

Décision d'arrêt de protocole de recherche clinique, Le cas de la thérapie génique.

Sergent J-A.^α, Moutel G.^α, Feingold J.^{γ, α}, de Milleville H.^δ, Racine E.^β, Doucet H.^β, Hervé C.^α

α : Département de Médecine Légale et d'Éthique Médicale, 45 Rue des Saints Pères
Université René Descartes-Paris5 France

β : Programmes de Bioéthique, 4333 Queen Mary Street
Université de Montréal QC Canada

γ : Directeur émérite de l'Unité INSERM 393, Hôpital Necker-Enfants Malades
Université Denis Diderot- Paris VII France

δ : Directeur du Laboratoire en Sciences de Systèmes d'Information (LASSI), Cergy Pontoise
Ecole Internationale des Sciences de Traitement de l'Information (EISTI) 95011 France

La thérapie génique consiste en la correction d'anormalité génétique ou en « l'amélioration » d'un individu par insertion d'un gène (séquence plus ou moins longue d'acide désoxyribonucléique 'ADN' présent uniquement dans le noyau de la cellule) dans certaines de ces cellules¹. Après l'identification d'un gène caractérisé comme défectueux, les chercheurs vont tenter de le localiser dans le génome puis rechercher une version "saine", dans le cas où cette dernière est disponible, afin de livrer le gène efficient pour modifier le bagage génétique des cellules considérées comme défectueuses².

La thérapie génique est apparue comme une question dans les recherches dès 1976³, elle a connu un essor exponentiel⁴ à partir de 1990 avec les premiers tests cliniques officiels menés sur l'ADA², l'Adenosine Deaminase Deficiency, qui consiste en l'absence d'une enzyme nécessaire au bon fonctionnement du système immunitaire, ainsi que les premiers questionnements éthiques⁵. Les premières recherches se firent sur cette maladie étant donné son caractère monogénique ainsi que pour la connaissance préexistante 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 court⁶ suite à ces résultats. Les premiers chercheurs dans ce domaine furent, entre autres, Rosenberg, Cline, Brenner et Nabel⁷. Pour eux, la thérapie génique était simplement l'addition d'un gène. Leurs recherches portaient sur l'ADA, l'hémophilie B et un déficit en LDL⁸.

Deux échecs très largement médiatisés intervinrent par la suite. En 1999, le jeune Jesse Gelsinger⁹, souffrant d'une déficience en ornithine transcarbamylase sous forme non létale, fut inclus dans un protocole de recherche de thérapie génique de cette maladie. Cependant, Le protocole 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 et la charge injectée par cathéter, au lieu d'une intraveineuse, était supérieure à celle comprise dans les limites du protocole. Certains facteurs de santé auraient également dû exclure Jesse Gelsinger de ce protocole, mais néanmoins les chercheurs l'inclure et une forte réaction inflammatoire fut très rapidement développée par le patient qui le plongea dans un coma, fatal après quelques jours.

En 2002, les chercheurs de l'Hôpital Necker-Enfants Malades de Paris, ont annoncé que deux enfants souffrant d'une grave altération de leur système immunitaire (SCID-X1) sur les onze inscrits au protocole de recherche, avaient développé une forme de leucémie après une longue période de rémission¹⁰⁻¹². 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. Le GTAC, comité d'éthique en Grande Bretagne spécialisé sur les questions en rapport avec les thérapies géniques, ne mit pas un terme aux protocoles en cours. Suite à cette annonce une proposition de moratoire volontaire de la part de la communauté scientifique fut proposé lors de l'éditorial de la revue *Molecular Therapy*¹³ 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 au détriment d'un arrêt local dans le cas des protocoles de recherches cliniques, ainsi que la gestion du risque en recherche clinique qui est donc posé dans le cadre de cette étude universitaire doctorale. Cette étude porte uniquement sur les recherches en thérapie génique 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 génique¹⁴. De plus, cette étude a pour but de mettre en lumière dans un premier axe, les critères perçus comme nécessitant un arrêt d'une recherche clinique en cours et dans un second axe le ressenti des professionnels

quant aux processus de régulations possibles. Enfin un dernier axe était de relever la pertinence de la création d'un moratoire sur ce type de recherche à l'heure actuelle en Europe.

Matériel et Méthodes :

Un état des lieux a été réalisé afin d'appréhender les craintes, espoirs et plus généralement la perception de la thérapie génique par les chercheurs au moyen d'une revue de littérature scientifique, philosophique et juridique de 1976 à avril 2004 avec les outils suivants PUBMED, MEDLINE, PHILOSOPHER'S INDEX, FRANCIS ainsi que les sites de REUTERS et du MONDE.

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 la recherche, à quelque niveau que ce soit puisque ayant présentés un poster de recherche lors du XIème congrès annuel de l'European Society of Gene Therapy, qui s'est tenu du 14 au 17 Novembre 2003 à Edinburgh. Avec 13 interrogations regroupés sous trois sous thèmes ayant pour but de déceler les critères reconnus et désirés par les chercheurs, les processus jugés légitimes amenant à une décision d'arrêt de protocole de recherche clinique et enfin la nécessité d'un moratoire global sur la thérapie génique somatique, 62 acteurs du monde de la thérapie génique ont complétés intégralement le 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'étude 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 sous groupes.

Résultats :

La population, avec un taux de participation globale de 23,6%, a permis d'observer une forte participation de la part des Espagnols dont le taux de réponse est d'environ 75%. Les pays ayant essentiellement répondu sont l'Allemagne, l'Angleterre, l'Espagne, la France, et les Etats-Unis. Il existe également une participation notable de la part de la Scandinavie. Il est intéressant de voir que les pays dont l'effectif interrogé était important a eu relativement un fort taux de participation. C'est ainsi particulièrement l'Angleterre, l'Allemagne, la France et l'Espagne au niveau européen auquel il faut ajouter les Etats-Unis qui correspondent à environ 70% de l'effectif des répondants.

Dans une première analyse, la population des répondants a été subdivisée en fonction de leur formation afin de créer trois grands groupes : les médecins, les biologistes, et les répondants d'autres formations 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 la médecine et la biologie de recherche peuvent être considérés comme différents. En effet, le précepte premier de la médecine s'exprime dans l'expression « Primum Non Nocere », en premier ne pas nuire, par rapport à la Biologie où le champ de la recherche et l'exploration sont le quotidien des chercheurs.

Base : 62	Effectifs	Pourcentage
Biologie et Sciences de la Vie	38	61,3%
Médecine	17	27,4%
Autre	7	11,3%
Total	62	100,0%

Dans une seconde analyse, la population des répondants a été subdivisée en fonction de leur fonction au sein de leurs laboratoires, ainsi les trois sous-groupes créés sont : les directeurs de laboratoire, les chercheurs, et enfin les étudiants et Post-Docs. Cette subdivision en sous groupes en fonction de la fonction des répondants avait pour but de mettre en avant les possibles différences

de vision de l'interruption de recherche en fonction du degré de responsabilité de la personne interrogée.

Base : 62	Effectifs	Pourcentage
Chercheur	17	27,4%
Directeur	27	43,5%
Etudiant Et Post-Docs	16	25,8%
Autre	2	3,2%
Total	62	100,0%

En interrogeant les chercheurs en thérapie génique sur leurs définitions personnelles du principe de précaution de nombreuses définitions sont apparues parmi lesquelles :

« The principle of precaution states that one should not proceed further when no sufficient knowledge is available to predict the outcome ».

Cette définition, ou une définition que l'on peut apparenter à cette idée, a été énoncée par 51,7% de la population. Cependant, parmi ces réponses, certaines mettaient en avant le principe d'anticipation d'effets possibles, et d'autres la remise en question du protocole suite « *à une indication qu'il pourrait y avoir des complications* ». Une seconde interprétation de la définition du principe de précaution énoncée par 24,1% de la population est l'idée de « *Primum Non Nocere* » issue de la culture médicale. Une troisième définition a été évoquée par 10% de la population formulée ainsi « *the most severe expected effect* ». Enfin, quelques autres propositions ont été avancées par un ou deux répondants telles que « *if a reviewer does not agree my assumptions, we can [...] come up with alternative stopping arrangements* », « *Evaluer le risque* », « *Arrangements which should [...] include disposition to rescue/help the patients in case of severe adverse effects* » ou « *the protocol does no harm, and that on balance the risk is acceptable to the patient, their relatives, the investigators and the wider public* ».

A l'interrogation sur l'internationalisation d'une décision d'arrêt prise dans un pays pour un même protocole suivi dans plusieurs pays, les résultats sont les suivants :

Base : 62		Formation du Répondant						Total	
		Biologie et Sciences de la Vie		Médecine		Autre			
		Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne
	Non	9	23,7%	6	35,3%	1	14,3%	16	25,8%
	Oui	27	71,1%	9	52,9%	6	85,7%	42	67,7%
	Non réponse	2	5,3%	2	11,8%	0	0,0%	4	6,5%

Base : 62		Fonction au sein du laboratoire								Total	
		<i>Chercheur</i>		<i>Directeur</i>		<i>Etudiant Et Post-Docs</i>		<i>Autre</i>			
		Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne
	Non	2	11,8%	12	44,4%	2	12,5%	0	0,0%	16	25,8%
	Oui	14	82,4%	13	48,1%	13	81,3%	2	100,0%	42	67,7%
	Non réponse	1	5,9%	2	7,4%	1	6,3%	0	0,0%	4	6,5%

Egalement interrogés sur la possibilité de la création d'un cadre européen de régulation les résultats suivants sont observables :

Base : 46 Et 16 Non Réponses		Formation du Répondant						Total	
		Biologie et Sciences de la Vie		Médecine		Autre			
		Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne
Une déclaration ou une charte ?	<i>Non</i>	7	53,8%	4	36,4%	1	25,0%	12	42,9%
	Oui	6	46,2%	7	63,6%	3	75,0%	16	57,1%
<i>Un comité ?</i>	Non	2	7,4%	3	25,0%	1	14,3%	6	13,0%
	Oui	25	92,6%	9	75,0%	6	85,7%	40	87,0%
<i>un cadre juridique ?</i>	<i>Non</i>	10	50,0%	9	69,2%	2	33,3%	21	53,8%
	Oui	10	50,0%	4	30,8%	4	66,7%	18	46,2%
Autre(s) ?	Non	2	28,6%	2	66,7%	1	100,0%	5	45,5%
	Oui	5	71,4%	1	33,3%	0	0,0%	6	54,5%

Base : 46 Et 16 Non Réponses		Fonction au sein du laboratoire								Total	
		Chercheur		Directeur		Etudiant Et Post-Docs		Autre			
		Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne
Une déclaration ou une charte ?	Non	2	40,0%	7	46,7%	3	37,5%	0	0,0%	12	42,9%
	Oui	3	60,0%	8	53,3%	5	62,5%	0	0,0%	16	57,1%
<i>Un comité ?</i>	Non	0	0,0%	6	31,6%	0	0,0%	0	0,0%	6	13,0%
	Oui	11	100,0%	13	68,4%	15	100,0%	1	100,0%	40	87,0%
<i>un cadre juridique ?</i>	Non	4	40,0%	13	76,5%	4	33,3%	0	0,0%	21	53,8%
	Oui	6	60,0%	4	23,5%	8	66,7%	0	0,0%	18	46,2%
Autre(s) ?	Non	1	100,0%	3	42,9%	1	33,3%	0	0,0%	5	45,5%
	Oui	0	0,0%	4	57,1%	2	66,7%	0	0,0%	6	54,5%

Enfin sur la connaissance de certains textes d'intérêts pour la thérapie génique comme le moratoire d'Asilomar (1974) et la directive européenne sur l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à l'usage humain (directive 2001/20/CE), les résultats sont les suivants :

Base : 62		Formation du Répondant						Total	
		Biologie et Sciences de la Vie		Médecine		Autre			
		Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne
	Les Deux	5	13,2%	0	0,0%	1	14,3%	6	9,7%
	<i>Moratoire d'Asilomar</i>	22	57,9%	10	58,8%	5	71,4%	37	59,7%
	Directive Européenne	0	0,0%	2	11,8%	0	0,0%	2	3,2%
	Non	8	21,1%	3	17,6%	1	14,3%	12	19,4%
	Pas Répondu	3	7,9%	2	11,8%	0	0,0%	5	8,1%

Base : 62		Fonction au sein du laboratoire								Total	
		Chercheur		Directeur		Etudiant Et Post-Docs		Autre			
		Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne	Effectifs	Profil colonne
	Les Deux	0	0,0%	3	11,1%	2	12,5%	1	50,0%	6	9,7%
	<i>Moratoire d'Asilomar</i>	14	82,4%	13	48,1%	10	62,5%	0	0,0%	37	59,7%
	Directive Européenne	0	0,0%	1	3,7%	1	6,3%	0	0,0%	2	3,2%
	Non	3	17,6%	6	22,2%	3	18,8%	0	0,0%	12	19,4%
	Pas Répondu	0	0,0%	4	14,8%	0	0,0%	1	50,0%	5	8,1%

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 au premier rang des critères énoncés, la survenue d'un incident grave rassemble 72% de la population dont 78% des biologistes de formation et plus de 80% des directeurs de laboratoire ou de recherche. C'est, comme l'indique la directive européenne, sur la bonne pratique des essais cliniques et l'utilisation des médicaments un axe fort d'arrêt des recherches afin de déterminer les raisons de cette réaction qui comme dans le cas du protocole sur l'ADA en 1999 a provoqué la mort du jeune Jesse Gelsinger. Ainsi 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. Cependant, « *Pour autant que cet incident soit réellement grave, lié intrinsèquement au procédé utilisé, et 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.

Plusieurs incidents au sein du même protocole, même si ils sont d'une plus faible gravité, conduisent 62% de la population à être en faveur d'un arrêt de la recherche dont 50% des médecins ayant répondu à cette enquête, et 67% des étudiants et chercheurs sans responsabilité au sein du laboratoire. Ici encore, la « *Corrélation directe entre l'incident et le protocole établi* » est un élément important de la prise de décision d'arrêt tout comme la balance bénéfice/risque « *Depending on the risk-benefit balance of such reactions compared to improvement on patient's clinical conditions* » et le souhait du patient « *[...] and the view of the volunteer* ».

L'alerte provoquée par un résultat discordant publié dans une revue n'a lui rencontré que 27% d'approbation dans la population étudiée dont seulement 10% des médecins interrogés et 28% des directeurs de laboratoire ou de recherche. Ceci a été justifié en grande partie par l'évolution rapide des sciences et du fait de la possible contradiction des connaissances émergentes à moins qu'une technique émergente ne garantisse davantage la sécurité pour le patient. Cependant une

recherche, prouvant un effet plus faible qu'attendu, est pour la population répondante pas significative une fois un protocole de recherche débuté.

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* »¹⁵. Ainsi, Hans Jonas place la décision responsable comme acte important à portée spatiale et temporelle.

La thérapie génique, via la modification de certaines cellules ciblées, vise également à un effet durable dans le temps dans la mesure où le médecin souhaite rétablir une chaîne de réaction incomplète ou à rétablir la fonction d'une protéine déficiente. Dans le cadre de la décision responsable qu'il prend au moment d'ajouter une personne à un protocole de recherche, il doit également avoir à l'esprit les effets néfastes possibles également pour le patient qui pourrait développer une réaction sévère inattendue. Lorsqu'un incident se produit au sein d'un protocole, tout l'enjeu de la décision responsable est de savoir si le risque encouru par les autres patients doit être couru. Par conséquent, si un patient sur cinq développe une réaction inattendue le protocole semble devoir être arrêté mais si cette réaction intervient après 1000 patients traités le contexte est, lui, tout à fait différent. Dans la mesure où les tests expérimentaux sont effectués sur de très petits effectifs, comment prendre cette décision d'arrêt de soin, de respect du risque encouru.

Selon Arendt, 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 ayant répondu que des processus de codécisions ou, comme il a été évoqué par certains répondants, la possibilité d'un ombudsman indépendant sont à mettre en place. Ainsi une

clarté des recherches et la volonté d'ouverture des recherches au regard d'un organisme extérieur, un comité par exemple dont 87% souhaiterait que les décisions d'arrêt émanent, du fait de son caractère multidisciplinaire, transnational et indépendant sont régulièrement évoqués par le pool de chercheurs ayant participé à la présente étude.

Emmanuel Levinas, pour sa part, place le concept de responsabilité dans la relation à autrui, barrière entre la personne responsable et autrui. Dans *Difficile liberté. Essais sur le judaïsme*, Levinas indique ainsi qu'autrui est « *celui qui par son visage ouvre à l'au-delà, invite au dialogue et suscite une vigilance éthique* ». Levinas semble indiquer qu'il soit en faveur d'un autrui, donc d'un extérieur, en tant que responsable dans l'établissement d'une relation de responsabilité si il y a rencontre entre les protagonistes puisque 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 extérieurs tels que les comités d'experts qui ont rassemblé 87% de la population interrogée (et 100% des personnes sans responsabilité au sein de l'équipe ou du laboratoire de recherche) dans le cas de référence afin de prendre une décision d'arrêt de protocole clinique ; Le caractère indépendant et multidisciplinaire étant souvent mis en avant par les chercheurs.

L'équipe Fischer a tenté de médiatiser le problème qu'elle a rencontré lors de la prolifération de cellules lymphocytaires T mature¹⁶. Cette médiatisation a été bien accueillie par la communauté des chercheurs en thérapie génique et a permis que le problème soit connu par une grande partie de cette communauté. 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, et trouvent ces critères 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 plus connaître ces critères. Ainsi, l'âge semble être la première cause dans le sens où les deux patients, qui virent 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.

La communauté a apprécié cette médiatisation qui a permis pour les autres pays suivant un protocole proche ou identique de pouvoir rapidement prendre des décisions en fonction des découvertes de l'équipe. Les faits ont été très bien décrits par les 40% de la population affirmant connaître les critères d'arrêts.

Voici une sélection des réponses obtenues :

« Deux évènements 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. »

Cependant une petite proportion 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. De plus, les chercheurs n'étant pas directement impliqués dans une recherche clinique ne sont pas non plus en faveur d'un arrêt dans le cadre de ces recherches sans toutefois le justifier.

Avec 88% de la population 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, une vision européenne de la recherche en

thérapie génique est bien présente au sein de la communauté des chercheurs en thérapie génique.

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 Necker que des cas de leucémies s'étaient développés chez deux des patients, la question d'un moratoire volontaire s'était posée autour de la thérapie génique¹³ proposé sous la forme d'un éditorial dans la revue de la société américaine de thérapie génique en février 2003, aujourd'hui c'est une réflexion sur les décisions d'arrêt, temporaire, à plus ou moins long terme, que les chercheurs ont entrepris.

En guise de conclusion, cette étude a permis de mettre en avant différentes étapes de la prise de décision d'arrêt d'un protocole de recherche clinique dans le domaine de la thérapie génique.

Ainsi, même si les critères diffèrent pour les médecins et les chercheurs biologistes, ceux-ci s'entendent sur une réflexion liée au premier incident grave et inattendu lors d'un protocole et souhaitent que la décision soit prise dans un souci de régulation démocratique. Les processus de décision mis en avant par la communauté européenne des chercheurs en thérapie génique sont ceux où la décision est prise dans un souci de collégialité ou de codécision où les médecins et les non médecins sont présents ; ainsi les comités pluridisciplinaires où la présence de juristes et de représentants des patients ainsi que des associations de patients sont ainsi attendus par les chercheurs.

Un processus de décision au niveau européen est également demandé dans ce souci de réflexion et de responsabilité des équipes de recherche lorsqu'une décision d'interruption des recherches cliniques en thérapie génique doit avoir lieu. La population étudiée, et tout particulièrement les directeurs de recherches, montre un souci de réduction de la responsabilité propre au profit d'un débat

ouvert en direction de la communauté scientifique et du grand public dans un second temps.

Enfin la question d'un moratoire sur les recherches en thérapie génique somatique, et donc d'un arrêt complet de ces recherches, semble trop vaste à l'heure où les recherches dans ce domaine sont diverses. Il semble donc que des interruptions dans des cadres de recherche plus précis tels que l'utilisation d'un type de vecteur, d'une méthodologie particulière soient plus appropriées.

Les perspectives liées à cette étude montrent qu'un processus européen est souhaité bien qu'il nécessite d'être débattu lors de workshops qui pourront être créés lors d'une thèse dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1 Fischer, A., Hacein-Bey, S. & Cavazzana-Calvo, M. Gene therapy of severe combined immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol* **2**, 615-21 (2002).
- 2 Sirianni, M.C., 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* **28**, 361-70 (1983).
- 3 Gardner, B.J. The potential for genetic engineering: a proposal for international legal control. *VA J Int Law* **16**, 403-29 (1976).
- 4 Anderson, W.F. Human gene therapy. *Nature* **392**, 25-30 (1998).
- 5 Walters, L. Ethical issues in human gene therapy. *J Clin Ethics* **2**, 267-74; discussion 274-8 (1991).
- 6 Tahvanainen, E. Development of molecular genetics. *Clin Chem Lab Med* **37**, 699-709 (1999).
- 7 Breton. Faut-il avoir peur du génie génétique ? *La Recherche* **25**(1994).
- 8 Anderson, W.F. Human Gene Therapy. *Science* **256**, 808-813 (1992 May 8).
- 9 Walters, L. Why did Jessie Die ? *Center for Christian Bioethics* **21** **Juillet**(2003).
- 10 Hacein-Bey, S., Yates, F., de Villartay, J.P., Fischer, A. & Cavazzana-Calvo, M. Gene therapy of severe combined immunodeficiencies: from mice to humans. *Neth J Med* **60**, 299-301 (2002).
- 11 Fischer, A., Hacein-Bey, S., Le Deist, F., de Saint Basile, G. & Cavazzana-Calvo, M. Gene therapy for human severe combined immunodeficiencies. *Isr Med Assoc J* **4**, 51-4 (2002).
- 12 Cavazzana-Calvo, M. Thérapie génique du SCID-X1, 4 ans Après : leçons et perspectives. (Institut Pasteur, 2004).
- 13 Verma, I. A Voluntary Moratorium ? *Molecular Therapy* **7**, 141 (2003).
- 14 RAC. Gene therapy for human patients : Information for the general public www4.od.nih.gov/oba/rac/cover.htm. Vol. 2004 (1990).
- 15 Jonas, H. *Le principe responsabilité*, (Flammarion, Paris, 1998).
- 16 Hacein-Bey-Abina, S. et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* **302**, 415-9 (2003).