

Encadrantes : Claire Levallois-Barth, Delphine Chauvet

## **Présentation générale de la controverse**

Créée en 2009, la fondation Stamina propose un traitement révolutionnaire pour de multiples maladies neuro-dégénératives (...) en ayant recours à la thérapie génique et à la manipulation de cellules souches. Le fondateur de Stamina, David Vannoni, un psychologue, a lui-même eu recours à un traitement à base de cellules souches en Ukraine et il en revient accompagné de chercheurs pour tenter d'exporter cette thérapie en Italie.

Cependant, à partir de 2012, des investigations sont lancées par les commissions scientifiques qui démontrent, d'une part, la faiblesse des fondements scientifiques de l'entreprise lancée par Vannoni et, d'autre part, dénoncent la non-conformité du traitement avec les normes d'hygiène relatives aux interventions médicales ainsi que les normes relatives aux thérapies cellulaires. Lorsque l'AIFA (Agence Italienne pour la régulation des médicaments) décide de bloquer les traitements initiés par Stamina, 80 patients ont déjà reçu des injections de cellules souches.

L'annonce de la fermeture du laboratoire de Vannoni suscite le mécontentement populaire et de nombreuses manifestations sont organisées, notamment par des associations de patients, pour réclamer l'accès à la thérapie miraculeuse promise par Stamina.

En dépit de la décision de l'AIFA, le ministre de la santé Renato Balduzzi fait passer un décret qui autorise Stamina à poursuivre les traitements déjà débutés et va fournir un financement publique à la fondation pour qu'elle puisse poursuivre ses travaux (3 millions

euros). Il défend son action en s'appuyant sur l'autorisation d'avoir recours à des traitements compassionnels pour les patients en fin de vie.

A ce stade de l'affaire, le traitement fait l'objet d'une sérieuse controverse de la part de la communauté scientifique qui condamne le manque de fondements de l'étude et montre du doigt les manquements aux règles de bonne pratique lors des essais cliniques.

Une nouvelle commission réunie par la ministre de la santé Beatrice Lorenzin ordonnera plus tard la suspension définitive des activités de la fondation Stamina.

## Présentation de la controverse sous l'angle juridique

### I. Les normes en vigueur

#### 1. Les normes italiennes

##### Decreto 5 Dicembre 2006

Le décret du 5 Décembre 2006 concerne les normes à respecter dans le cas des thérapies géniques ou thérapies cellulaires. Il explicite également les conditions requises pour avoir recours à des "soins compassionnels". Les points essentiels du décret sont les suivants:

- Les cellules utilisées doivent respecter les GMP (Good Manufacturing Practices). Il s'agit de normes établies par la commission européenne qui ont pour but de réduire tout risque de contamination du matériel cellulaire ou de confusion dues à des erreurs d'étiquetage. Elles réglementent également les conditions d'hygiène dans lesquelles doivent être effectuées toutes les manipulations.

Extrait de la page Wikipédia concernant les GMP, sur les grands principes à respecter :

- 1 *Écrire les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.*
- 2 *Suivre scrupuleusement procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.*
- 3 *Renseigner rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.*
- 4 *Prouver que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.*
- 5 *Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.*

- 6 *Effectuer la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.*
- 7 *Développer et démontrer clairement les compétences au poste de travail.*
- 8 *Protéger les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.*
- 9 *Construire la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.*
- 10 *Planifier et effectuer régulièrement des audits afin d'assurer conformité aux BPF et efficacité au système qualité.*

Source: [https://fr.wikipedia.org/wiki/Bonnes\\_pratiques\\_de\\_fabrication](https://fr.wikipedia.org/wiki/Bonnes_pratiques_de_fabrication)

- Les cellules utilisées doivent être traitées par l'un des 13 établissements autorisés par l'AIFA (Agence italienne de vigilance sur les médicaments).
- Le traitement doit appartenir à la liste des traitements agréés par le ministère de la santé.
- Concernant les soins dits "compassionnels": l'utilisation de thérapies innovantes sur des patients n'ayant aucune alternative thérapeutique est possible sous réserve que des données scientifiques en faveur du traitement soient publiées dans une revue scientifique accréditée et qu'un comité d'éthique soit réuni et statue favorablement.

## 1. Les normes européennes

### Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante

#### Extrait du règlement :

*Le présent règlement est une lex specialis qui introduit des dispositions complétant celles qui sont énoncées dans la directive 2001/83/CE. Son objet devrait consister à réglementer les médicaments de thérapie innovante qui sont destinés à être mis sur le marché dans les Etats membres et sont préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel, conformément à l'objet général de la législation pharmaceutique communautaire défini au titre II de la directive 2001/83/CE. Il convient d'exclure du champ d'application du présent règlement les médicaments de thérapie innovante qui sont préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même Etat membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé, tout en veillant à ce qu'il ne soit pas porté atteinte aux règles communautaires applicables en matière de qualité et de sécurité.*

Source: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2007\\_1394\\_cons\\_2012-07/reg\\_2007\\_1394\\_cons\\_2012-07\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394_cons_2012-07/reg_2007_1394_cons_2012-07_fr.pdf)

## I. Le processus juridique

### II Decreto Balduzzi (25 mars 2013)

Le ministre de la santé Renato Balduzzi cherche à contrer la décision de l'AIFA de suspendre les activités de la fondation Stamina grâce au décret du 25 mars 2013. Les points essentiels de ce décret sont les suivants:

- Les greffes de cellules souches mésenchymateuses sont autorisées dans les hôpitaux publics même si elles ne respectent pas les normes GMP mais cela sous la responsabilité du médecin à l'initiative du traitement.
- Les patients qui ont déjà commencé le traitement avec la fondation Stamina sont autorisés à le poursuivre sans avoir besoin d'effectuer un recours auprès du tribunal.

## I. **Affaires pertinentes**

### **Affaire Durisotto v. Italy (application no. 62804/13)**

Cette affaire a pour origine le refus de la part de l'hôpital de Brescia d'administrer la thérapie proposée par la fondation Stamina à Mlle Durisotto, atteinte d'une dégénérescence cérébrale depuis l'adolescence. Le père de la patiente a saisi la cour européenne des droits de l'homme suite à la décision de la cour italienne de refuser l'accès à la thérapie à sa fille.

#### Extrait de la décision de la cour européenne des droits de l'homme :

*The Court reiterated that in cases concerning prohibitions on access to compassionate care in respect of persons suffering from serious illnesses, the member States enjoyed a wide margin of appreciation.*

*In the present case, under Legislative Decree no. 24/2013 only courses of the so-called "Stamina" treatment which had been commenced prior to the entry into force of the legislative decree could be carried through to completion, in addition to courses of treatment authorised by a court. Mr Durisotto's request had been rejected on the basis of that law.*

*The Court further noted that a scientific committee set up by the Ministry of Health had issued a negative opinion on the therapeutic method in issue. The scientific value of this therapy had not therefore been established. The Court reiterated that it was not up to the international court to substitute itself for the competent domestic authorities in determining the level of acceptable risk for patients wishing to have access to compassionate therapy in the context of experimental treatment.*

*It followed that the interference in the right to respect for Ms M.D.'s private life, represented by the refusal to grant the request for medical therapy, could be considered as necessary in a democratic society. The complaint under Article 8 concerning the prohibition on Ms M.D.'s access to the compassionate treatment requested by her father had therefore to be rejected as manifestly unfounded.*

Source: <https://lookaside.fbsbx.com/file/003-4774464-5811888.pdf?token=AWx38U55JfRQS35-9MWxr5Lt3DiwbBjrgh9f9QASfb3NxcidC0N08FoMwG3QoTBjP4cdt6neuLnuMXjXZaBWH4yCgG9GqDN5K86XJwQ0dwLdZxPjI6EvQaOyL2iYUMHNeGh-Ghji4KTa3iywlK7FR08r>

La cour européenne a mis en avant le fait que la demande de M. Durisotto a été effectuée après le décret Balduzzi autorisant la fondation Stamina à poursuivre ses traitements déjà en cours.

## Présentation des acteurs

### I. La fondation Stamina

La fondation Stamina a été créée en 2009 par l'ancien professeur de psychologie italien **Davide Vannoni**. Le projet de Vannoni résulte de sa propre expérience : lors de son hospitalisation de Ukraine en 2007, il avait eu recours à une thérapie cellulaire à base de cellules souches. Il décide ensuite d'exporter le traitement en Italie à l'aide de ses deux collaborateurs Ukrainiens **Vyacheslav Klimenko** et **Olena Shchegelska**. La thérapie est tout d'abord administrée dans un centre de beauté de San Marino sans aucune autorisation de la part de l'AIFA. Entre 2007 et 2009, le traitement est administré à 68 patients. Vannoni et son équipe continuent d'administrer la thérapie dans différentes villes Italiennes, la plupart du temps dans des centres de beauté ou de transplantation, à Turin, Carmagnole, Trieste, Côme et Brescia. Le médecin **Marino Andolina**, pédiatre à l'hôpital de Brescia et vice-président de la fondation Stamina, participe à l'expansion à l'accès au traitement en le diffusant dans un des plus importants hôpitaux de la ville.

En Février 2014, Vannoni est accusé de tentative de fraude et, en Avril, de conspiration criminelle et de pratique dangereuse de la médecine. Une enquête est menée sur son compte pour abus d'exercice de la profession médicale, diffamation et falsification d'identité.

En Août 2014, la cour de Turin confisque les équipements de la fondation Stamina et ordonne sa fermeture.

En Octobre 2014, le pédiatre Marino Andolina est suspendu par l'association médicale de Trieste.

### II. Les patients et leur famille

Les patients ayant recours au traitement proposé par la fondation Stamina sont atteints de maladies neurodégénératives telles que la maladie de Kennedy, l'infirmité motrice cérébrale, la sclérose latérale amyotrophique ou encore l'amyotrophie spinale. Il s'agit souvent d'enfants dont les parents cherchent l'espoir d'une guérison grâce à des remèdes miracles comme celui proposé par Vannoni.

Leurs réactions sont la plupart du temps dictées par l'affectivité davantage que par la rationalité et ces familles suscitent un important sentiment de compassion de la part du grand public et notamment par les biais des associations de patients. Ces personnes s'opposent à l'interdiction du traitement décidée par l'AIFA car elles gardent l'espoir que le traitement Stamina porte ses fruits. Des manifestations de grande envergure sont organisées en Italie pour protester contre l'interdiction du traitement. Certains patients (cf affaire Durisotto v. Italie) vont jusqu'à saisir la cour européenne des droits de l'homme lorsque le traitement leur est refusé par la cour italienne.

### III. Les hôpitaux

Le traitement Stamina est administré dans un premier temps dans des centres de beauté ou des centres de transplantation car il ne dispose d'aucune autorisation légale pour être dispensé dans les hôpitaux publics. C'est à Brescia que la situation évolue lorsque le pédiatre et collaborateur de Vannoni Marino Andolina permet à la

fondation Stamina d'étendre son champ d'action au Civilian Hospitals of Brescia qui se trouve être le deuxième hôpital italien le plus important pour les maladies neuro-génératives. Des traitements y sont administrés jusqu'en janvier 2014, après la décision du ministre de la santé Beatrice Lorenzin de suspendre définitivement les activités de Stamina.

#### **IV. L'AIFA**

L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) est l'agence italienne responsable de l'activité réglementaire des médicaments. Elle exerce toutes les activités liées au processus de réglementation liés à la drogue, de l'enregistrement et l'autorisation de commercialisation pour le contrôle des installations de production et la qualité de fabrication; la vérification de la sécurité et la pertinence de l'utilisation à la négociation des prix, l'attribution de l'admissibilité à la fin des activités d'évaluation des technologies de santé.

L'AIFA intervient pour la première fois dans l'affaire Stamina en 2012, lorsqu'elle réunit un premier comité d'investigation pour examiner les activités de la fondation. Elle découvre alors de multiples défaillances vis à vis des normes de sécurité et d'hygiène ainsi que des lacunes administratives. Concernant le traitement en lui-même, l'AIFA constate que les doses de cellules souches mésenchymateuses administrées sont très faibles et non adaptées à des humains, mais à des souris. Elle détecte aussi la présence d'agents polluants dans les échantillons administrés aux patients. Enfin, elle établit que les résultats avancés par la fondation (36 patients en guérison sur les 80 traités) sont mensongers et basés sur la simple évaluation subjective du personnel de la fondation Stamina. C'est à l'issue de cette première enquête que l'AIFA décide de suspendre une première fois les activités de la fondation.

En Décembre 2013, un nouveau comité est réuni par la ministre de la santé Béatrice Lorenzi qui établit à nouveau la dangerosité du traitement et aboutit à son interdiction.

#### **V. Le ministre de la santé Renato Balduzzi et le gouvernement italien**

Le ministre de la santé italien Renato Balduzzi réunit également un comité pour investiguer sur l'affaire de la fondation Stamina en 2013. Le 7 Mars, il décide d'aller à l'encontre de la décision rendue par l'agence de vigilance AIFA en autorisant Stamina à traiter un enfant de 3 ans atteint d'une maladie neurodégénérative incurable en phase terminale.

Le ministre Renato Balduzzi est à l'origine du décret du 25 mars 2013 qui assouplit les contraintes liées aux thérapies cellulaires et décharge davantage de responsabilité sur les médecins initiant les traitements. Ce décret permet également à la fondation Stamina de poursuivre ses traitements déjà en cours.

En Mai 2013, le gouvernement italien approuve à l'unanimité le lancement d'un essai clinique pour la méthode Stamina développée par Vannoni, tout en allouant un total de 3 millions d'euros à la fondation pour 2013 et 2014. Deux

centres médicaux sont désignés pour l'essai clinique (à Abruzzo et en Sicile). Vannoni fournit le protocole des essais en Août 2013.

## **VI. La communauté scientifique**

En 2013, la décision du gouvernement d'aller à l'encontre de la décision de l'AIFA suscite une vive agitation au sein de la communauté scientifique, d'abord italienne puis internationale. En effet, les médecins et chercheurs du monde entier s'insurgent devant le manque de rigueur scientifique du protocole développé par Vannoni et devant les arguments développés par le gouvernement pour l'autoriser. Le professeur Michele De Luca, biologiste spécialisé dans les cellules souches enseignant à l'université de Modène synthétise la pensée des spécialistes sur la question :

*"Mesenchymal stem cells are skeletal stem cells. They can only generate cells of the bone, cartilage and fat. So, not only is there no evidence that mesenchymal stem cells could cure all these completely unrelated diseases, but there is not even a reasonable rationale for suggesting such a thing. On top of this, there is an EU regulation stating clearly that any cells that will be used to treat patients must be grown in a way that meets a strict set of standards called GMP. The Stamina Foundation has not grown the cells under GMP conditions and did not have approval to carry out a trial. Despite this, the cells have been given to patients in a public hospital."*

Il met en avant le fait que les arguments scientifiques en faveur du protocole proposé par la fondation Stamina sont insuffisants étant donné la nature des cellules souches prélevées sur les patients, sans corrélation apparente avec les cellules nécessaires pour soigner des maladies neurodégénératives. De plus, il insiste sur le fait que le plus strict respect des normes GMP est primordial.

L'annonce du décret Balduzzi provoque la réaction de 13 chercheurs de renom en biologie des cellules souches du monde entier. Ils décident d'écrire une lettre au ministre en l'exhortant réviser sa position pour éviter de causer des dommages irréversibles. Ils affirment que la décision du ministre est irrationnelle et qu'elle est davantage dictée par les émotions du grand public plutôt que par une logique scientifique nécessaire pour mener à bien de tels essais cliniques.

### Extrait de la lettre adressée au ministre :

*"The decision seems to be dictated by emotions raised by public opinion rather than by scientifically based reasons. No scientific evidence whatsoever has been produced suggesting that mesenchymal cells may have any effect on those diseases for which it is claimed they could be employed. Moreover, no scientific description has been given of the method by which it is claimed these cells may be obtained. This seems a real subversion of the scientific and moral foundations of medicine, denying both the dignity and the traumatic experiences of patients and their relatives. We are aware of these issues and they profoundly motivate the scientific community to generate and guarantee accepted, visible and public data that will change any potential scientific hypothesis into an accepted curative procedure."*

Source: <http://www.eurostemcell.org/story/scientists-raise-alarm-italian-government-rules-unproven-stem-cell-therapy>

## VII. Les media

A partir de 2012, avec les premières investigations lancées par l'AIFA, les media commencent à s'emparer de "l'affaire Stamina". Toutefois, leur réaction est très contrastée et connaît une évolution importante au fur et à mesure que les tromperies de Vannoni et de son équipe sont dévoilées.

Dans les premiers temps, les media italiens se rangent plutôt du côté de l'opinion publique et du sentiment de compassion pour les patients (souvent des enfants) atteints de maladies neurodégénératives. Des programmes TV italiens comme *Le Iene* deviennent rapidement des espaces de débats autour de l'affaire Stamina, mais dont les principaux intervenants sont souvent des parents d'enfants touchés par les maladies que Stamina prétend soigner plutôt que des experts qualifiés pour tenir un discours sur le traitement de Vannoni. Le chanteur Adriano Celentano publie dans un hebdomadaire une lettre de soutien à Stamina qui pèse davantage sur l'opinion publique que les paroles d'experts en biologie cellulaire.

La presse scientifique, quant à elle, se range assez logiquement du côté de la communauté scientifique et approuve décision de l'AIFA de bannir le traitement Stamina. Des journaux comme *Nature* iront jusqu'à parler de Davide Vannoni comme d'un psychologue transformé en docteur homme d'affaires ("[psychologist transformed into businessman doctor](#)").

## Bibliographie

### A. Droit Italien

- **Decreto 5 dicembre 2006**

"Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali." (GU Serie Generale n.57 del 9-3-2007)

- **Decreto Legge 25 marzo 2013, n. 24**

"Disposizioni in materia sanitaria." (GU n. 72 del 26 – 3 – 2013)

### A. Droit Européen

- **Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante**

- **Directive 92/25/EEC du 31 Mars 1992**

"on the wholesale distribution of medicinal products for human use"

- **Directive 2003/94/EC du 8 Octobre 2013**



“laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use”

- **Décision de la cour européenne des droits de l’homme :  
Affaire Durisotto v. Italy (application no. 62804/13)**