrer un essai clinique chez des patients atteints d'insuffisance hépatique aigüe. Cette deuxième phase a également pour objet d'expérimenter des méthodes d'encapsulation de ces cellules dans des biomatériaux permettant d'en améliorer la biodistribution et de protéger les cellules injectées d'un rejet immunitaire et, enfin, d'évaluer

l'efficacité thérapeutique de ces cellules dans différentes situations précliniques d'insuffisance hépatique sévère chez l'animal. Dans ces conditions, et ainsi que l'ont d'ailleurs retenu les rapports d'expertise scientifique et l'avis du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine, la deuxième phase du protocole de recherche s'inscrit dans une finalité médicale. A cet égard, la circonstance que ce protocole soit en partie mené par une société privée et présente un aspect industriel tenant à la production d'hépatocytes à large échelle ne fait pas obstacle à ce que le projet s'inscrive dans une finalité médicale au sens des dispositions précitées du 2° de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique alors qu'il ressort des pièces du dossier que les essais cliniques, en cas de succès, pourront aboutir à la fabrication d'un médicament de thérapie innovante permettant de traiter les patients souffrant de graves maladies du foie. Par suite, le moyen tiré de la méconnaissance du 2° de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique doit être écarté.

10. En quatrième lieu, aux termes de l'article L. 2151-3 du code de la santé publique : « *L'embryon humain ne peut être ni conçu ni constitué par clonage, ni utilisé à des fins commerciales ou industrielles.* ». Ainsi que l'ont retenu les premiers juges, la Fondation Jérôme Lejeune ne peut utilement se prévaloir de ces dispositions qui ne sont pas applicables aux cellules souches embryonnaires humaines. En tout état de cause, le moyen ne peut qu'être écarté eu égard aux motifs exposés au point précédent.

11. En dernier lieu, il résulte des dispositions du 3° de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique citées au point 4 que la délivrance d'une autorisation de protocole de recherche est subordonnée à la condition que cette recherche ne doit pas pouvoir, en l'état des connaissances scientifiques, être menée sans recourir à des embryons ou des cellules souches embryonnaires, ce qui comporte la vérification du moment et de l'étendue du recours projeté par le protocole à l'embryon humain ou à des cellules souches embryonnaires issues d'un embryon humain, ce recours devant être différé et limité autant qu'il demeure scientifiquement pertinent de le faire.

12. Pour autoriser le protocole de recherche, l'Agence de la biomédecine a estimé que le projet nécessitait de recourir à des cellules souches embryonnaires humaines dès lors notamment que l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites reprogrammées à partir de cellules humaines adultes serait inadaptée dans la mesure où ces cellules dites « iPS » tendent à conserver une mémoire épigénétique, sont porteuses de mutations spécifiques et sont extrêmement hétérogènes. Si la Fondation Jérôme Lejeune se prévaut de travaux scientifiques faisant état de la possibilité de supprimer la mémoire épigénétique des cellules iPS, il ressort de l'avis du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine que les cellules iPS présentent, au-delà du risque de persistance d'une mémoire épigénétique, des mutations génétiques résultant du processus de reprogrammation et de différenciation alors que les cellules souches embryonnaires humaines sont beaucoup plus homogènes et ne nécessitent pas de reprogrammation génétique pour être pluripotentes. En outre, la requérante soutient que depuis 2009, la littérature scientifique atteste de la possibilité de générer des hépatocytes à partir de cellules iPS et se prévaut d'une publication de juin 2020, postérieure à la décision attaquée, faisant état de la biofabrication d'un foie aux caractéristiques humaines à partir de cellules iPS. Toutefois, l'Agence de la biomédecine fait valoir qu'en l'état des connaissances scientifiques, les cellules iPS génèrent des hépatocytes immatures qui ne peuvent se substituer efficacement aux cellules défaillantes d'un organe constitué tel que le foie, à la différence des hépatocytes matures générés à partir de cellules souches embryonnaires humaines. A cet égard, l'agence relève, sans être utilement contredite, que la publication scientifique de juin 2020 versée aux débats souligne l'absence d'hépatocytes matures dans le foie biofabriqué à partir de cellules iPS et que d'après le rapport d'activité de l'équipe de recherche du 28 septembre 2018, la première étape du

protocole, visant à différencier des cellules souches embryonnaires humaines en hépatocytes *in vivo*, avait aussi été réalisée à partir de cellules iPS par une équipe de chercheurs britanniques et n'avait permis de générer que des hépatocytes de stade moins différencié. Dans ces conditions, et alors que la deuxième phase du protocole vise à produire des hépatocytes matures à plus grande échelle en vue de la réalisation d'essais cliniques chez le sujet humain, il ne ressort pas des pièces du dossier que la recherche envisagée pouvait être menée sans recourir à des cellules souches embryonnaires humaines. Par suite, le moyen tiré de la méconnaissance du 3° de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique doit être écarté.

13. Il résulte de ce qui précède que la Fondation Jérôme Lejeune n'est pas fondée à soutenir que c'est à tort que, par le jugement attaqué, le tribunal administratif de Montreuil a rejeté sa demande.

Sur les frais liés au litige :

14. Les dispositions de l'article L. 761-1 du code de justice administrative font obstacle à ce qu'une somme soit mise à la charge de l'Agence de la biomédecine, qui n'est pas la partie perdante dans la présente instance, le versement d'une somme au titre des frais exposés par Fondation Jérôme Lejeune et non compris dans les dépens. Il y a lieu, dans les circonstances de l'espèce, de mettre à la charge de la Fondation Jérôme Lejeune le versement d'une somme de 1 500 euros à l'Agence de la Biomédecine sur le fondement des mêmes dispositions.

D E C I D E :

Article 1^{er} : La requête de Fondation Jérôme Lejeune est rejetée.

Article 2 : La Fondation Jérôme Lejeune versera une somme de 1 500 euros à l'Agence de la biomédecine au titre de l'article L. 761-1 du code de justice administrative.