Document généré le 12 juil. 2025 23:28

Les ateliers de l'éthique
The Ethics Forum

Quelle régulation pour l'arrêt d'un protocole de recherche clinique de thérapie génique somatique ?
État des lieux auprès des cliniciens-chercheurs européens

J-A. Sergent, G. Moutel, J. Feingold, H. de Milleville, E. Racine, H. Doucet et C. Hervé

Volume 2, numéro 2, été 2007

URI : https://id.erudit.org/iderudit/1044648ar
DOI : https://doi.org/10.7202/1044648ar

Aller au sommaire du numéro

Éditeur(s)

Centre de recherche en éthique de l'Université de Montréal

ISSN

1718-9977 (numérique)

Découvrir la revue

Citer cet article

Sergent, J.-A., Moutel, G., Feingold, J., de Milleville, H., Racine, E., Doucet, H. & Hervé, C. (2007). Quelle régulation pour l'arrêt d'un protocole de recherche clinique de thérapie génique somatique ? État des lieux auprès des cliniciens-chercheurs européens. *Les ateliers de l'éthique / The Ethics Forum*, *2*(2), 35–44. https://doi.org/10.7202/1044648ar

Résumé de l'article

Depuis 2002, le débat sur les risques associés à la thérapie génique est initié suite à l'annonce que deux enfants inclus dans un essai thérapeutique impliquant une thérapie génique ont développé des effets indésirables important. En Janvier 2005, le débat sur les risques reprit suite à l'interruption du protocole sur les enfants bulle du Pr Fischer à l'hôpital Necker de Paris. Nous avons donc étudié le processus impliqué ainsi que la réflexion éthique associée aux décisions d'arrêt de protocole de recherche. Notre travail a été mené par une équipe pluridisciplinaire combinant chercheurs en santé, généticiens et éthiciens. Nous avons étudié la participation des chercheurs, des patients, des institutions officielles, des comités d'éthique ainsi que des associations de patients dans le processus de décision d'interruption d'un protocole de recherche. Nous avons également analysé les critères jugés les plus pertinents dans l'arrêt d'un protocole de recherche. Enfin nous avons analysé le point de vue des personnes directement impliquées dans la thérapie génique au moyen d'un questionnaire. Toutes les personnes contactées ont présenté un poster de recherche au congrès de la Société Européenne de Thérapie Génique. 62 personnes d'autant d'équipes de recherche différentes, de 17 pays, sur les 350 contactés ont répondu. Selon eux, la décision d'arrêt d'un protocole de recherche doit être prise suite à une consultation des chercheurs, des patients, du ministère de tutelle, d'une agence nationale de régulation ou d'un comité d'éthique ; la légitimité étant accordée à des décisions prises en commun par les chercheurs, les patients et les comités d'éthique. Les incidents sérieux et de façon plus surprenante, les incidents moins graves sont jugés comme étant des critères suffisants pour interrompre un essai. Nous avons fini par analyser les conséquences éthiques, telles que balance bénéfice/risque, processus de régulation ou responsabilité, de ces critères sur l'arrêt d'un protocole de recherche.

Tous droits réservés © Centre de recherche en éthique de l'Université de Montréal, 2007

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

https://www.erudit.org/fr/

Article: 36➔43 bibliographie: 44

35

VOLUME 2 NUMÉRO 2
ÉTÉ/SUMMER 2007
ARTICLES :

QUELLE RÉGULATION POUR L'ARRÊT D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE DE THÉRAPIE GÉNIQUE SOMATIQUE ?

ETAT DES LIEUX AUPRÈS DES CLINICIENS-CHERCHEURS EUROPÉENS.

SERGENT J-A.
LABORATOIRE DE MÉDECINE LÉGALE ET D'ETHIQUE MÉDICALE,
FACULTÉ DE MÉDECINE – UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES-PARIS V
INSTITUT INTERNATIONAL DE RECHERCHE EN BIOÉTHIQUE

MOUTEL G.
FACULTÉ DE MÉDECINE – UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES-PARIS V
INSTITUT INTERNATIONAL DE RECHERCHE EN BIOÉTHIQUE

FEINGOLD J.
HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES UNIVERSITÉ DENIS DIDEROT- PARIS VII FRANCE
FACULTÉ DE MÉDECINE – UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES-PARIS V

DE MILLEVILLE H.
DIRECTEUR DU LABORATOIRE EN SCIENCES DE SYSTÈMES D'INFORMATION

RACINE E.
PROGRAMMES DE BIOÉTHIQUE, UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

DOUCET H.
PROGRAMMES DE BIOÉTHIQUE, UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

HERVÉ C.
LABORATOIRE DE MÉDECINE LÉGALE ET D'ETHIQUE MÉDICALE, FACULTÉ DE MÉDECINE – UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES-PARIS V

RÉSUMÉ

Depuis 2002, le débat sur les risques associés à la thérapie génique est initié suite à l'annonce que deux enfants inclus dans un essai thérapeutique impliquant une thérapie génique ont développé des effets indésirables important. En Janvier 2005, le débat sur les risques reprit suite à l'interruption du protocole sur les enfants bulle du Pr Fischer à l'hôpital Necker de Paris. Nous avons donc étudié le processus impliqué ainsi que la réflexion éthique associée aux décisions d'arrêt de protocole de recherche. Notre travail a été mené par une équipe pluridisciplinaire combinant chercheurs en santé, généticiens et éthiciens. Nous avons étudié la participation des chercheurs, des patients, des institutions officielles, des comités d'éthique ainsi que des associations de patients dans le processus de décision d'interruption d'un protocole de recherche.

Nous avons également analysé les critères jugés les plus pertinents dans l'arrêt d'un protocole de recherche. Enfin nous avons analysé le point de vue des personnes directement impliquées dans la thérapie génique au moyen d'un questionnaire. Toutes les personnes contactées ont présenté un poster de recherche au congrès de la Société Européenne de Thérapie Génique. 62 personnes d'autant d'équipes de recherche différentes, de 17 pays, sur les 350 contactés ont répondu. Selon eux, la décision d'arrêt d'un protocole de recherche doit être prise suite à une consultation des chercheurs, des patients, du ministère de tutelle, d'une agence nationale de régulation ou d'un comité d'éthique ; la légitimité étant accordée à des décisions prises en commun par les chercheurs, les patients et les comités d'éthique. Les incidents sérieux et de façon plus surprenante, les incidents moins graves sont jugés comme étant des critères suffisants pour interrompre un essai. Nous avons fini par analyser les conséquences éthiques, telles que balance bénéfice/risque, processus de régulation ou responsabilité, de ces critères sur l'arrêt d'un protocole de recherche.

ABSTRACT

In 2002, the debate on the risks of gene therapy was initiated following the annoucement that two children included in a clinical trial developed serious adverse effects. In January 2005, the debate was reignited following the interruption of the "bubble kids protocol" at the Hôpital Necker in Paris. We have thus investigated the ethical stakes involved in decisions to stop protocols. This work was carried out by a multidisciplinary team combining ethics researchers and geneticists. We studied the specific participation of researchers, patients, official institution, ethics committees and patient associations in the processes that can lead to an interruption of trial. We also analysed the criterion judged most relevant for halting a trial. Finally, we analyzed the perspective of the actors implicated directly in the provision of gene therapy, by means of a questionnaire. All the individuals contacted had presented a scientific poster at the European Society of Gene Therapy. 62 out of 350 persons, from 17 countries, responded to our questionnaire. According to these respondants, decisions to stop a trial should be taken after consultation with researchers, patients, the ministry, national agencies or ethics committees. Legitimacy was accorded to joint decision-making by researchers, patients and committees. Serious incidents, and surprisingly less serious incidents, clearly emerge as criterion for stopping a trial. We conclude by analyzing the ethical consequences, such as risk/benefit ratios, regulatory processes and responsibility, associated with these criterions and decisions to stop a trial.

INTRODUCTION

La thérapie génique est apparue comme une question dans les recherches dès 1970 avec les recherches de Stanfield Rogers sur l'argininémie, puis en 19761 avec celles de Gardner. Elle a connu un essor exponentiel2 à partir de 1990 avec les premiers tests cliniques officiels menés sur l'ADA3, l'Adenosine Deaminase Deficiency, qui consiste en l'absence d'une enzyme nécessaire au bon fonctionnement du système immunitaire. Les premières recherches se firent sur cette maladie étant donné son caractère monogénique et la connaissance du gène impliqué. Les résultats faisant suite à cette première recherche furent prometteurs. La recherche en génétique moléculaire a connu un essor rapide dans un laps de temps très court4 suite à ces résultats. Les premiers chercheurs dans ce domaine furent, entre autres, Rosenberg, Cline, Brenner et Nabel5. Pour eux, la thérapie génique était simplement l'addition ou la correction d'un gène dont la fonction est considérée comme manquante. Leurs premières recherches sur l'Homme portaient sur l'ADA, l'hémophilie B et un déficit en LDL6. Dans le même temps sont apparus les premiers questionnements éthiques7. Dans les années suivantes, d'autres recherches furent menées jusqu'à la survenue d'interrogations concernant la balance risque/bénéfice de ces protocoles, les critères d'inclusion et les modalités d'arrêt en cas d'incident. En 1999, le jeune Jesse Gelsinger8, souffrant d'une déficience en ornithine transcarbamylase (OTC) sous forme non létale, fut inclut dans un protocole de recherche de thérapie génique pour cette maladie. Bien que pour ce patient, l'issue fut fatale, les autres patients qui ont suivi ce protocole ont connu une amélioration de leur état. De là, un vif débat pris corps sur l'éventuelle dangerosité de la thérapie génique mais des travaux9,10 ont mis en lumière non pas la dangerosité mais des erreurs manifestes dans le suivi de ce protocole. En effet, ce dernier qui avait été avalisé par le NIH, National Institutes of Health, ne fut pas respecté : le mode d'administration fut différent de celui recommandé lors de l'acceptation du protocole : la charge fut injectée par cathéter au lieu d'une intraveineuse, et la dose était supérieure à celle admise dans les limites du protocole. Certains facteurs de santé auraient également dû exclure Jesse Gelsinger de ce protocole, mais néanmoins les chercheurs l'inclurent et il développa alors très rapidement une forte réaction inflammatoire qui le plongea dans un coma, fatal après quelques jours.

En 2001, une nouvelle avancée vit le jour lors de l'annonce de résultats positifs pour le protocole suivi au sein de l'Hôpital Necker-Enfants Malades de Paris sur une grave altération du système immunitaire le SCID X111. Cependant, en 2002, le débat sur les risques de la thérapie génique renaît avec l'annonce que deux de ces enfants12 sur les onze ayant bénéficié de ce protocole de recherche, avaient développé une forme de leucémie après une longue période de rémission13-15. Dans ce cas, le protocole avait été suivi avec rigueur pour tous les patients et avait reçu l'avis positif d'un CPP (comité d'éthique de la recherche appelé en France : Comité de Protection des Personnes), en conformité avec la loi en vigueur en France. L'équipe du Pr Fischer décide alors d'interrompre son protocole par prudence afin de mieux comprendre les raisons de ces évènements graves. Cette annonce provoqua l'arrêt de nombreux protocoles aux États-Unis dont la similitude avec le protocole suivi à Paris pouvait faire susciter les mêmes craintes. A l'inverse, le GTAC, (comité d'éthique en Grande Bretagne spécialisé sur les questions en rapport avec les thérapies géniques : Gene Therapy Advisory Committee), ne recommanda pas l'arrêt des protocoles en cours. Dans ce contexte, et suite aux positions françaises et américaines, une proposition de moratoire volontaire de la part de la communauté scientifique fut proposée lors de l'éditorial de la revue Molecular Therapy16 en janvier 2003.

C'est donc tout l'enjeu de la prise de décision d'arrêt d'un protocole, de son étendue, et de la perception de l'utilité d'un moratoire qui est posé. Dans ce cadre, notre travail de recherche en éthique a porté sur les enjeux éthiques présidant à une décision d'arrêt de protocole de recherche. Ce travail a été mené par une équipe associant des chercheurs en éthique, des méthodologistes et des généticiens. Cette étude porte uniquement sur les recherches en thérapie génique somatique où les enjeux éthiques sont importants à l'heure actuelle car de nombreux consensus tentent d'être établis pour ces recherches afin de guider les chercheurs, mais aussi d'informer et d'éduquer le public aux découvertes associées à la thérapie génique17. Cette étude a pour but de mettre en lumière dans un premier axe, les processus de régulations possibles et dans un second axe les critères perçus comme pertinents pour un arrêt d'une recherche clinique en cours.

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Afin de questionner les chercheurs, les médecins et les différents acteurs de la thérapie génique, notre étude a été réalisée au moyen d'un questionnaire réalisé en HTML, garantissant l'anonymat des répondants, et disponible sur un site Internet (http://sergent.jacques.free.fr). Ce questionnaire avait pour but d'interroger les chercheurs directement impliqués dans ce type de recherche, à quelque niveau que ce soit, puisque ceux-ci avaient présenté un poster scientifique lors du XIème congrès annuel de l'European Society of Gene Therapy, qui s'est tenu du 14 au 17 Novembre 2003 à Edinburgh. Afin de préparer ce questionnaire, un état des lieux a été réalisé dans le but d'appréhender les craintes, espoirs et plus généralement la perception de la thérapie génique et la réflexion sur les arrêts de protocoles par les chercheurs au moyen d'une revue de littérature scientifique, philosophique, éthique et juridique de 1976 à 2004 avec les outils suivants *Pubmed*, *Medline*, *Philosopher's Index*, *Francis* ainsi que les sites de *Reuteurs*, *Afp* et du journal *Le monde*. Trois grands thèmes ont été développés ayant pour but de déceler les processus jugés légitimes amenant à une décision d'arrêt de protocole de recherche clinique, les critères reconnus et désirés par les chercheurs et enfin la nécessité d'internationaliser les régulations de la recherche. 62 acteurs de la thérapie génique, membres d'autant d'équipes de recherche ont répondu intégralement au questionnaire.

L'analyse du questionnaire a été effectuée au moyen du logiciel de traitement de questionnaires et interviews Askia® permettant de traiter les questions ouvertes et fermées de l'étude. Des profils croisés d'analyse ont été mis en place en fonction de la formation et du niveau de responsabilité des répondants afin d'observer les éventuelles particularités de ces groupes de professionnels.

Dans une première analyse, la population des répondants a été subdivisée en fonction de leur formation afin de créer trois grands groupes : les biologistes (Catégorie 1-BIO), les médecins (Catégorie 2-MED), et les répondants d'autres formations (Catégorie 3-OTH) telles que bioéthique, pharmacie, chimie organique ou inorganique. Cette subdivision est apparue *prima facie* intéressante car ces formations sont distinctes dans de nombreux pays d'une part et, d'autre part, car les principes qui régissent les médecins et les biologistes de recherche sont différents, les premiers étant formés pour prendre en charge les patients ce qui n'est pas le cas des seconds. Enfin, la troisième catégorie utilise ces connaissances et les applique à ce domaine de recherche.

Dans une seconde analyse, la population des répondants a été subdivisée suivant leur fonction au sein des équipes, ainsi les trois sous-groupes créés sont : les chercheurs (Fonction 1-RES), les directeurs d'équipes (Fonction 2-DIR), et enfin les étudiants aux PhD et Post-Docs (Fonction 3-STU). Cette subdivision en sous-groupes suivant la fonction des répondants a pour but de mettre en avant les possibles différences de vision de la régulation de recherche en fonction du degré de responsabilité de la personne interrogée.

RÉSULTATS :

Cette population de 62 chercheurs représentent 17 pays parmi lesquels 49 d'Europe de l'Ouest, 3 d'Amérique du Nord, 3 d'Europe de l'Est, 3 de Scandinavie, 3 du reste du monde. Les pays ayant essentiellement répondu sont l'Angleterre (n=24), l'Allemagne (n=7), l'Espagne (n=6), la France (n=5), la Suisse (n=3), l'Italie (n=3) et les Etats-Unis (n=3), pays où les protocoles sont les plus avancés dans ce domaine et dont l'effectif total représente plus de 70% de la population interrogée. Il est intéressant de souligner que les pays dont l'effectif représenté au congrès de l'ESGT était important ont eu un fort taux de participation. Une description générale de la population figure dans les Tables 1 et 2.

Résultats concernant les processus amenant à une décision d'arrêt.

Concernant les acteurs qui pourraient être consultées avant une décision par les chercheurs, les résultats figurent dans la Table 3. En fonction de leur formation, les personnes interrogées pensent majoritairement qu'avant une décision d'arrêt doivent être consultés l'équipe de recherche, le patient, un ministère ou une agence nationale ou enfin un comité d'éthique. En revanche l'intérêt est moindre pour la participation du promoteur ou des associations de patients. Les résultats concernant l'instance légitime de décision, concernant la prise effective de décision, apparaissent dans la Table 4.

Globalement les chercheurs pensent qu'aucun acteur n'est légitime, à l'exception d'un organisme national provenant d'un ministère (Table 4), soulignons que cette légitimité n'est même pas accordée au CER (Comité d'Ethique de la Recherche). Notons également la légitimité accordée aux processus de codécisions associant équipe de

recherche et patient ou comité. En revanche la place des associations de patients n'apparaît pas au premier plan.

En fonction des types de formation, l'instance nationale apparaît beaucoup plus forte pour la catégorie des « autres formations ». On note également une forte différence concernant l'association « équipe de recherche et patient » pour lesquels les biologistes fondamentalistes semblent beaucoup plus attachés que les médecins. Ces derniers sont en revanche la catégorie la plus en faveur de l'association « équipe de recherche et comité ».

Il est intéressant de noter les résultats en fonction du niveau de responsabilité de la population répondante (Table 5). On souligne ici que les directeurs apparaissent comme étant les plus méfiants vis à vis de l'association équipe de recherche et association de patients (18%). Ils sont également ceux qui demandent le moins le recours au ministère (51%). A l'inverse, les chercheurs, tout comme les étudiants, sont très fortement en faveur du recours à une agence nationale ainsi que d'un travail avec les associations de patients et avec les comités.

RÉSULTATS CONCERNANT LES CRITÈRES

A titre d'information, concernant la décision d'arrêt de l'équipe Fischer, sur n=62 répondants, n=29 répondants ne connaissent pas les critères qui ont poussé l'équipe de l'Hôpital Necker (Paris, France) à interrompre son protocole (données non montrées). Soulignons que le groupe des médecins est celui qui reconnaît le plus volontiers ne pas connaître en détail l'arrêt de l'équipe Fischer. En revanche, selon la fonction des répondants il n'existe pas de grande différence entre les sous-groupes. Parmi les personnes connaissant ces critères, ils sont 75% à les considérer comme pertinents et applicables à leur propre recherche. (données non montrées)

Nous avons ensuite recensé les critères les plus pertinents, selon les chercheurs, amenant à un arrêt (Table 6 et 7). L'incident grave apparaît comme un critère évident d'arrêt de protocole. En revanche, mettons en lumière, de façon surprenante, les incidents moins graves comme critères d'arrêt.

Il n'existe ici encore pas de différences notables sur les incidents publiés. Cependant, on note que 74% des directeurs sont en faveur d'un arrêt suite à un incident grave alors que ce pourcentage est plus faible pour les chercheurs et les étudiants (63,2% et 56% respectivement).

Table 1	Effectifs	Pourcentage
Catégorie 1 (BIO)	38	61,3%
Catégorie 2 (MED)	17	27,4%
Catégorie 3 (OTH)	7	11,3%
Total	**62**	**100,0%**

Table 1 : Catégories professionnelles des répondants : Biologistes (BIO), médecins (MED) et autres (OTH).

Table 2	Effectifs	Pourcentage
Fonction 1 (RES)	19	30,6%
Fonction 2 (DIR)	27	43,5%
Fonction 3 (STU)	16	25,8%
Total	**62**	**100,0%**

Table 2 : Fonction des répondants au sein des équipes : Chercheurs (RES), Directeurs (DIR) et Etudiants (STU)*.
*M.Sc et Ph.D

Table 3	Formation du Répondant						**Total**	
	BIO n=38		MED n=17		OTH n=7		N=62	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Equipe de Recherche Seule	22	57,8%	9	52,9%	4	57,1%	**35**	56,4%
Patient	24	63,1%	10	58,8%	5	71,4%	**39**	62,9%
Ministère ou Agence Nationale**	24	63,1%	10	58,8%	7	100%	**41**	66,1%
Promoteur*	9	23,6%	2	11,8%	2	28,6%	**13**	20,9%
Comité	23	60,5%	10	58,8%	3	42,9%	**36**	56,4%
Association de Patient	14	36,8%	3	17,6%	2	28,6%	**19**	30,6%
Autres	6	15,7%	2	11,8%	2	28,6%	**10**	16,1%

Table 3. Point de vue des répondants sur les avis consultatifs à prendre avant une décision d'arrêt (Plusieurs réponses possibles).
* : Le promoteur est le bailleur de fond ou l'organisme gérant la logistique
** : Agence officielle qui aurait pour but la régulation des essais cliniques

Table 4	Formation du Répondant						**Total**	
	BIO n=38		MED n=17		OTH n=7		N=62	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Equipe de Recherche (ER) Seule	10	26,3%	3	17,6%	2	28,6%	**15**	24,1%
Ministère ou Agence Nationale	21	65,2%	9	52,9%	6	85,7%	**36**	58,1%
Promoteur	1	2,6%	1	5,9%	1	14,3%	**3**	4,8%
Comité Seul	3	7,8%	4	23,5%	0	0,0%	**7**	11,2%
ER et Patient	20	52,6%	5	29,4%	5	71,4%	**30**	48,3%
ER Et Comité	24	63,1%	12	70,6%	5	71,4%	**41**	66,1%
ER et Asso Patient	10	26,3%	3	17,6%	3	42,9%	**16**	25,8%
Autre(s)	2	5,3%	2	11,8%	0	0,0%	**4**	6,4%

Table 4. Point de vue des répondants, en fonction de leur formation sur l'institution devant prendre au final la décision d'arrêt (plusieurs réponses possibles).

Table 5	Fonction au sein du laboratoire						Total	
	RES n=19		DIR n=27		STU n=16		N=62	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Equipe de Recherche Seule	5	26,3%	7	25,9%	3	18,7%	**15**	24,2%
Ministère ou Agence Nationale	13	68,4%	14	51,8%	9	56,2%	**36**	58,1%
Promoteur	2	10,5%	1	3,7%	0	0%	**3**	4,8%
Comité Seul	2	10,5%	3	11,1%	2	12,5%	**7**	11,2%
ER et Patient	10	52,6%	13	48,1%	7	43,7%	**30**	48,3%
ER et Comité	13	68,4%	16	59,2%	12	75,0%	**41**	66,1%
ER et Asso Patient	6	31,6%	5	18,5%	5	31,2%	**16**	25,8%
Autre(s)	1	5,3%	3	11,1%	0	0,0%	**4**	6,4%

Table 5. Point de vue des répondants, selon leur fonction, sur l'institution devant prendre au final la décision d'arrêt (plusieurs réponses possibles).

Table 6	Formation du Répondant						Total	
	BIO n=38		MED n=17		OTH n=7		N=62	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Incident Grave et Inattendu	29	76,3%	9	52,9%	3	42,8%	**41**	66,1%
Incident Moins Grave	23	60,5%	6	35,2%	4	57,1%	**33**	53,2%
Plusieurs Incidents	25	65,8%	8	47,1%	4	57,1%	**37**	59,7%
Alerte provoquée par un résultat discordant	13	34,2%	2	11,7%	1	14,2%	**16**	25,8%
Autres	2	5,3%	2	11,7%	0	0,0%	**4**	6,4%

Table 6 : Importance relative des critères d'arrêt d'un essai de thérapie génique en fonction de la formation des répondants. (Plusieurs réponses possibles).

Table 7	Fonction au sein du laboratoire						Total	
	RES n=19		DIR n=27		STU n=16		N=62	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Incident Grave et inattendu	12	63,2%	20	74,0%	9	56,2%	**41**	66,1%
Incident Moins Grave	13	68,4%	11	40,7%	9	56,2%	**33**	53,2%
Plusieurs Incidents	14	73,7%	14	51,8%	9	56,2%	**37**	59,7%
Alerte provoquée par un résultat discordant	7	36,8%	8	29,6%	1	6,2%	**16**	25,8%
Autres	1	5,3%	3	11,1%	0	0,0%	**4**	6,4%

Table 7 : Importance relative des critères d'arrêt d'un protocole de recherché en fonction de la fonction des répondants.

DISCUSSION :

Durant cette étude, nous avons vu que les chercheurs ont avancé différents types de critères conduisant à un arrêt de protocole de thérapie génique.

Ainsi la survenue d'un incident grave arrive au premier rang des critères énoncés : 66% pour la population étudiée, 76% pour les biologistes et près de 75% pour les directeurs. C'est, comme l'indique la directive européenne, sur la bonne pratique des essais cliniques et l'utilisation des médicaments18 un axe fort d'arrêt des recherches. Parmi les exemples d'incidents graves cités, on retrouve très souvent la mort d'un patient directement liée au protocole ainsi que tout risque de mise en danger de la vie du patient. Comme le précise l'un des acteurs, cette notion se justifie *« Pour […] autant que cet incident soit réellement grave, lié intrinsèquement au procédé utilisé, et puisse [pouvant] également affecter les personnes suivantes à inclure dans l'essai »*. Le lien intrinsèque entre la relation et l'incident est un élément primordial de l'arrêt d'une recherche pour la population étudiée.

Le fait que plusieurs incidents se produisent au sein du même protocole, même si ils sont d'une plus faible gravité, est également un critère qui conduirait 53% de la population à être en faveur d'un arrêt de la recherche dont 61% des biologistes interrogés ayant répondu à cette enquête, et 68% des chercheurs. Ici encore, la « *Corrélation directe entre les incidents et le protocole établi* » est un élément important de la prise de décision d'arrêt. Un autre argument avancé ici est que ce critère s'intègre à la balance bénéfice/risque « *Depending on the risk-benefit balance of such reactions compared to improvement on patient's clinical conditions* » et au niveau d'acceptation du risque par le patient « […] *and the view of the volunteer* ».

L'alerte provoquée par un résultat discordant publié dans une revue n'a quant à elle rencontrée que 25% d'approbation dans la population étudiée dont seulement 11% des médecins interrogés et 29% des directeurs de laboratoire ou de recherche. Ceci a été justifié par ces personnes en grande partie par l'évolution rapide de la Science et du fait de la fréquence des contradictions des connaissances émergentes dans la littérature. Cependant une recherche, ayant une efficacité plus faible qu'une thérapeutique déjà existante, n'est pas pour la population répondante significative, et n'est pas considéré comme un résultat discordant. De manière étonnante, la notion de discordance de résultat, devant donnée lieu à alerte, n'est pas liée à la notion de non-efficacité mais à une notion de risque.

Dans le cadre d'une décision de responsabilité, Hans Jonas conseille de « *consulter les craintes avant les désirs* », évaluant ainsi le bénéfice risque de chacune des décisions prises par la personne responsable. « *Sous le signe de la technologie [par contre], l'éthique a affaire à des actes, qui ont une portée causale incomparable en direction de l'avenir et qui s'accompagnent d'un savoir prévisionnel qui, peu importe son caractère incomplet, déborde lui aussi tout ce qu'on a connu autrefois. […] Tout cela place la responsabilité au centre de l'éthique, y compris les horizons d'espace et de temps qui correspondent à ceux des actions »19*. Ainsi, Hans Jonas place la décision responsable comme acte important à portée spatiale et temporelle. On constate à travers nos résultats que tous les professionnels ne sont pas dans cette logique et que les critères d'alerte sont de différentes natures. On voit que les critères d'arrêt varient dans la pratique, ne sont pas encore codifiés et qu'aucun consensus n'est établi à ce jour. Ainsi, la question de la décision responsable en thérapie génique reste posée.

La thérapie génique, via la modification de certaines cellules ciblées, vise à un effet durable dans le temps dans la mesure où le médecin souhaite rétablir une chaîne de réaction incomplète ou la fonction d'une protéine déficiente par exemple. Dans ce cadre, la décision qu'il prend au moment d'ajouter une personne à un protocole de recherche, doit intégrer également les effets néfastes possibles pour le patient. Lorsqu'un incident se produit au sein d'un protocole, tout l'enjeu de la décision responsable serait de savoir si le risque encouru par les autres patients mérite ou non d'être couru. Ceci revient donc bien à chercher un consensus, d'une part sur les critères d'alerte, et d'autre part sur le niveau et les types de risque acceptable. Préétablir ces règles semble aujourd'hui fondamentale, tout particulièrement vis-à-vis du public, afin par exemple d'expliquer pourquoi si un patient sur cinq développe une réaction inattendue le protocole devrait être ou non arrêté ou bien si cette règle ne s'applique pas et qu'il faut attendre d'avoir une cohorte plus importante de manière à savoir si le risque demeure à 20% ou si il chute lorsque la population augmente, montrant alors la réussite de la recherche. C'est là, toute la différence entre une démarche de raison et une démarche de précaution abusive.

Selon Arendt20, le *sensus communis* devra guider le ou les personnes prenant la décision puisque c'est dans le « sens de la communauté » que la décision sera prise. Cet argument est appuyé par les nombreux chercheurs qui ont répondu que des processus de codécisions ou la possibilité d'un *ombudsman indépendant* seraient à mettre en place pour plus de clarté vis-à-vis du public afin de refléter au mieux la sensibilité de la communauté. Dans le même ordre d'idée, presque 90% des professionnels se sont déclarés en faveur d'un organisme extérieur multidisciplinaire, indépendant et ayant une composante internationale pour prendre la décision d'arrêt. Les professionnels font ici la preuve d'une ouverture nouvelle rejoignant le concept de réflexion et de sens commun faisant qu'ils ne peuvent s'arroger seul le droit de décider un arrêt. Cette démarche s'inscrit également dans le concept de responsabilité décrit par Levinas dans laquelle la responsabilité est la barrière entre la personne responsable et autrui.

Dans *Difficile liberté. Essais sur le judaïsme*, Levinas21 indique ainsi qu'autrui est *« celui qui par son visage ouvre à l'au-delà, invite au dialogue et suscite une vigilance éthique »*. Levinas est en faveur d'un autrui, et qu'on soit responsable de l'autre dans l'établissement d'une relation de responsabilité. Dès qu'il y a rencontre entre les protagonistes, c'est du visage de l'autre que naît le sentiment de responsabilité. Un autrui qui pourrait être responsable, donc prendre des décisions et dont on n'aurait besoin de se méfier puisque la possibilité de dialogue est possible et même favorisée. On peut ainsi mettre en avant dans le cadre de notre étude que les processus de régulation extérieur, tels que les comités pluridisciplinaires ouverts à la société civile, tiendraient une place majeure afin de prendre une décision d'arrêt de protocole clinique. Il s'agirait donc de construire un nouveau cadre de référence à la prise de décision intégrant multidisciplinarité, indépendance et responsabilité collective prenant en compte le sens de la communauté.

L'équipe Fischer a choisi d'informer directement le public et d'avoir une approche pédagogique au sujet du problème qu'elle a rencontré lors de la prolifération de cellules lymphocytaires T matures22. Cette mise en commun des questions et problèmes rencontrés a été bien accueillie par la communauté des professionnels en thérapie génique et a permis une bonne connaissance de ses enjeux. Ces professionnels trouvent fondamental que ces questions quittent la sphère du seul monde de la recherche et, comme le montrent nos résultats, qu'elles soient partagées avec les patients, les comités pluridisciplinaires autant dans les processus de consultation que dans les prises de décision. On peut penser que cette approche a participé à une meilleure connaissance des critères d'arrêts, en particulier au niveau des pro-

fessionnels. Ainsi dans le cadre de notre étude, 40% des répondants affirment connaître les critères mêmes qui ont poussé l'équipe Fischer à interrompre son protocole ainsi que les explications qui y sont associées. Les critères scientifiques avancés par l'équipe sont jugés pertinents à 75% lorsqu'ils sont connus. Les biologistes (48%) et les étudiants et directeurs de laboratoire ou d'équipe (45%) sont ainsi les sous-groupes semblant le mieux connaître ces critères.

Ainsi, l'âge semble être la première cause reconnue comme étant un élément favorisant l'aléa du protocole. Les deux patients, qui vécurent une prolifération de leurs cellules T après 20 et 24 mois de thérapie génique, étaient respectivement âgés de 1 et 3 mois lors de leur inclusion dans le protocole. De plus, le rétrovirus utilisé dans les deux cas est venu s'insérer au niveau du locus du promoteur de l'oncogène LMO-2. Le fait que le rétrovirus se soit inséré au même locus dans les deux cas où les enfants ont connu cette prolifération dénote, selon l'équipe, d'une affinité spéciale pour ce locus dans le cadre d'un SCID X1 dans les cellules CD34 car ces cellules sont plus nombreuses lorsque le patient souffre d'un SCID X1. Tous ces points ont été exposés au public et à la communauté scientifique. Cette dernière a apprécié cette médiatisation positive qui a permis pour les pays, suivant un protocole proche ou identique, de pouvoir rapidement prendre des décisions23. Voici une sélection des réponses obtenues illustrant ce propos :

« *Deux évènement graves successifs. Nécessité de comprendre les mécanismes biologiques qui ont conduit à ces évènements graves (intégration liée au vecteur utilisé, risque lié à l'âge, à la pathologie etc.). Il est à noter que le même type d'étude a été poursuivi en Italie et en Angleterre. Aux Etats-Unis, le moratoire a depuis été levé pour cette pathologie.* »

« Fischer and Cavazzano-Calvo's Team announced initially that one of the patients under treatment had unexpectedly developed a monoclonal lymphoproliferative disease; news from the same team of researchers of a second, serious adverse event in a clinical trial of gene therapy for inherited, X chromosome-linked Severe Combined Immunodeficiency (X-SCID) were made public on January 14th. The FDA has placed a temporary halt on gene therapy trials using retroviral vectors in blood stem cells. »

Malgré ces avancées, la question du consensus reste néanmoins posée. Une partie de la communauté des chercheurs en thérapie génique était en défaveur de cet arrêt de recherche, invoquant le fait que toute thérapeutique comporte des risques qu'il faut clairement établir afin de connaître le risque réel de l'utilisation (ici de rétrovirus intégratif). Certains chercheurs exprimaient leurs souhaits de ne pas voir le principe de risque zéro appliqué à ce type de recherche. Des chercheurs non-impliqués dans la recherche clinique ont fait part lors de notre étude de leur divergence avec les cliniciens concernant un arrêt. La notion de protection des personnes (des patients) peut donc différer en fonction du type d'implication des professionnels dans la recherche en thérapie génique. On note également que le consensus n'est pas totalement établi concernant la prise de décision effective d'un arrêt puisque 25% des professionnels interrogés pense pouvoir décider seuls en la matière. La place des patients dans ce processus de décision devra également être débattue puisque, là aussi, les avis sont partagés quant à leur implication réelle. Une recherche de consensus est fondamentale dans le débat actuel sur un partage universel des valeurs de la recherche.

Le principe d'universalisation de Kant formule ainsi que lorsqu'un pacte s'établit et qu'il a une visée universelle, ce pacte sera reconnu et valable dans la mesure où les différents agents de ce pacte reconnaissent son bien fondé. Si néanmoins, il est réalisé bien que certains le réfutent ou ne le respectent pas alors ce pacte n'a aucune validité ni viabilité. Ici c'est donc une très large proportion des chercheurs en thérapie génique qui est en faveur de cette solution, de cette réglementation et donc instaure la légitimité d'une telle entreprise. Donc, même si suite à l'annonce par l'équipe française de Fischer à l'Hôpital Necker de cas de leucémies développés chez deux des patients apparaît légitime, faisant poser la question d'un moratoire volontaire autour de la thérapie génique16, proposé sous la forme d'un éditorial dans la revue de la société américaine de thérapie génique en février 2003, cette approche n'était pas partagé par l'ensemble de la communauté. Aujourd'hui c'est une réflexion sur les décisions d'arrêt, temporaire, à plus ou moins long terme, que les chercheurs ont entrepris. Cette question de la règle commune partagée est importante dans le cadre de la construction européenne et de l'harmonisation des régulations de la Recherche en Europe. Dans ce contexte, notre étude montre que 88% de la population interrogé est en faveur de l'établissement d'un cadre européen de régulation des protocoles de recherche en thérapie génique, en particulier au niveau de la prise de décision d'arrêt, attestant qu'une vision européenne de la recherche en thérapie génique est bien présente au sein de la communauté des chercheurs en thérapie génique.

CONCLUSION

En conclusion, cette étude met en avant différents enjeux de la prise de décision d'arrêt d'un protocole de recherche clinique dans le domaine de la thérapie génique. Ces enjeux sont tout particulièrement d'actualité compte tenu de la nouvelle interruption du protocole Fischer à l'Hôpital Necker24.

Ainsi, même si certains critères diffèrent entre les professionnels, ceux-ci s'entendent sur une réflexion liée au premier incident grave ou sur des incidents inattendus lors d'un protocole et souhaitent qu'une décision partagée soit prise dans un but de régulation démocratique. Les processus de décision mis en avant par la communauté européenne des chercheurs en thérapie génique sont ceux où la décision serait prise dans un souci de collégialité ou de codécision où les médecins et les chercheurs ne seraient pas seuls ; Les comités pluridisciplinaires où la présence de juristes et de représentants des patients ainsi que des associations de patients sont attendus par les chercheurs.

Un processus de décision au niveau européen est également demandé dans ce souci de réflexion en vue d'harmonisation et de responsabilité des équipes de recherche lorsqu'une décision d'interruption des recherches cliniques en thérapie génique doit être partagée. La population étudiée, et tout particulièrement les directeurs de recherches, montre un souci de partage de la responsabilité au profit d'un débat ouvert en direction de la communauté scientifique et du grand public.

Ce processus européen nécessitera la mise en œuvre de workshop visant à clarifier en pratique ces nouvelles évolutions sur les critères, les niveaux de risque acceptables et les processus de consultations et de prise de décision permettant à terme soit la poursuite soit l'arrêt momentané ou définitif d'un protocole.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gardner BJ. The potential for genetic engineering: a proposal for international legal control. VA J Int Law 1976;16(2):403-29.
2. Anderson WF. Human gene therapy. Nature 1998;392(6679 Suppl):25-30.
3. Sirianni MC, Businco L, Seminara R, Aiuti F. Severe combined immunodeficiencies, primary T-cell defects and DiGeorge syndrome in humans: characterization by monoclonal antibodies and natural killer cell activity. Clin Immunol Immunopathol 1983;28(3):361-70.
4. Tahvanainen E. Development of molecular genetics. Clin Chem Lab Med 1999;37(7):699-709.
5. Breton. Faut-il avoir peur du génie génétique ? La Recherche 1994;25(270).
6. Anderson WF. Human Gene Therapy. Science 1992 May 8;256(808-13.
7. Walters L. Ethical issues in human gene therapy. J Clin Ethics 1991;2(4):267-74; discussion 74-8.
8. Walters L. Why did Jessie Die? Center for Christian Bioethics 2003; 21 Juillet
9. Dumon J-C. Rapport décès rapporté de thérapie génique. Institut Scientifique de la santé publique 2000.
10. Smith L, Byers JF. Gene therapy in the post-Gelsinger era. JONAS Healthc Law Ethics Regul 2002;4(4):104-10.
11. Fischer A, Hacein-Bey S, Le Deist F, et al. Gene therapy for human severe combined immunodeficiencies. Isr Med Assoc J 2002;4(1):51-4.
12. Reuters. Des chercheurs francais confirment 2 cas de leucémie liés à la thérapie génique 05 Mai 2003.
13. Hacein-Bey S, Yates F, de Villartay JP, et al. Gene therapy of severe combined immunodeficiencies: from mice to humans. Neth J Med 2002;60(7):299-301.
14. Cavazzana-Calvo M. Thérapie génique du SCID-X1, 4 ans Après : leçons et perspectives. Institut Pasteur, 2004.
15. Thrasher AJ, Hacein-Bey-Abina S, Gaspar HB, et al. Failure of SCID-X1 gene therapy in older patients. Blood 2005.
16. Verma I. A Voluntary Moratorium? Molecular Therapy 2003;7(2):141.
17. RAC. Gene therapy for human patients: Information for the general public www4.od.nih.gov/oba/rac/cover.htm 1990;2004(7 Mai).
18. Directive européenne 2001/20/CE du parlement européen et du conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires, et administratives des Etats memebres à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médiaments à usage humain. Journal Officiel des Communautés Européennes 4 Avril 2001.
19. Jonas H. Le principe responsabilité. Paris: Flammarion, 1998.
20. Arrendt H. Vers une Politique de la Responsabilité, lecture de Hannah Arrendt par Myriam Revault d'Allomes. Esprit 1994;Novembre(
21. Levinas. Difficile liberté - Essai sur le judaisme: Albin Michel, 1997.
22. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. Science 2003;302(5644):415-9.
23. Sergent J-A. Thérapie génique somatique et décision d'arret de protocole de recherche clinique. DEA Ethique Biologique et medicale 2004;www.inserm.fr/ethique(
24. Chartier A. www.aphp.fr/site/actualite. Site AP HP 26 Janvier 2005.