



**HAL**  
open science

# Le laboratoire de thérapie génique à l'épreuve de la clinique: Sociologie d'une expérimentation biomédicale.

Martin Rémondet

## ► To cite this version:

Martin Rémondet. Le laboratoire de thérapie génique à l'épreuve de la clinique: Sociologie d'une expérimentation biomédicale.. Humanities and Social Sciences. École Nationale Supérieure des Mines de Paris, 2004. English. NNT: . pastel-00001230

**HAL Id: pastel-00001230**

**<https://pastel.hal.science/pastel-00001230>**

Submitted on 9 May 2005

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

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



## Thèse

pour obtenir le grade de  
Docteur de l'École des Mines de Paris  
Spécialité « Socio-économie de l'innovation »  
Présentée et soutenue publiquement par

Martin Rémondet

Le 13 décembre 2004

Le laboratoire de thérapie génique à  
l'épreuve de la clinique : Sociologie d'une  
expérimentation biomédicale.

Jury :

Vololona Rabeharisoa, Directeur de Thèse

Michel Callon, Président

Ilana Löwy, Rapporteur

Alberto Cambrosio, Rapporteur





## Thèse

pour obtenir le grade de  
Docteur de l'École des Mines de Paris  
Spécialité « Socio-économie de l'innovation »  
Présentée et soutenue publiquement par

Martin Rémondet

Le laboratoire de thérapie génique à  
l'épreuve de la clinique : Sociologie d'une  
expérimentation biomédicale.

### Avertissement :

Les personnes morales et physiques citées ou mentionnées dans ce texte n'ont pas lu et approuvé l'intégralité du manuscrit. Elles ne sont pas responsables des points de vue exprimés. L'auteur de cette thèse est le seul responsable de tout défaut d'exactitude ou de toute erreur contenu dans le texte.

Les noms des chercheurs du « Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires » cités dans ce texte ont été remplacés par des pseudonymes. Seule la véritable identité du directeur, M. David Klatzmann, a été conservée.

La citation directe et / ou la diffusion de cette thèse requièrent l'autorisation de l'auteur.

## Remerciements :

Je tiens tout d'abord à remercier Vololona Rabeharisoa et Michel Callon pour leur soutien et les précieux conseils prodigués tout au long de cette thèse, ainsi qu'Ilana Löwy et Alberto Cambrosio qui me font l'honneur de participer à ce jury.

Mes remerciements vont ensuite à :

Ariane Debourdeau, Aurélie Fauré et Cédric Moreau de Bellaing, membres de la garde rapprochée et relecteurs appliqués, qui ont su me relever dans les moments difficiles et ont sué sang et eau sur ce texte.

Mes parents, ainsi que mon frère Baptiste, pour leur soutien indéfectible et ô combien précieux. Qu'il me soit ici permis de souligner leur courage exemplaire dans l'épreuve, et la fierté qu'ils m'inspirent.

Olivier, Thibault et Laurent, trois compères qui, chacun à leur manière, m'ont apporté l'oxygène et les instants d'égarement dont j'ai eu besoin au long de ces années.

Mes collègues du Centre de Sociologie de l'Innovation, chercheurs et doctorants, et tout particulièrement B. Latour, pour l'enthousiasme et la créativité avec lesquels il conduit le séminaire doctoral du centre.

Les étudiants, doctorants et autres « électrons libres » que j'ai rencontrés au cours de ce séminaire.

Les chercheurs et doctorants de l'unité « Science and Technology Studies Unit » de l'université de York, pour leur accueil et leurs commentaires stimulants.

Les chercheurs, personnels et étudiants du « Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires », sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

Enfin, pêle-mêle, et pour des raisons trop diverses pour les mentionner toutes : Yann Cazal, Frédéric Picon, Fabien & Laure, Catherine Lucas, Fabian Muniesa, Myriam Winance, Irina Uberti, Katalin Pór, Alexandre Lenot, Frédéric Vergnaud, Cassiopée Guitteni, Romain Pipart, Valérie Pilhet, Anne Orenstein, Philip Bourne, Christophe Labrunie, Arnaud Muret, Solange Martin, Fanny Gillet, Dominique Linhardt, Catherine Grand-Clément, Christelle Routelous, Grégory Salle, Isabelle Bruno, Caroline, Ine Van Hoyweghen, François Perrin, Manuel Bordes, Virginie Tournay, Joker, Jalle, Jaymo and the rest of the not-so-virtual crew, Christelle Gramaglia, Pierre Floux, Eva, Emmanuelle Jallon, Cécile Blondeau, Nik Brown, Andrew Webster, Duana Fullwiley, Tereza Stockelova, Jean-Claude Thoënic, Catherine Paradeise, Jean-Luc Soubelet, Vincent Lépinay, Alexandra Minvielle, Chris Hussaini, Jim Dratwa, VSnares, Afx, Autechre, Tortoise and co, Troy Duster, Julie Descelliers, Eun Jin Yoon and the asian cooks, ...

Mes excuses à ceux et celles que je n'ai pas manqué d'oublier.

# Table des matières

Remerciements.....	5
Table des matières .....	7
<b>Introduction générale .....</b>	<b>13</b>
Problématique .....	14
Objet .....	20
Méthodes.....	30
Terrains et données.....	37
Annonce du plan.....	43
<b>Partie A - Prolifération des entités : les thérapies géniques face à la complexité du vivant.....</b>	<b>47</b>
<b>Introduction : Que se passe-t-il dans un laboratoire de thérapie génique ? .....</b>	<b>48</b>
<b>Chapitre I - Les essais clinique de thérapie génique : enjeux et méthodes de l'expérimentation.....</b>	<b>55</b>
1.1 – Introduction.....	56
1.1.1 - L'essai clinique comme « assemblage ».....	57
1.1.2 - Constitution de la base de données.....	62
1.1.3 - Le dispositif Réseau – Lu.....	67
1.2 – Les thérapies géniques : quelles pathologies pour quels essais ?.....	70
1.2.1 - Une technique, des objectifs multiples.....	70
1.2.1.1 - Briser le lien entre maladies génétiques et thérapies géniques.....	72
1.2.1.2- Différentes pathologies, différents enjeux.....	74
1.2.2- Les phases de l'expérimentation clinique.....	76
1.2.3- Hétérogénéité des pratiques : la clinique comme plate-forme d'expérimentation.....	84
1.3- Comment caractériser un essai clinique de thérapie génique ? De quelques descripteurs spécifiques.....	86
1.3.1– Vecteurs, ou comment faire parvenir un gène au cœur d'une cellule .....	87
1.3.2- « Grands » et « petits » gènes.....	97
1.3.3- Ce que les acteurs font faire aux gènes.....	102
1.3.4 - Décrire des stratégies thérapeutiques.....	108

1.4- Caractériser des stratégies de recherche.....	109
1.4.1.– Enjeux des essais.....	109
1.4.2- Les niches de l'expérimentation.....	117
1.5- De la construction de stratégies thérapeutiques : « focus » sur les thérapies géniques du cancer.....	119
1.5.1- Du développement des thérapies géniques du cancer.....	123
1.5.2– Enjeux communs, stratégies multiples.....	130
1.5.3- Des stratégies aux agencements expérimentaux et cliniques.....	135
1.6– Conclusion du chapitre 1.....	139
<b>Prélude à une ethnographie de laboratoire.....</b>	<b>142</b>
<b>Chapitre II -Marquer, mesurer et évaluer :Comment rendre compte des effets d'un protocole de thérapie génique ?.....</b>	<b>149</b>
2.1 – Introduction.....	150
2.2 - La stratégie du gène-suicide : le « système TK – GCV » et sa représentation.....	157
2.3 – Marqueurs et manipulations animales : la difficile production des données.....	162
2.3.1 - Petite ethnographie d'une expérience réalisée sur un modèle animal.....	162
2.3.2 - Deux marqueurs, deux points de vue.....	167
2.3.2.1 - La régression de la taille des tumeurs comme marqueur du recul de la pathologie.....	168
2.3.2.2 - Mesurer le transfert de gène : les vertus contestées de la cytométrie en flux.....	170
2.3.3 - Les configurations expérimentales : faire parler les marqueurs....	174
2.4 - Du gène à la pathologie : formatages et évaluations dans le cadre d'un essai clinique de thérapie génique.....	180
2.4.1 - Formats de la pathologie.....	182
2.4.2 - Des corps lisibles : formater les patients.....	186
2.4.3 - Mesurer, attribuer les effets des protocoles.....	188
2.5 – Conclusion du chapitre 2.....	194
<b>Chapitre III - De la construction d'équivalences : des modèles animaux aux cas cliniques.....</b>	<b>197</b>
3.1 – Introduction.....	198
3.2 - Thérapie génique et modèles animaux : enjeux et spécificités.....	204

3.2.1 - Les études précliniques : étudier les thérapies géniques comme un processus.....	205
3.2.2 - Mise en équivalence : maladies monogéniques et cancers chez l'homme et chez l'animal.....	209
3.2.2.1 - Du gène à la pathologie, de l'animal à l'humain.....	209
3.2.2.2 - Des cancers et des animaux.....	213
3.2.3 - Mettre en scène la thérapeutique : de quelques différences entre humains et souris.....	216
3.2.4 - Conclusion : De l'adéquation du modèle animal aux questionnements soulevés par la recherche.....	220
3.3 - Trajectoire de recherche : de la création d'un modèle animal à la mise en place d'un essai clinique. Le protocole de la maladie du « greffon contre l'hôte ».....	221
3.3.1 - Un gène, un promoteur, une lignée de souris, une pathologie : création d'un modèle pré-clinique.....	224
3.3.2 - Modéliser la thérapeutique.....	229
Quelques éléments d'ethnographie : qu'est qu'un animal de laboratoire ? .....	236
3.3.3 - Stabilisation du système expérimental et ouverture.....	240
3.3.4 - La définition d'un protocole clinique comme mise à l'épreuve du modèle expérimental.....	241
3.4 - Conclusion du chapitre 3.....	248
<b>Conclusion partie A.....</b>	<b>251</b>
 Partie B - Les thérapies géniques : territoires de la pratique clinique.....	 253
<b>Introduction : Qu'est ce qu'un essai clinique ?.....</b>	<b>254</b>
<b>Chapitre IV - Des « choses expérimentales » aux « Produits de Thérapie Génique » : une saisie par le droit.....</b>	<b>263</b>
4.1 –Introduction.....	264
4.1.1 - La législation comme opérateur de transformation dans le développement des recherches en biotechnologies.....	266
4.1.2 - Analyser la portée performative d'un dispositif réglementaire : les cas des essais cliniques de thérapie génique en France.....	269
4.2 – « Ni germinale, ni améliorative » : De l'ingénierie génétique humaine à la thérapie génique.....	279
4.2.1 - De l'ingénierie à la thérapeutique : l'exemple américain.....	282
4.2.2 - Le Comité Consultatif National d'Ethique français et les thérapies géniques.....	286

4.2.3 - De la « normalisation éthique » des thérapies géniques.....	289
4.3 – Controverse autour d’une « chose expérimentale » : Les Produits de Thérapie Génique sont-ils des médicaments ?.....	291
4.3.1 - Le système français d’encadrement.....	295
4.3.2 - L’autonomie de la question éthique.....	297
4.3.3 - La saisie par le droit – une double qualification.....	300
4.4 - La « fiche de renseignement pour un essai clinique utilisant un produit de thérapie génique » : in-former les pratiques cliniques.....	302
4.4.1 - La fiche de renseignement comme « point de passage obligé » ..	303
4.4.2 - Le format descriptif d’un essai clinique de thérapie génique.....	305
4.4.3 - Les trois registres de l’évaluation des dossiers.....	308
4.5 – Conclusion du chapitre 4.....	312

## **Chapitre V - Etendre le laboratoire : la constitution d’un espace d’expérimentation clinique. 317**

5.1 – Introduction.....	318
5.1.1 - Tester un protocole.....	318
5.1.2 - L’essai clinique comme reconfiguration du laboratoire.....	322
5.2 - Chercheurs et cliniciens, hématologistes et biologistes : négocier le protocole.....	327
5.2.1 - Profession, compétences et équipements : l’essai comme organisation distribuée.....	327
5.2.2 - Aux origines de la collaboration.....	330
5.2.3 - Les termes du protocole et le recrutement des patients.....	332
5.2.4 - Recruter les patients.....	335
5.2.5 - Prévenir la GVHD : une stratégie scientifique.....	337
5.2.6 – Conclusion.....	338
5.3 - Une extension obligatoire du laboratoire : le Centre Intégré de Thérapie Génique.....	341
5.3.1 - Produire le confinement.....	343
5.3.2 - Historique et aléas de la construction du centre.....	345
5.3.3 - Faire fonctionner le centre : procédures et qualité.....	349
5.3.4 – Conclusion.....	352
5.4 – La mise à disposition des produits de grade clinique.....	355
5.4.1 - Trouver des cytokines de grade clinique : prospection et arrangements.....	357
5.4.2 - Génopœietic et les vecteurs de grade clinique.....	359
5.4.3 – Conclusion.....	361
5.5 – Constitution et parcours du dossier d’essai clinique : compétences requises et « proximité » du dispositif d’évaluation.....	364
5.5.1 - Une procédure lourde et exigeante.....	365

5.5.2 - Recruter des experts, fonder l'expertise.....	368
5.5.3 - Un système qui fonctionne.....	371
5.6 - Conclusion du chapitre 5.....	375
<b>Chapitre VI - Evénements et mise en société. Le cas de la thérapie génique du Déficit Immunitaire Combiné Sévère lié au chromosome X (DICS-X).....</b>	<b>377</b>
6.1 –Introduction.....	378
6.2 – Construire la thérapie génique de DICS-X : chercheurs, institutions et « avantage sélectif ».....	383
6.2.1 - Caractériser la pathologie, fonder la thérapeutique.....	384
6.2.1.1 - Caractériser la pathologie.....	386
6.2.1.2 - De la coordination autour d'une stratégie thérapeutique .....	388
6.2.2 - Des alliés nécessaires à la mise en place d'un essai clinique de thérapie génique.....	390
6.2.3 – « Voilà notre maladie pour la thérapie génique » : collecter et mettre en forme.....	396
6.2.3.1 -Ce qui fait la différence : l'avantage sélectif.....	398
6.2.3.2 - Réussite et implications de l'essai DICSX.....	401
6.3 – Il a suffit d'une cellule.....	404
6.3.1 - Qualifier l'événement indésirable.....	405
6.3.1.1 - Le collectif à l'épreuve.....	408
6.3.1.2 - Répercussions, effets secondaires.....	412
6.3.2 – Le laboratoire face au public.....	417
6.3.2.1 - Réactions médiatiques autour d'un événement indésirable .....	417
6.3.2.2 – Mettre en scène une expérience pertinente.....	420
6.4 – Conclusion du chapitre 6.....	422
<b>Conclusion Partie B : Quels espaces pour la pratique clinique des thérapies géniques ?.....</b>	<b>426</b>
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>431</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>442</b>
Ouvrages et articles de sciences sociales.....	442
Ouvrages et articles sur la génétique, la biologie et les thérapies géniques.....	459
Textes officiels.....	467

<b>Annexes.....</b>	<b>470</b>
Annexe A - Les thérapies géniques face aux cancers. Exposé des principales stratégies.....	470
Annexe B - Mise en écriture d'une procédure : « Obtention de cellules mononuclées par gradient de Ficoll ».....	485
Annexe C - Lexique : quelques-uns des principaux acronymes et termes techniques utilisés dans cette thèse.....	498

## **Introduction générale :**

## Problématique :

Les thérapies géniques se sont imposées à moi comme objet d'étude lors de mon arrivée, en tant qu'étudiant de doctorat, au Centre de sociologie de l'innovation. Vololona Rabeharisoa et Michel Callon cherchaient un candidat – doctorant sur ce thème, qui soit intéressé conjointement par les modalités contemporaines de la production des savoirs scientifiques et par la « mise en société » des sciences et des techniques.

Je n'étais alors pas particulièrement au fait des questions concernant ces pratiques, entre génétique, thérapeutique et expérimentation, ni des débats concernant la place croissante de la génétique et des instruments issus de la biologie moléculaire dans la médecine contemporaine. Intéressé depuis longtemps par les questions scientifiques, qui m'apparaissaient comme un bon contrepoint à ma formation en sciences sociales, je n'étais ainsi pas rebuté par l'apparente technicité du sujet, liée à mon souhait de saisir les thérapies géniques « en train de se faire »<sup>1</sup>. Les premiers temps de mon travail de thèse furent donc notamment consacrés à l'acquisition de quelques bribes d'érudition concernant la génétique, la biologie moléculaire, et les procédés thérapeutiques qui s'en inspiraient. Il s'agissait pour moi de développer les compétences nécessaires à un début de dialogue avec les praticiens de ces thérapeutiques, d'acquérir les quelques repères susceptibles de me permettre d'appréhender la nature des travaux et des problématiques évoquées par les acteurs que j'envisageais de rencontrer<sup>2</sup>.

---

1 Sur cette expression, voir : Latour B, (1995), La science en action: introduction à la sociologie des sciences, Paris, Gallimard.

2 Sur ce point, cf. notamment Collins H., (2004), « Interactional expertise as a third form of knowledge », Phenomenology and the Cognitive Sciences, vol. 3, p. 125-143. Harry Collins tente de rendre compte, au delà de l'opposition entre expertise et absence d'expertise, de l'existence de ce qu'il nomme « expertise interactionnelle » (« interactional expertise »), et qu'il définit comme la capacité, pour un individu, à interagir et à discuter avec les praticiens d'une

Bientôt vint le temps de délimiter la problématique de ma recherche. Heurts et tâtonnements ... Difficile d'appréhender de l'extérieur les enjeux et les controverses soulevés par le développement des thérapies géniques. Les termes du débat éthique semblaient déjà solidement posés et largement résolus. Recherches et essais cliniques continuaient leur chemin depuis près de dix ans, sans que de réelles avancées, de spectaculaires percées<sup>3</sup> ne sautent immédiatement aux yeux d'un « quasi-profane » tel que moi.

L'objet semblait déjà là, ses contours à peu près posés : l'ensemble des faits sociaux et des pratiques participant de la mise en oeuvre de thérapies fondées sur la modification du patrimoine génétique humain, sans qu'il ne me soit donné d'emblée une entrée - « controverse », « affaire » ou paradigme à problématiser - susceptible de constituer la colonne vertébrale du travail de thèse qui restait encore à accomplir.

Armé de bon nombre d'hypothèses, sans toutefois qu'aucune ne s'impose a priori, j'entamai en novembre 2000 un terrain ethnographique dans le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, à l'hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris. Equipé de connaissances récemment acquises, d'un carnet de notes rempli de pistes, de points à soulever, je me trouvais malheureusement démuné du

---

forme de savoir spécialisé sans néanmoins être capable de mettre en oeuvre les pratiques qui constituent l'essentiel de l'activité de ces derniers.

Plus largement, la capacité à comprendre ce qui fait problème pour les acteurs, et pourquoi, est une des pièces centrales du dispositif méthodologique déployé dans cette thèse. J'y reviendrai plus tard, détaillant quelques-unes des implications d'un tel postulat. Il suffit pour le moment de souligner qu'une telle posture, dans le cadre de l'étude d'un objet tel que les thérapies géniques, nécessite d'emblée une compréhension minimale de quelques-uns des principaux concepts de la biologie et de la génétique.

<sup>3</sup> En termes thérapeutiques notamment. Alain Fischer n'avait pas encore publié les résultats de son essai sur les « enfants-bulles » au moment où je commençais cette thèse.

fil conducteur qui me permettrait de mettre en œuvre un travail et un argument cohérents dans le cadre d'une thèse en sociologie. C'est donc sur le terrain, confronté aux acteurs et à leurs pratiques, qu'allait se dessiner le point nodal de mon argumentation. Les premiers temps furent quelque peu compliqués : difficile de trouver sa place dans ce laboratoire aux allures de ruche, souvent bondé, déroutant aussi d'assister à des réunions dont la technicité et les enjeux dépassaient nettement les compétences qui alors étaient les miennes.

Je ne manquais toutefois pas de relever la chose suivante : toutes les activités du laboratoire semblaient tourner, de manière plus ou moins directe, vers la mise en œuvre d'essais cliniques. Ces derniers, évoqués sans cesse, semblaient justifier l'ensemble des efforts et des travaux que les chercheurs, les doctorants, les techniciens présents sur le site mettaient en œuvre. Ils modélisaient les futurs protocoles cliniques à l'aide d'animaux de laboratoire, mesuraient les effets thérapeutiques provoqués par les transferts de gène. Ils anticipaient les objections que les protocoles qu'ils entendaient mettre en place pourraient susciter lors des procédures préalables à leur autorisation, et menaient les expériences nécessaires pour répondre à ces éventuelles critiques. Ils contactaient des cliniciens, en quête de patients susceptibles d'être inclus dans les essais. Ils discutaient des modalités de fonctionnement du « Centre de thérapie génique » que le laboratoire allait bientôt inaugurer, en vue de pouvoir procéder à des essais cliniques sur le site même de la Pitié-Salpêtrière.

Le travail préparatoire à la réalisation d'un essai clinique apparaissait ainsi comme un élément central dans l'activité du laboratoire : intéressant et contraignant l'ensemble des chercheurs œuvrant sur le site<sup>4</sup>, « point de passage obligé »<sup>5</sup> pour la validation de leurs travaux, et

---

4 Depuis les spécialistes des systèmes de transfert de gènes jusqu'aux cliniciens.

5 Latour B., (1984), Les Microbes : guerre et paix, suivi de Irréductions, Paris, A.M. Métailié.

enjeu organisationnel crucial, amenant les chercheurs et le laboratoire à collaborations, investissements, négociations et justifications<sup>6</sup>. L'idée se fit donc jour de centrer mon étude sur la mise en œuvre de ces essais cliniques de thérapie génique.

Cette intuition fut bientôt confirmée lors d'un entretien avec David Klatzmann, le directeur du laboratoire, qui me suggérait, si je souhaitais rendre compte de l'ensemble de la gamme des activités conduites dans son unité, de centrer mon enquête sur le processus de recherche menant à la réalisation d'un essai clinique précis<sup>7</sup>. Point d'entrée qui me permettrait de considérer tant les savoirs et les pratiques expérimentales à l'œuvre dans le laboratoire que la manière dont les recherches en thérapie génique en sortent pour se confronter à la clinique, au droit, à la question des organismes génétiquement modifiés, et, plus largement, soulever la question de la « mise en société » d'une pratique expérimentale.

---

6 Le travail de justification des chercheurs quant aux aspects éventuellement controversés de leurs travaux (danger et éthique des manipulations génétiques, recours à des animaux de laboratoire, ..) repose souvent sur la mobilisation d'arguments pointant vers la clinique et le soin, parfois le « sauvetage » des patients. Ce travail de justification ne constitue qu'un aspect parmi d'autres de cette recherche. Il ne s'agit pas de s'intéresser aux pratiques de « montées en généralité » en tant que telles, mais à ces dernières en tant qu'elles permettent et font partie de l'activité des acteurs. L'impératif de spécificité est au centre de ce travail. Plutôt que de tenter de lier la gamme de discours des acteurs à un « régime d'action », à une forme de cohérence surplombant et organisant par définition l'action, il s'agit plutôt ici de pointer la manière dont la mise au point de protocoles thérapeutiques fondés sur la manipulation du génome humain participe de la mise en œuvre de pratiques, de discours et d'agencements socio-techniques spécifiques, et contribue de ce fait à produire des formes tout aussi spécifiques d'organisation, de collaboration entre acteurs, de production de la preuve, en bref, du « social ».

<sup>7</sup> Entretien avec David Klatzmann, hôpital Pitié-Salpêtrière, 13 septembre 2000.

Saisir le laboratoire, son fonctionnement et, plus largement, les éléments caractéristiques d'une pratique biomédicale<sup>8</sup> émergente à travers la question de sa « mise en clinique » constitue donc le premier enjeu de cette thèse. Il s'agit de se pencher sur la manière dont les thérapies géniques sont pensées, produites et formatées en vue à la fois d'être testées sur des patients, de les soigner éventuellement, et de fournir réponse à quelques-unes des questions scientifiques que soulève la modification thérapeutique du patrimoine génétique humain. Il faudra aussi respecter, tout au long de cette analyse, la spécificité des entités biologiques que manipulent les chercheurs en thérapie génique, c'est-à-dire de considérer avec soin ce à quoi obligent les gènes dans le projet, la tentative de soigner en altérant le génome de certaines cellules.

Mais cette piste devait se révéler d'autant plus féconde que, creusant d'un côté la littérature en sciences sociale sur les essais cliniques et thérapeutiques, collectant de l'autre de nombreux articles et données sur les essais cliniques de thérapie génique, je constatais rapidement l'écart entre les pratiques que décrivaient ces deux littératures. D'un côté, l'émergence (et la contestation éventuelle) de méthodologies strictes – le double aveugle, le placebo -, le recours à de vastes cohortes de patients, et, au centre même de la pratique des essais cliniques, la volonté d'évaluer en premier lieu la sécurité et l'efficacité des médicaments testés. De l'autre, des essais cliniques aux effets thérapeutiques souvent limités, portant sur des poignées de patients, et semblant soumettre à questionnement des interrogations relevant autant d'hypothèses et de problématiques scientifiques que de la tentative de soigner. L'objet « essai clinique » semblait dès lors dépasser le statut de descripteur pertinent, permettant de rendre compte de ce qui se passait

---

8 Pour un historique et un développement éclairant sur le terme de biomédecine, cf. Keating P., Cambrosio A., (2003), Biomedical Platforms: Realigning the Normal and the Pathological in Late Twentieth-century Medicine, MIT Press, Cambridge.

dans le laboratoire de thérapie génique. Les essais de thérapie génique semblaient pouvoir donner prise à l'analyse de l'émergence d'une nouvelle forme de clinique, dont les enjeux éthiques, scientifiques et thérapeutiques différaient clairement de ceux présidant aux essais portant sur des formes plus classiques de thérapeutique. C'est là le deuxième point que se propose d'interroger cette thèse.

C'est la mise en relation de ces deux éléments qui constitue le cœur de cette thèse : il s'agit à la fois de saisir la spécificité du travail scientifique et clinique qui fonde la tentative de soigner aux moyens de gènes, et de soumettre à l'analyse la façon dont cette tentative participe de l'émergence d'une nouvelle manière de procéder à l'expérimentation clinique sur l'homme<sup>9</sup>.

---

<sup>9</sup> Cette thèse n'a pas pour objet premier la dimension éthique de ces nouvelles pratiques cliniques. Ou plutôt ne tente-t-elle pas de dresser, au delà et par dessus les pratiques et les préoccupations éthiques des acteurs, une éthique nouvelle, supplémentaire qui fonderait sa légitimité sur les outils, les méthodes et les concepts issus des sciences sociales. Néanmoins, la question éthique a joué un rôle crucial dans la définition des thérapies géniques, et les modalités de leur « saisie par le droit ». Définir ce rôle, décrire la manière dont le questionnement éthique a contribué à spécifier les thérapies géniques en tant que pratique clinique expérimentale constitue donc l'un des points importants de cette thèse (point qui est notamment développé dans le chapitre 4).

## Objet :

Les thérapies géniques et leur « mise en clinique » sont ainsi au centre de l'argument que déploie cette thèse. D'emblée, il faut souligner et expliciter ce recours au pluriel pour les désigner : pourquoi « les thérapies géniques », et non pas « la thérapie génique », comme semblent la décrire la plupart du temps les acteurs ?

Le choix du pluriel traduit ici, par delà l'unicité de la méthode qui fonde cette technique thérapeutique (le recours au transfert de gène), la diversité des pratiques, des enjeux et des objectifs à la base de son développement. « Les thérapies géniques » donc, car les chercheurs, les cliniciens tentent de soigner grâce à elles non seulement des maladies monogénétiques, mais aussi des cancers, le Sida ou la maladie de Parkinson. « Les thérapies géniques » car les protocoles cliniques réalisés soignent parfois, mais contribuent aussi à l'évaluation de techniques de transfert de gènes, permettent l'investigation des mécanismes moléculaires d'une pathologie donnée. Ils ne soulèvent en tout cas pas de manière univoque une problématique qui porterait seulement sur le rôle des gènes dans la physiologie et les pathologies humaines. Il me faut donc, à travers ce pluriel, souligner à la fois l'hétérogénéité des pratiques (depuis la « vectorologie »<sup>10</sup> jusqu'à la clinique) et celle des enjeux qui les sous-tendent (soigner, mais aussi soumettre à l'étude le rôle des gènes dans le fonctionnement d'un organisme ou le développement de certaines pathologies).

Ensuite ce choix repose sur le constat suivant : le terme de « thérapie génique », employé au singulier, semble avant tout, au regard de la littérature spécialisée, être un titre pratique, un slogan accrocheur. Toute publication sérieuse ne manquera néanmoins pas de le préciser : ainsi les chercheurs publient-ils des articles sur la thérapie génique du cancer, celle du VIH, celle de la mucoviscidose, sur la thérapie génique

---

<sup>10</sup> C'est-à-dire l'étude des systèmes de transfert de gènes.

par gène-suicide ou celle recourant à des rétrovirus comme système de transfert de gènes... Ainsi, il demeure rare qu'une publication ne porte, de façon globale, que sur la question de « la thérapie génique »<sup>11</sup>. La « nature » de celle-ci est systématiquement spécifiée, à travers notamment l'évocation de la pathologie qu'elle entend combattre.

Toutefois, malgré l'immersion dans cette diversité des pratiques, je garderai pour quelques pages encore le terme au singulier. « La thérapie génique » constitue en effet une formule favorisant la « mise en histoire » de l'avènement des techniques thérapeutiques expérimentales fondées sur le transfert de gènes. J'en ferai ici un rapide récit, afin de fournir aux lecteurs des repères, des balises qui lui permettront de mieux situer, de mieux appréhender l'argument développé au long de cette thèse. L'avènement de « la thérapie génique » trouve ses racines dans un nombre limité de découvertes, de techniques et de phénomènes sociaux qu'il convient d'exposer ici.

Comme l'a montré Paul Martin<sup>12</sup>, l'origine du concept de thérapie génique est, dans l'après seconde Guerre Mondiale, à trouver dans les réflexions de quelques-uns des principaux partisans d'une génétique à visée « amélioratrice ». Elle s'enracine dans les travaux de scientifiques autour du thème d'un « eugénisme positif », désireux à la fois de promouvoir l'amélioration du pool génétique humain, et conscients, face aux horreurs que le thème a inspiré au régime nazi, des risques et des limites de toute politique coercitive en la matière. Il ne s'agit plus,

---

11 C'est parfois néanmoins le cas lorsque des auteurs abordent la question des législations entourant la pratique clinique des thérapies géniques. L'encadrement juridique de l'accès des protocoles à la clinique apparaît en effet comme l'un des plus puissants facteurs d'unification des pratiques dans le « champ » des thérapies géniques. Ce point sera plus abondamment développé dans le chapitre 4.

12 Martin, P. (1998), "From Eugenics to Therapeutics : the Impact of Opposition on the Development of Gene Therapy in the USA", in Wheale P., Schomberg R., Glasner. P. (ed.), The Social Management of Genetic Engineering, Aldershot.

comme dans la version présentée comme « négative » de l'eugénisme, d'éviter la dégradation de la qualité du « pool génétique » des populations au moyen de mesures répressives, limitant de manière autoritaire la reproduction des « tarés » au sens le plus littéral du terme<sup>13</sup>. Les acquis de la génétique mendélienne, la découverte en 1953 par Watson et Crick de la base matérielle des gènes<sup>14</sup> laissent en effet présager de la possibilité de corriger, génération après génération, les défauts génétiques les plus courants, voire de procéder, une fois des connaissances suffisantes acquises, à une amélioration du patrimoine génétique et des caractéristiques de l'espèce humaine.

Au fil des années, néanmoins, cette conception des manipulations génétiques comme moyen d'améliorer le pool génétique de l'humanité décline, au profit de préoccupations plus directement thérapeutiques. Ce déclin va de pair avec celui de la génétique « classique » face à l'irrésistible montée de la biologie moléculaire, et son approche plus pratique, moins idéologisée des manipulations génétiques. La naissance du génie génétique constitue ainsi un tournant crucial dans le chemin qui mène aux premières tentatives cliniques de thérapie génique. En l'espace de quelques années, sont développés les différents outils qui rendent possible la manipulation des gènes. La découverte de la nature physique des gènes par Watson et Crick marquait un premier tournant. De concept (entité transmise d'une génération à l'autre et qui commande la manifestation d'un caractère chez un individu), le gène était devenu chose, objet matérialisé : une double hélice composée de nucléotides, nichée au cœur du noyau de chacune des cellules du vivant.

---

<sup>13</sup> Pour une brillante histoire de l'eugénisme, voir Kevles D.J., (1985), In the name of eugenics: genetics and the uses of human heredity, New York: Alfred A. Knopf.

<sup>14</sup> Voir leur article historique dans la revue Nature : Watson J.D., Crick F., (1953), « Molecular Structure of Nucleic Acids : A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid », Nature, Vol. 171, 737. La brièveté de cet article est à noter, puisqu'il ne compte qu'une seule et unique page.

Entre 1968 et 1975, cet objet devient manipulable. En 1968, sont découvertes les enzymes de restriction, qui permettent de couper une séquence génétique en un « site » donné. En 1972, à Stanford, Paul Berg, David Jackson et Robert Symons utilisent l'enzyme de restriction Eco-RI pour isoler des gènes issus d'*e. coli*<sup>15</sup>, et parviennent à les insérer dans un virus normalement présent chez le singe<sup>16</sup>. En 1973, toujours à Stanford, Herbert Boyer et Stanley Cohen réussissent à copier un gène en provenance d'une grenouille africaine à des milliers d'exemplaires en l'insérant dans une bactérie qu'ils font ensuite se diviser. En 1975, enfin, apparaissent les ligases, qui permettent, à l'inverse des enzymes de restriction, de coller bout à bout des fragments d'ADN.

Si aucun de ces outils n'est en lui-même directement tourné vers la manipulation du génome humain, ils ne tardent pas à être utilisés par certains chercheurs dans un objectif thérapeutique, ou, dans un premier temps, afin de cerner les bases génétiques de quelques-unes des pathologies touchant l'être humain. En 1977, on identifie et localise pour la première fois des gènes humains – celui de la Beta-Globin, responsable de l'anémie falciforme et de la Beta-Thalassémie, puis celui de l'Alpha-Globin. A partir de cette date sont donc disponibles les principaux éléments constitutifs d'une thérapie génique<sup>17</sup> : la copie saine d'un gène humain responsable d'une pathologie identifiée, et les

---

15 Cette bactérie, normalement présente dans la flore intestinale humaine, est très souvent utilisée dans les laboratoires de biologie moléculaire.

16 A cette manipulation fait suite la conférence d'Asilomar, au cours de laquelle les praticiens du génie génétique tentent de définir les règles nécessaires à la sécurité, pour eux comme pour le reste de l'humanité, de leurs travaux. Ce point, ainsi que le parallèle qu'il est possible de dresser entre cette conférence et la façon dont est née la réglementation sur les essais cliniques de thérapie génique, est plus abondamment développé dans le chapitre 4 de cette thèse.

17 Ou tout du moins d'une thérapie génique telle qu'investiguée à l'époque, c'est-à-dire comme la réponse par le gène à une pathologie génétique. Cette thèse permettra de montrer que ce lien entre entité causale de la pathologie et entité thérapeutique mobilisée s'est rapidement effiloché.

moyens, aussi peu fiables soient-ils, de faire parvenir et exprimer ce gène au cœur d'une cellule.

Suite à ces travaux, et face à l'ambition affichée de plusieurs chercheurs de procéder à des transferts de gènes thérapeutiques chez l'être humain<sup>18</sup>, les années 1980 sont aux Etats-Unis une phase d'intense négociation autour du statut, de la place et de la définition de la thérapie génique<sup>19</sup>. Quelques-unes de ses principales caractéristiques se dégagent des controverses qui ont lieu durant cette période : elle sera à visée thérapeutique (et non « amélioratrice ») et ne portera que sur les cellules somatiques (et non pas germinales, c'est-à-dire transmissibles à la descendance des patients). Dans la lignée du processus ayant mené à la conférence d'Asilomar sur les recombinaisons génétiques, ce sont les praticiens eux-mêmes qui abordent la question des risques éventuels et de la réglementation de leurs pratiques, avant même que les éléments scientifiques et techniques nécessaires à la mise en place d'essais cliniques ne soient disponibles.

Le premier essai clinique « légal » de thérapie génique est conduit en 1989 par une équipe du NIH basée à Bethesda et menée par les professeurs Anderson Blaese, et Culver. Entre 1990 et 1995, le nombre d'essais réalisés augmente de façon rapide. Aux Etats-Unis notamment, de nombreux protocoles sont testés, portant sur des pathologies très

---

18 Voir notamment : Anderson, W. F., Fletcher J.C., (1980). "Gene Therapy in Human Beings : When is It Ethical to Begin ?" The New England Journal of Medicine 30(22): 1293-1297, Anderson, W. F. (1985). "Human Gene Therapy : Scientific and Ethical Considerations.", The Journal of Medicine and Philosophy 10(3): 275-291 ainsi que Fletcher, J. C. (1985). "Ethical Issues In and Beyond Prospective Clinical Trials of Human Gene Therapy.", The Journal of Medicine and Philosophy 10: 293-309.

19 Voir sur ce point : Martin, P. (1998), op. cit. ainsi que : Martin, P. A. (1999). "Gene as Drugs : The Social Shaping of Gene Therapy and the Reconstruction of Genetic Disease." Sociology of health and Illness 21(5): 517-538.

variées. En dépit de l'absence de succès thérapeutique notable<sup>20</sup>, la thérapie génique fait beaucoup parler d'elle : de nombreux médias, plus ou moins spécialisés, s'emparent de et mettent en scène les recherches et les promesses de cette nouvelle forme de thérapeutique. Un réel engouement<sup>21</sup> se manifeste autour de ces essais, perçus comme permettant enfin aux chercheurs de s'attaquer à la cause même d'un certain nombre de maladies : les gènes.

Pour certaines firmes pharmaceutiques, la thérapie génique apparaît alors comme un débouché lucratif à relativement court terme. Elles orientent principalement leurs recherches vers des pathologies susceptibles de générer, en cas de découverte d'une thérapeutique efficace, des sommes importantes. C'est principalement le cas des cancers, objets dès cette période de très nombreuses investigations. Malheureusement les essais se succèdent, sans que les résultats ne soient vraiment à la hauteur des espérances des pionniers et des firmes qui les ont suivi dans l'aventure. La thérapie génique, malgré toute l'ingéniosité des chercheurs et des cliniciens, ne parvient tout simplement pas à soigner<sup>22</sup>.

L'année 1995 ouvre d'ailleurs une période de relative crise, liée notamment à la parution d'un rapport du National Institute of Health<sup>23</sup>,

---

20 Cette période et les essais qui y sont menés sont décrits avec précision dans : Lyon J ; Gorner P., (1996). Altered Fates. New York, Norton.

21 Voir Martin P., (1999), "Great Expectations : The Construction of Markets, Products and User Needs during the Early Development of Gene Therapy in the USA", 5th ASEAT Conference, Manchester, ainsi que Martin P., (1995), "The American Gene Therapy Industry and the Social Shaping of a New Technology.", The Genetic Engineer and Biotechnologist, Vol. 15, N° 2&3.

22 Pour une tentative d'analyse des problèmes auxquels sont confrontées les thérapies géniques naissantes, voir notamment : Clark, W. R. (1997). The New Healers : the Promise and Problems of Molecular Medicine in the Twenty-First Century, Oxford University Press, ainsi que Friedmann, T. (1994). Gene Therapy : Facts and Fiction in Biology's New Approaches to Disease, New York, Cold Spring Harbor Laboratory.

23 Orkin S., Motulsky A.G., (1995), Report and Recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on Gene Therapy. <http://www.nih.gov/news/panelrep.html>.

qui s'inquiète ouvertement de la précipitation avec laquelle les investigateurs sont passés de la paille à la clinique. Les deux rédacteurs du rapport, Orkin et Motulski s'interrogent sur la pertinence de certains essais, qui semblent ne reposer que sur des études pré-cliniques particulièrement faibles. Parallèlement, plusieurs articles dénoncent l'excès d'optimisme dont ont fait l'objet les thérapies géniques, et renvoient les succès thérapeutiques promis à un horizon plus lointain. Le concept de thérapie génique n'est jamais contesté en tant que tel, mais le message est clair : les essais cliniques n'ont jusque là apporté aucun succès, il est temps de retourner au laboratoire et de retravailler les protocoles, de mieux saisir les mécanismes biologiques et moléculaires susceptibles de les faire fonctionner, d'améliorer les systèmes de transfert de gènes. Bref, comme le suggèrent les deux auteurs du rapport, de manière quelque peu expéditive : « Back to the bench ! »<sup>24</sup>.

Difficile de mesurer les effets de cette injonction. Toujours est-il que le nombre d'essais cliniques réalisés chute légèrement l'année suivante, en 1996, avant de repartir de plus belle dès 1997. De nouveaux systèmes de transfert de gènes, censément plus efficaces, moins agressifs pour l'immunité des patients sont en effet testés. Mais d'un point de vue thérapeutique, le bilan demeure toujours aussi maigre : aucun essai ne semble sortir du lot, et amener la preuve définitive de l'efficacité des thérapies géniques. Cancers et maladies monogénétiques restent sourds aux tentatives des chercheurs. Pourtant, à partir de 1999, les choses s'accélèrent. Les essais cliniques de thérapie génique sont à nouveau sur le devant de la scène, et de manière quelque peu contradictoire : à quelques mois d'intervalle sont annoncés le décès d'un patient aux Etats Unis des suites d'un essai, et la réussite, présentée comme triomphante, d'Alain Fischer de soigner des « enfants-bulles » grâce à un transfert de gènes.

---

24 Que l'on peut traduire par : « Retournez à vos pailles ! ».

D'un côté, les conditions de réalisation des essais de thérapie génique font, aux Etats Unis, l'objet de vives critiques. La polémique éclate suite au décès de Jesse Gelsinger, suite à une administration massive d'adénovirus dans le cadre d'un essai de thérapie génique. Atteint d'une pathologie hépatique, son pronostic vital n'était absolument pas en jeu, et les désagréments causés par la maladie demeuraient très limités du fait d'un traitement adapté. Les organismes en charge de la surveillance des essais (NIH pour la recherche publique, Food and Drug Administration pour la recherche privée) suspendent d'ailleurs, face à la polémique naissante, un certain nombre d'essais - de protocoles considérés comme défaillants ou non suivis -, et procèdent au renforcement de la surveillance des essais et du recueil des données concernant les éventuels incidents. Durant les trois mois qui suivent le déclenchement de l'affaire Gelsinger, pas moins de 700 incidents sont ainsi répertoriés, la plupart datant de plusieurs mois, voire années. Promoteurs et investigateurs étaient restés jusque là silencieux quant à ces incidents du fait de l'ambiguïté de la notion juridique d'« adverse event », censée définir les cas où un incident doit être rapporté aux autorités compétentes<sup>25</sup>. Début mars 2000, une déclaration conjointe du NIH et du FDA fait donc état de la mise en place de dispositifs renforcés concernant le suivi des essais de thérapie génique.

Quelques mois après le déclenchement de cette affaire, l'équipe d'Alain Fischer et Marie Cavazzana-Calvo, de l'hôpital parisien Necker, publie dans la revue Science, les résultats d'un essai de thérapie génique. Ils annoncent qu'il sont parvenus à soigner deux « enfants-bulles », atteints d'une pathologie génétique grave, et privés de ce fait de tout système immunitaire. Au moment où les résultats sont publiés, les deux enfants ont développé une immunité tout à fait normale et ont pu quitter la

---

25 Le Washington Fax, quotidien consacré à la politique américaine en matière de santé, titrait ainsi : « In gene therapy trials, what is an « adverse event » ? When should it be reported to what agency or agencies with what information held private ? »

bulle confinée - où ils étaient obligés de vivre jusqu'alors - pour rejoindre leurs familles<sup>26</sup>.

Plusieurs fils narratifs sont à même de résumer cette histoire. La sociologie des « *expectations* »<sup>27</sup> décrirait ces phénomènes comme la construction, dans un premier temps, d'attentes particulièrement optimistes du fait des intérêts scientifiques et financiers en jeu. A ces attentes, elle opposerait ensuite la prise de conscience par les chercheurs et les firmes pharmaceutiques, de l'étendue et de la complexité des problèmes à résoudre en vue de produire des thérapies géniques efficaces. Dans leur ouvrage Altered fates, qui relève plus de l'investigation journalistique poussée que des sciences sociales, Lyon et Gorner opposent la naïveté et l'enthousiasme des pionniers de la thérapie génique aux désillusions qui font suite au passage de la théorie à la pratique<sup>28</sup>. Le type d'argument que je développerai ici se fonde plutôt sur l'articulation entre un programme, au sens où le philosophe Imre Lakatos définit ce terme<sup>29</sup> et une tentative de composition avec la récalcitrance du vivant<sup>30</sup>.

---

26 Cet essai, ainsi que ses développements récents – et tragiques-, sont abondamment décrits dans le chapitre 6 de cette thèse. Je ne m'y attarderais donc pas ici.

27 Sur ce terme, Brown N., Michael M., (2003), "A Sociology of Expectations : Retrospecting Prospects and Prospecting Retrospects", Technology Analysis and Strategic Management, 15 (1), 3-18.

28 Lyon J., Gorner P., (1996), Altered Fates, New York : Norton

29 C'est-à-dire comme un ensemble de postulats destinés à guider et à être mis à l'épreuve par l'expérimentation. Il s'agit notamment de mettre en scène la dimension performative de ces postulats quant au type d'expériences qui sont effectivement menées. Cf. notamment Lakatos I., (1970), " Falsification and the Methodology of Scientific Research Programs", in Lakatos I., Musgrave (éd.), Criticism ans the Growths of Knowledge, Cambridge : Cambridge Univeristy Press.

30 Ces deux termes sont repris des travaux d'Isabelle Stengers. Le concept de « récalcitrance » est défini comme la capacité des objets scientifiques à obliger les expérimentateurs, c'est-à-dire à les contraindre à prendre en compte leurs spécificités. La « composition » définit l'activité de chercheurs en tant qu'elle doit « faire avec » cette récalcitrance, c'est-à-dire non

---

pas la réduire ou l'exclure du champ des phénomènes pertinents, mais la prendre en considération dans la marche des expériences. Stengers I., Cosmopolitiques Tome 1, *op.cit.*

## Méthodes :

L'enjeu de cette thèse est de soumettre à l'analyse, à l'aide de quelques-uns des outils de sciences sociales, une pratique scientifique et thérapeutique en train de se faire à travers la description, la cartographie des agencements socio-techniques en laquelle elle consiste. Il ne s'agit donc pas d'un travail sur les représentations, fussent-elles celles des chercheurs ou du public, liées à l'objet « thérapies géniques » - ou plus largement à l'utilisation à des fins thérapeutiques des techniques issues du génie génétique. Ce travail ne vise pas non plus à déceler la manière dont le « social » (qu'il soit pensé en termes de « contexte »<sup>31</sup>, de « champ »<sup>32</sup>, ou comme la somme des interactions d'« individus rationnels »<sup>33</sup>) influe sur et in-forme les pratiques cliniques

---

31 Examiner la manière dont le « contexte » influence et façonne la pratique scientifique n'est pas tant l'objectif de ce travail que se pencher sur la manière dont les acteurs définissent (lors des entretiens mais aussi à travers leur pratique, qui ne manque pas d'être performative de ce point de vue) ce qui est au cœur de leur activité et ce qui en constitue le contexte, ce qui est important et ce qui ne l'est pas, ce qui fait problème, ce qui fait épreuve et ce qui n'a guère de portée. Ce point est plus particulièrement abordé dans le chapitre 5, qui traite de la manière dont la mise en œuvre d'un essai clinique participe de la re-définition de l'identité et des compétences du laboratoire de thérapie génique.

32 La manière dont la pratique des thérapies géniques s'insère dans un champ (c'est à dire un espace procédant d'une hiérarchisation des acteurs et des pratiques en fonction de l'accès à un ou plusieurs types de ressources clairement définies) plus vaste – celui par exemple des pratiques médicales innovantes -, ou participe de la création d'un champ particulier n'est pas au centre de la problématique de ce travail. Il ne s'agit pas ici de nier la concurrence ou le différentiel de puissance, de pouvoir existant entre les acteurs, mais plutôt de pointer les enjeux, les catégories et les types de mise en concurrence qui caractérisent ce que j'appellerai plus volontiers un « espace des thérapies géniques », et contribue à in-former les pratiques cliniques qui y ont cours. Ce point est plus abondamment développé dans le chapitre 1.

33 Ce travail ne porte pas en premier lieu sur l'analyse des opportunités et de la marge de manœuvre que le « système » viendrait offrir aux « acteurs » définis comme autant d'individus rationnels. La question de l'action est en effet ici principalement abordée à travers la notion d'actant, désignant sans *a priori* ontologique tout type d'entité qui agit, affecte et oblige et à travers celle d'agencement, qui désigne une association d'actants ordonnée, alignée.

et de laboratoire. Si l'approche qui est développée ici partage avec ces différents approches la perspective qui consiste à « ouvrir la boîte noire » de la pratique clinique des thérapies géniques, elle s'inspire avant tout des travaux habituellement désignés par le terme de « *Science and Technology Studies* » (ou STS), et plus particulièrement de ceux d'entre eux qui font usage des concepts et des méthodes de la « Théorie de l'acteur-réseau ». Dans cette perspective, l'ouverture de la « boîte noire » ne consiste pas en un travail de « dévoilement » du social aux moyens d'outils censés fonder l'objectivité du sociologue mais en une description, d'une mise en mots et en concepts de la manière dont les acteurs, à travers leurs discours et leurs pratiques, parviennent (ou pas) à faire exister les pratiques scientifiques et médicales qu'ils proposent, c'est à dire à constituer du social<sup>34</sup>.

Corollaire d'un tel postulat, le social que j'entends décrire ne pré-existe pas aux pratiques des chercheurs et des scientifiques : il n'est pas déjà là, déjà constitué, et donc pas en mesure de venir déterminer, au terme d'une relation univoque, les pratiques de ces derniers. L'inverse est tout aussi vrai : il ne s'agit pas non plus de poser une science déjà faite, une objectivité qui ne ferait l'objet d'aucune controverse, et de lui attribuer, au terme d'un déterminisme technologique malvenu, la capacité de contraindre la marche du social. C'est à la frontière de ces deux domaines, entre sciences et société, que se situent mes analyses, à l'endroit même où se négocient les démarcations entre faits objectifs d'un côté et phénomènes sociaux, intérêts de l'autre.

Le processus de négociation au fondement de cette recherche mènera donc le lecteur de la paillasse du laboratoire de thérapie génique aux

---

L'individu, dans l'acception littérale et méthodologique du terme (« ce qui est indivisible ») ne constitue donc pas *a priori* l'unité pertinente de l'analyse. De fait, l'action est bien souvent imputée dans ce travail à des collectifs complexes, des agencements associant humains et non-humains. Latour B., *L'espoir de Pandore...*, *op. cit.*

<sup>34</sup> Callon M., « la domestication... », *op. cit.* ; Latour B., Woolgar S., *La vie de laboratoire...*, *op. cit.*

essais cliniques. C'est à dire des éprouvettes et des modèles animaux aux patients, en passant par le droit, les chambres de soins confinées, la concurrence scientifique, le montage des dossiers d'autorisation des essais. Différents éléments méthodologiques seront mobilisés pour conduire le lecteur à travers ce parcours.

## **Innovation**

Les thérapies géniques consistent en la mise en œuvre de procédés thérapeutiques nouveaux, expérimentaux, c'est-à-dire non-stabilisés. Elles obligent de ce fait les acteurs à la description, à l'explicitation de leurs pratiques. Dès lors, le rôle du sociologue est moins l'imposition de son propre questionnement, pas plus que le recours à ses catégories propres comme explication en dernière instance, que de (re)tracer la gamme des interrogations, des questions et des catégories que mobilisent les « acteurs eux-mêmes »<sup>35</sup> lorsqu'ils agissent et rendent compte de leurs activités.

C'est en ce sens que l'analyse d'une situation d'innovation apparaît pertinente : elle implique en effet, pour rendre possible une forme d'activité encore non-routinisée, un travail de réflexivité de la part des acteurs. Ces derniers pointent et désignent les dimensions problématiques de leur activité, tentent de se procurer les ressources et de mettre en œuvre les collaborations nécessaires à son effectuation, font la distinction entre enjeux et contexte, entre spécificité de leurs pratiques et recours à des formes d'action, d'entités ou de ressources plus communes, déjà stabilisées. Cette importance conférée à la capacité de la réflexivité des acteurs appelle donc une sociologie « modeste », cherchant la mise en scène, en mots et en concepts de ce qui fait sens et importe aux acteurs.

---

<sup>35</sup> Selon l'expression consacrée par la sociologie pragmatique et la nouvelle anthropologie des sciences. Cf. Boltanski L., 1990, L'amour et la justice comme compétences. Trois essais de sociologie de l'action, Paris, Métailié ; Latour B., (1995 réed.), La science en action, *op. cit.*

## **Les essais cliniques : l'opérateur de description d'un organisation comme processus.**

Ensuite, ce travail a pour projet de décrire le laboratoire de thérapie génique comme une forme d'organisation, au sens où il permet la production de preuves et d'artefacts scientifiques et médicaux<sup>36</sup>. La pertinence de ce postulat a été soulignée par différents auteurs, qu'il s'agisse d'étudier le laboratoire comme une organisation<sup>37</sup>, ou, au contraire, une organisation productive comme une forme de laboratoire<sup>38</sup>. S'il ne s'agit pas de poser ici la stricte équivalence entre ces deux types d'entités, le parallèle est néanmoins utile car il fournit un format de description pertinent. La conception de l'organisation que je développe s'inspire ainsi directement des travaux de Michel Callon et de John Law<sup>39</sup> et vise à caractériser, à décrire un processus. L'analyse ne porte donc pas sur un état, une entité statique et descriptible en tant que telle, mais sur un mode d'ordonnement de la diversité des pratiques et du réel, en vue d'un objectif<sup>40</sup>.

Partant, le postulat qui consiste à étudier le laboratoire en train de travailler à la préparation d'un essai clinique s'avère un allié précieux. Il fournit en effet le point d'entrée, le descripteur permettant de rendre compte du laboratoire comme organisation en tant qu'il est « tendu

---

<sup>36</sup> Licoppe Ch., (1996), La formation de la pratique scientifique, Paris, La Découverte.

<sup>37</sup> Voir sur ce point : Law J. (2001), « Ordering and Obduracy », article publié par le Center for Science Studies de l'université de Lancaster, disponible à l'adresse suivante : <http://www.comp.lancs.ac.uk/sociology/soc068jl.html>

<sup>38</sup> Miller, P., O'Leary T, (1996), "The Factory as Laboratory", in Accounting and Science : Natural Inquiry and Commerical Reason, Power M. (ed.), London, Cambridge University Press : 120-150.

<sup>39</sup> Voir par exemple : Callon, M., Law, J., (1989), « La protohistoire d'un laboratoire : le difficile mariage de la science et de l'économie », Cahiers du Centre d'Études pour l'Emploi, 32 Law, J. « Ordering and Obduracy » ; *op. cit.*

<sup>40</sup> Law J. (1994), Organizing Modernity, Oxford, Blackwell.

vers » la réalisation d'un projet qui suppose un important travail d'alignement d'entités hétérogènes (des gènes, des patients, des lois, des locaux confinés, des autorisations...).

## Interface

Soumettre à l'étude le travail de préparation d'un essai clinique requiert par ailleurs d'aborder les interfaces existant entre le travail de laboratoire et les modalités de sa mise en clinique. C'est au travers de multiples collaborations, traductions, mises en format que se dessine la transformation d'une « chose expérimentale » (ce qui se passe dans les éprouvettes, dans les organismes des animaux de laboratoire) en un protocole clinique. Cette transformation passe par une saisie par le droit, qui régule la réalisation des essais de thérapie génique, une saisie par la méthodologie et les modalités d'organisation propres aux essais cliniques, une saisie par la clinique et les cliniciens, enfin, qui imposent quelques-unes de leurs exigences et envisagent les mérites comparés du protocole et des autres formes de traitement susceptibles d'être envisagées pour les patients ciblés.

De multiples oppositions traversent donc les thérapies géniques. Entre biologie et médecine, entre génétique et thérapeutique, entre laboratoire et clinique, entre expérimentation et soins : elles se situent à l'interface de différents univers, spécialités, disciplines ou champs, dont chacun participe de leur définition. Cette dimension tend à spécifier une grande partie des « nouvelles technologies médicales »<sup>41</sup>. Développements récents de la biologie et de la médecine s'entrecroisent et se répondent pour donner forme à des pratiques biomédicales<sup>42</sup>, à la croisée de la recherche de nouveaux moyens de soigner et de la mise en

---

<sup>41</sup> Webster A., Brown N., (2004), New Medical Technologies and Society: Reordering Life, Cambridge: Polity Press.

<sup>42</sup> Cambrosio A., Keating P., (2003), Biomedical Platforms: Realigning the Normal and the Pathological in Late Twentieth-century Medicine, Cambridge, MIT Press.

œuvre de nouvelles manières d'explorer, de définir, d'affecter et de formater les corps<sup>43</sup>. La frontière entre « l'art » médical et la « science » biologique se trouve sans cesse contestée, les allers-retours se multiplient, amenant tant les produits des laboratoires à redéfinir la manière de soigner que les modalités d'organisation, d'évaluation et de mise en œuvre des soins et des thérapeutiques à rejaillir sur et informer les pratiques de recherche<sup>44</sup>. Bien évidemment cette imbrication croissante n'est pas sans redéfinir -ou promettre, à terme, de redéfinir- quelques-uns des aspects les plus essentiels des pratiques de soins dans les sociétés occidentales<sup>45</sup>.

### **Gène et thérapeutique :**

Cette thèse ne consiste pas en un travail sur ce qu'est un gène, fut-il mené aux moyens des outils des sciences sociales<sup>46</sup>, mais vise plutôt à interroger le gène construit par les thérapies géniques. Face aux

---

43 Ce point n'est bien sûr pas sans rappeler le travail de Michel Foucault sur la « naissance de la clinique », qui montre comment la définition du soin et les modalités de sa mise en œuvre (notamment en termes de classifications des pathologies et de sériations des types de malades) sont intimement liées : Foucault M., (1972), Naissance de la clinique, Presses Universitaires de France, Paris.

44 Cet aller-retour est particulièrement bien illustré dans : Cambrosio, A. Keating P., (2001). "From Screening to Clinical Research : the Cure of Leukemia and the early Development of the Cooperative Oncology Groups 1955-1966.", Bull. Hist. Med., 2002, 76: 299–334.

45 Voir notamment sur ce point : Webster A., Brown N., (2004), *op. cit.*. « Molécularisation » et « génétisation » des phénomènes pathologiques constituent deux des points centraux de cette redéfinition. Voir notamment Gaudillière, J.-P. (1998), "The Molecularization of the Cancer Etiology in the Postwar United States : Instruments, Politics and Management." in Molecularizing Biology and Medicine : New Practices and Alliances, 1910's - 1970's, Chadarevian S., Kamminga H. (ed.), Amsterdam, Harwood Academic Publishers: 139-170 ainsi que Kay L. (1999) "In the Beginning Was the Word?: The Genetic Code and the Book of Life." in The Science Studies Reader, ed. Mario Biagioli, New York: Routledge 224-233.

46 Une telle entreprise ne manquerait certainement pas d'intérêt, mais elle a déjà été largement réalisée. Cf. le magnifique ouvrage d'E. Fox-Keller : Keller, E. F. (2000), The Century of the Gene, Cambridge, Harvard University Press.

inquiétudes manifestes de certaines franges de la société et des sciences sociales quant à la montée du déterminisme génétique, ils s'agit de penser la manière dont la mise en thérapeutique du gène, sa construction en tant qu'entité qui soigne contribue à redessiner le paysage de la génétique, de la biologie et de la clinique modernes. Par bien des aspects, les thérapies géniques représentent un désaveu du déterminisme génétique dans sa vision la plus simpliste. Quinze années d'essais cliniques semblent avoir été autant d'occasions de constater, de se heurter à la complexité des mécanismes biologiques impliqués dans le transfert, l'expression et l'effet thérapeutique d'un gène.

Une version plus positive de ce constat serait de dire : les thérapies géniques ont battu en brèche le déterminisme génétique à la fois en mettant en scène la « récalcitrance » du vivant et en formulant, parfois avec succès, de nouvelles manières de faire agir un gène. Ce dernier point est crucial. Il permet tout d'abord de montrer qu'un gène n'est pas tant un déterminant « tout puissant », un dernier ressort de la vie, qu'une entité au centre de complexes interactions, aux prises avec de nombreuses autres entités qui vont la faire agir. Ensuite, argument central dans une thèse de sciences sociales, partant de la formulation de nouvelles manières de faire agir un gène, le chercheur se voit directement confronté à un phénomène social : une invention en marche, une science en train de se faire, une tentative menée par des collectifs, des individus et des institutions.

## Terrains et données :

Ajuster ma recherche au caractère complexe et protéiforme des dispositifs de thérapie génique supposait la collecte d'un corpus de matériaux hétérogènes. Le principal est une ethnographie de laboratoire, réalisée dans le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires de l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Le choix de ce site a été guidé par différentes considérations. La contingence tout d'abord, dont il est rare qu'elle ne tienne aucune place dans l'entrée d'un sociologue dans un terrain aussi spécifique et difficile d'accès qu'un laboratoire de thérapie génique. Le hasard des rencontres m'a conduit dans un premier temps à faire la connaissance de David Klatzmann, le directeur de cette unité, puis ensuite à lui soumettre mon projet de recherche et mon désir d'effectuer un travail de terrain au sein de son laboratoire.

Ce souhait s'appuyait sur le constat suivant : le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires qu'il dirige constitue l'un des rares sites français où sont développés l'ensemble de types de recherches caractéristiques des thérapies géniques. Depuis les travaux fondamentaux portant sur la mise au point de systèmes innovants de transfert de gènes, l'étude pré-clinique des protocoles de thérapie génique, et finalement la réalisation de protocoles cliniques : toutes les phases et les éléments constitutifs d'une thérapie génique se trouvaient représentés en un lieu unique. Cet aspect constituait un atout non négligeable dans la perspective de la mise en oeuvre d'un dispositif d'enquête visant à retracer le parcours d'un protocole clinique de thérapie génique depuis les premiers travaux expérimentaux visant à établir sa faisabilité et sa pertinence, la mise au point des outils (dispositifs socio-techniques, entités biologiques taillées « sur-mesure ») nécessaires à sa mise en oeuvre et finalement la réalisation de ces derniers, en collaboration étroite avec des cliniciens et avec les

autorités (dont l’Afssaps<sup>47</sup>) qui, en France, sont en charge de l’autorisation de tels essais.

Le libreaccès à l’ensemble des chercheurs, des activités et des documents du laboratoire que m’a concédé David Klatzmann s’est révélé un atout précieux dans la conduite de ce travail. Autorisé à suivre aussi bien la réalisation des expériences menées au jour le jour sur le site, qu’à visiter les locaux du laboratoire confiné que l’unité s’apprêtait à inaugurer, autorisé à assister aux réunions comme à consulter les dossiers d’essais cliniques, je me trouvais en situation de collecter, sur un site unique, et grâce à l’entremise d’un certain nombre d’interlocuteurs, d’informateurs privilégiés<sup>48</sup>, à l’ensemble des observations et des documents susceptibles de venir alimenter un travail ethnographique. Bien sûr, je n’ai pas tout vu de ce qui se déroulait dans ce laboratoire, et mon étude rapporte principalement les travaux portant sur le cancer et la « maladie du greffon contre l’hôte » qui étaient menés en son sein. Si rendre compte de la cohabitation au sein d’une même unité de chercheurs travaillant sur des problématiques et des thèmes très variés aurait pu faire l’objet d’un long travail documenté, mon objectif est plutôt ici de suivre la manière dont s’articulaient certains de ces travaux en vue de la réalisation d’essais cliniques.

---

<sup>47</sup> Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

<sup>48</sup> Ce terme est bien sûr emprunté au travail classique de Whyte : Whyte W.F., (1995), Street corner society. La structure sociale d'un quartier italo-américain, Editions La Découverte, Paris. Il serait toutefois exagéré de décrire mon passage dans le laboratoire comme une observation participante : je n’ai jamais été amené à effectuer moi-même des expériences, ni même à en suggérer. Le laboratoire où j’ai effectué ce travail de terrain se caractérisait par une densité importante de population en son sein, et la rareté des espaces disponibles. Difficile, dans ces conditions, de confier à quelqu’un comme moi, ignorant *a priori* des modalités concrètes de la conduite d’une expérience, une telle responsabilité. J’ai néanmoins participé à quelques reprises à des manipulations ne requérant pas une grande habileté manuelle, aidant par exemple certains chercheurs à mesurer des tumeurs sur des souris, à procéder à la mise en écriture de ces mesures, ou contribuant, de par mon modeste avis, à interpréter certains graphiques issus du dispositif de cytométrie en flux.

Néanmoins l'argument que je souhaite développer au sein de cette thèse ne porte pas sur les pratiques au sein d'un unique laboratoire, et ambitionne de formuler un argument d'une portée plus large, de saisir la spécificité des pratiques cliniques en thérapie génique de manière plus globale. Plusieurs autres éléments, plusieurs autres types de données sont donc venus alimenter ma recherche parallèlement aux observations effectuées dans le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires.

Ainsi, dans un premier temps, et dans l'objectif de disposer d'une image « macro », éventuellement exhaustive de ces pratiques, j'ai procédé, sur la base de plusieurs sources, à la compilation d'une base de données recensant l'ensemble des essais cliniques de thérapie génique réalisés depuis la « naissance à la clinique » de cette technique thérapeutique en 1990, jusqu'en 2001. L'objectif de cette partie de mon travail était à la fois de caractériser l'état des recherches, leurs principales cibles (en termes de pathologies étudiées notamment), leurs éventuelles particularités en termes méthodologiques (vis à vis notamment de formes d'essais thérapeutiques plus classiques). La constitution de cette base, et les principales conclusions qu'elle m'a permis de poser sont détaillées dans le premier chapitre de cette thèse.

Ensuite, il semblait peu approprié de traiter seulement du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires comme d'un « cas », susceptible de représenter, d'une manière ou d'une autre, les tendances plus générales à l'œuvre dans la pratique des thérapies géniques, j'ai donc souhaité lier les activités et les travaux qui y étaient conduits avec quelques-uns des principaux éléments les informant : publications des autres équipes, lois et règlements à l'œuvre et venant contraindre et mettre en forme la pratique des essais cliniques...

Pour ce faire, j'ai procédé de deux façons : tout d'abord à travers l'examen de publications portant sur des thèmes ou des pratiques abordées au sein du laboratoire. Sur la base des questions et des problématiques suggérées par mon enquête ethnographique, je me suis donc plongé dans un nombre conséquent d'articles spécialisés portant sur les thérapies géniques, leurs enjeux, leurs méthodes, et l'état des connaissances et des travaux en la matière. Face à l'immense masse des publications existantes sur le thème, cette partie de mon travail n'a bien entendu pas vocation à l'exhaustivité : l'essentiel était pour moi de mobiliser les travaux, les publications citées par les acteurs. J'ai eu, dans cette optique, très largement recours aux bases bibliographiques informatisées qui sont aujourd'hui disponibles et qui répertorient, grâce à des systèmes fondés sur des mots clés et/ou des occurrences de citation, les articles portant sur des thèmes communs. Cette partie de mon travail a nécessité de consulter un grand nombre de publications, dont certaines n'étaient pas facilement accessibles. De ce point de vue, l'opportunité qui m'a été donnée de séjourner pendant deux mois à l'université de Berkeley, et de profiter tant de la formidable bibliothèque qu'abrite ce lieu que de l'expérience du site de quelques-uns des membres du laboratoire d'anthropologie médicale dirigé par Paul Rabinow<sup>49</sup>, s'est avérée un atout majeur.

L'enjeu n'était pas tant, dans cette tentative d'explorer les références qui in-formaient les travaux menés dans le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière, de dessiner un « contexte », que de suivre et de mettre en scène les préoccupations et les connaissances que mentionnaient, réunion après réunion, expérience après expérience, les chercheurs dont je partageais un peu du quotidien. Les résultats de ces explorations bibliographiques suivent et alimentent donc cette thèse tout au long de sa progression. J'ai choisi de ne pas les exposer d'un bloc, de ne pas en tracer les grands traits sans référence à un type de préoccupation

---

49 Je tiens à ce propos à remercier tout particulièrement Duana Fullwiley.

précis. J'ai préféré les exposer à proximité de, et en résonance avec les données ethnographiques dont je disposais, afin de souligner notamment leur « localité » et la manière dont elles sont mobilisées non en tant que paradigme ou théorie venant guider ou déterminer le contenu des expériences, mais comme autant d'éléments participant à la confirmation ou l'infirmité d'une assertion, de la description d'un phénomène dans le cadre d'une démonstration.

J'ai adopté une perspective comparable dans le cadre de l'analyse que j'effectue des principales caractéristiques du régime français d'évaluation et d'autorisation des essais cliniques de thérapie génique. Souhaitant souligner l'importance de ce régime et de la manière dont il contribue à mettre en forme non seulement les pratiques cliniques mais aussi l'ensemble des travaux pré-cliniques qui vont permettre de les justifier, j'ai effectué une recension de l'ensemble des textes et des institutions qui participent de la « saisie par le droit » français et européen de la pratique clinique des thérapies géniques. J'ai ensuite examiné la manière dont les chercheurs du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires constituaient et soumettaient un dossier d'essai clinique à ces instances, et tentaient de répondre, à travers la mise en place de différentes alliances et dispositifs socio-techniques, aux exigences qu'elles posaient.

Les données mobilisées dans cette optique sont de deux types. Il s'agit tout d'abord de rendre compte de l'historique et des formes de la « mise en droit » des protocoles thérapeutiques fondés sur la modification du génome de cellules humaines à travers les différents textes, lois et décrets qui ont émaillé, au cours des vingt dernières années, la naissance du corpus législatif portant sur cet objet (corpus qui est à la fois spécifique aux thérapies géniques et fondé sur le recours à des textes déjà existants : ceux sur les essais cliniques et leur éthique, le statut et la définition d'un médicament, sur les organismes génétiquement modifiés aussi). Ensuite ce travail mobilise des données portant sur un essai clinique précis : l'essai ILD-TK1, soumis en 2001

par les chercheurs de biologie et thérapeutique des pathologies immunitaires aux autorités compétentes. Les données portent ici sur l'ensemble des entités et des alliances que les investigateurs ont dû enrôler pour faire exister cet essai, depuis le recrutement des patients jusqu'à la création d'un « centre intégré de thérapie génique » confiné, nécessaire à la réalisation du protocole dans les conditions d'hygiène et de sécurité requises par la loi.

Enfin, j'aborde dans le dernier chapitre de cette thèse la question de la « mise en société » d'un protocole de thérapie génique à travers l'exemple de l'essai sur les « enfants-bulles » mené par l'équipe du professeur Fischer à l'hôpital Necker. Les données mobilisées ici concernent à la fois le déroulement clinique du protocole et les réactions institutionnelles et médiatiques qu'il a suscité.

## Annonce du plan :

### **Première partie :**

La première partie de cette thèse a pour ambition de cerner quelques-uns des éléments constitutifs de la pratique des thérapies géniques. Il s'agit de soumettre à l'analyse « ce en quoi consiste la tentative de créer une thérapeutique fondée sur le transfert de gènes », en recensant les principaux actants qui participent de cette tentative, et la manière dont les acteurs les articulent. Pour ce faire sont successivement mobilisées des données « macro » et des données ethnographiques.

#### *Chapitre 1 :*

Cette thèse s'ouvre par un chapitre introductif à la question de la pratique clinique des thérapies géniques. Sur la base notamment de l'exploitation d'une base de données recensant plus de six-cents essais réalisés en 1990 et 2001, j'y décris « l'espace des thérapies géniques cliniques » à travers les principales configurations d'actants qui sont mobilisées lors des essais. Ce chapitre explore ainsi tour à tour les types de pathologies combattues au moyen des thérapies géniques, les phases des essais réalisés, puis met en oeuvre un certain nombre de descripteurs plus spécifiques. Ainsi la notion de « stratégie thérapeutique », qui désigne la manière de faire agir un gène dans un objectif thérapeutique, est mobilisée et largement développée autour de l'exemple des thérapies géniques du cancer. Recourir à ces descripteurs locaux permet en outre de faire le point sur les modalités de concurrence, de collaboration et d'interdépendance entre les acteurs dans l'espace des thérapies géniques.

## *Chapitre 2 :*

Ce chapitre ouvre la partie ethnographique de cette thèse. Les données recueillies dans le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires de l'hôpital Pitié-Salpêtrière permettent de soumettre à l'analyse la manière dont les acteurs articulent, en situation, les entités qui ont été décrites en se fondant sur des données « macro » dans le chapitre 1. Pour ce faire, ce chapitre explicite et analyse les principales formes de métrologie déployées dans le laboratoire de thérapie génique. La notion de « marqueur » soumet à l'analyse la manière dont les acteurs mesurent et rendent compte des différences que créent les expériences, les protocoles qu'ils mettent en place, et permet d'aborder le type de démonstration qu'ils développent sur la base des données ainsi collectées.

## *Chapitre 3 :*

Ce troisième chapitre a pour objet la question de la modélisation. Sur la base de données portant sur le recours à et la fabrication de modèles animaux dans le laboratoire de thérapie génique, il met en scène la manière dont les chercheurs, dans l'objectif de préparer des essais cliniques, mettent en équivalence les modèles expérimentaux disponibles dans le laboratoire et les cas cliniques anticipés. Ce sont deux questions qui sont simultanément soulevées dans ce chapitre : la première porte sur la caractérisation des dispositifs fondés sur des « animaux de laboratoire » qui sont au centre de l'expérimentation en thérapie génique et le type de démonstrations qu'ils permettent de mettre en œuvre ; la seconde sur l'imbrication, l'« entre-capture » qui existe entre les modèles mobilisés par les chercheurs et les essais cliniques réalisés.

## **Seconde partie :**

La seconde partie de cette thèse a pour objet la « mise en clinique » des thérapies géniques, et les différents dispositifs qui en participent. De « choses expérimentales » confinées dans le laboratoire, les thérapies géniques sont devenues objets d'expérimentations cliniques. Différents aspects de ce processus sont décrits. Tout d'abord je montre comment les protocoles thérapeutiques recourant au transfert de gènes ont été « saisis par le droit ». J'analyse ensuite la manière dont la pratique clinique conduit à re-configurer le laboratoire de thérapie génique pour enfin me pencher, à travers l'exemple d'un essai clinique largement médiatisé, sur quelques-unes des spécificités de la « mise en société » des protocoles de thérapie génique.

### *Chapitre 4 :*

La deuxième partie de cette thèse s'ouvre sur une analyse de la manière dont l'éthique et le droit ont contribué à définir et à formater la pratique clinique des thérapies géniques. Ce chapitre met en scène la « double qualification » qui porte sur les produits de thérapies géniques - à la fois OGM et médicaments - et le régime d'encadrement et d'évaluation particulier auxquels ils sont soumis. Trois notions sont mobilisées pour décrire les ressorts de ce régime : confinement, certification et opportunité clinique.

### *Chapitre 5 :*

Ce cinquième chapitre met en scène les chercheurs du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires aux prises avec le régime d'autorisation des essais décrits dans le chapitre 4. Il expose les formes d'alliance que ces chercheurs ont à mettre en œuvre pour

faire exister l'essai qu'ils comptent mener, ainsi que la manière dont la conduite d'un tel projet participe d'une reconfiguration, d'une « extension » du laboratoire de thérapie génique.

### *Chapitre 6 :*

Enfin, le chapitre 6 soumet à l'analyse - à travers l'exemple de l'essai DICS-X mené par une équipe de l'hôpital Necker en vue de soigner des « enfants-bulles » - la manière dont la pratique clinique des thérapies géniques participe d'une démarche à la fois expérimentale, risquée et publique. En suivant la façon dont des « événements indésirables » ont remis en cause le succès premier de cet essai, il pointe quelques-unes des différences qui existent entre des pratiques telles que les thérapies géniques et des formes d'essais cliniques plus classiques. L'accent est notamment mis sur la nature hybride des informations concernant ce type de protocoles : elles relèvent à la fois d'une démarche scientifique, d'une exigence de transparence, et de la prise en compte de préoccupations éthiques.

**Partie A :**  
**Prolifération des entités :**  
**les thérapies géniques face à la**  
**complexité du vivant.**

## Introduction : Que se passe-t-il dans un laboratoire de thérapie génique ?

Cette première partie a pour objectif de décrire le laboratoire de thérapie génique, en tant qu'il participe de la mise en œuvre de protocoles cliniques. Il s'agit de soumettre à l'analyse non les représentations sociales de cette « science », « discipline » ou « forme de thérapeutique » que sont les thérapies géniques, mais la manière dont elles se pratiquent au quotidien, dans des laboratoires, des éprouvettes, sur des paillasse et à travers des articles.

L'analyse porte donc sur une forme d'action, qui consiste à tenter de soigner des patients, des êtres humains malades grâce à la modification du génome de certaines de leurs cellules. Pour ce faire, ce ne sont pas tant des individus, des institutions ou des structures et des phénomènes sociaux que j'entends décrire, mais des actants, et des configurations d'actants. Par actant, je désigne, dans la lignée de Bruno Latour, tout acteur, humain ou non-humain, à la nature *a priori* controversée, qui va se trouver défini « à partir de la façon dont il se comporte – ses performances – lorsqu'il est soumis à des épreuves »<sup>50</sup>

Dans le cas développé ici, ces épreuves sont de deux principaux types : il peut s'agir d'expériences conduites dans le laboratoire, ou d'essais cliniques. C'est donc un détour par les entités biologiques, les chercheurs, les équipements et les animaux qui peuplent les laboratoires que propose cette analyse, en s'appuyant sur le point suivant : « l'action n'est pas simplement une propriété des humains, *mais une propriété d'une association d'actants* »<sup>51</sup>.

---

<sup>50</sup> Latour B., (2001), L'espoir de Pandore. Pour une version réaliste de l'activité scientifique (traduit par Didier Gille), La Découverte, Paris.

<sup>51</sup> Latour B., (2001), *op. cit.*

Ce qu'il s'agit de décrire, c'est donc un ensemble d'associations, telles que mises en place par les « acteurs eux-mêmes », en vue de la production des connaissances et des outils nécessaires à la mise en œuvre d'une forme de thérapeutique innovante. C'est ce que H.J. Rheinberger nomme une « machine raisonnante »<sup>52</sup>, un corps ou un ensemble dynamique de connaissances et de pratiques qui caractérise un type d'activités scientifiques donné :

« le corps dynamique de la connaissance, le réseau de pratiques structuré par les laboratoires, les instruments et les arrangements expérimentaux, est une machine raisonnante en tant que telle. »<sup>53</sup>

Ce n'est donc pas une forme de cognition, de production individuelle du savoir, logée dans l'esprit des chercheurs que je vais tenter de décrire, mais le produit d'un agencement socio-technique distribué<sup>54</sup>.

Pour ce faire, cette première partie articule trois chapitres. Il s'agit tout d'abord de dresser la liste des principaux actants qui participent de l'expérimentation clinique en thérapie génique. En recourant à des données « macrosociologiques » portant sur les essais cliniques de thérapie génique, l'analyse se penche sur la manière dont se définit un

---

<sup>52</sup> Reprenant une terminologie qui n'est pas sans rappeler celle que Gilles Deleuze développe dans son ouvrage *Mille Plateaux* : Deleuze G., Guattari F., (1980), Mille plateaux, Paris, éd. de Minuit.

<sup>53</sup> « The dynamic body of knowledge, the network of practices structured by laboratories, instruments and experimental arrangements, is a reasoning machinery in its own right. » : Rheinberger H.J., (1997), Toward a History of Epistemic Things: Synthesizing Proteins in the Test Tube, Stanford University Press, Stanford, California.

<sup>54</sup> Les travaux sur la cognition distribuée analyse la manière dont l'action collective et coordonnée est le fruit non pas des efforts conjugués d'individus isolés (et donc se transmettant des informations, au sens le plus désincarné du terme), mais de ceux d'agencements distribués regroupant actants humains et non-humains, chacun capable de performances distinctes et complémentaires. Cf. notamment Rogers Y., Ellis J., (1994), "Distributed Cognition", Journal of Information Technology, 9: 119-128, et Hutchins E., (1995), Cognition in the Wild, MIT Press.

espace de références et de pratiques singulier, spécifique aux tentatives réalisées depuis près de quinze ans de soigner des malades au moyen de la modification de certains de leurs gènes. L'objectif est de recenser les principales configurations d'actants qui peuplent cet espace et de pointer les plus stables d'entre elles, c'est-à-dire de décrire la manière dont les acteurs articulent des maladies, des gènes, des techniques de transfert de gènes, des stratégies thérapeutiques, des dispositifs méthodologiques pour donner forme à un type spécifique de pratiques cliniques. L'un des principaux points que ce chapitre permet de soulever, c'est que les essais de thérapie génique, du fait de leurs enjeux, des méthodes qui les fondent et des questionnements scientifiques qui les justifient, diffèrent par bien des aspects des essais thérapeutiques menés sur des formes de médicament plus conventionnelles. Il ne s'agit pas seulement de tester la sécurité d'un médicament et sa capacité à soigner mais bel et bien de procéder, dans un objectif tant scientifique que thérapeutique, à une forme d'expérimentation sur l'homme en lien étroit avec les préoccupations qui animent les chercheurs dans le laboratoire<sup>55</sup>. Ce qui permet de décrire ces essais, c'est plus la construction de liens entre les entités utilisées que leurs effets thérapeutiques.

Et c'est donc dans un laboratoire de thérapie génique que les chapitres deux et trois vont mener le lecteur. Une fois établies les spécificités des recherches cliniques en thérapie génique et le foisonnement d'entités, de variables et d'enjeux auxquels elles ont à faire face, l'analyse prend le parti de se focaliser sur les travaux réalisés au sein de l'un des principaux laboratoires parisiens travaillant sur les thérapies géniques. L'objectif est de décrire, de manière située, la façon dont les acteurs

---

<sup>55</sup> Alberto Cambrosio et Peter Keating développent un argument comparable dans l'article suivant : Keating P., Cambrosio A., (2002), "From Screening to Clinical Research: The Cure of Leukemia and the Early Development of the Cooperative Oncology Groups, 1955–1966.", *Bull. Hist. Med.*, 76: 299–334.

mobilisent et agencent les entités constitutives des thérapies géniques. Là encore, ce sont autant d'associations d'actants qu'il s'agit de décrire : l'objectif n'est pas de réduire ce qui se passe dans le laboratoire de thérapie génique, de le décrire comme le résultat de l'action de forces supérieures ou transcendantes. Il ne s'agit pas de remplacer la science du laboratoire par le social du sociologue, mais de montrer comment cette science produit des associations d'actants, et donc, de fait, du social<sup>56</sup> : des dispositifs de démonstration, de construction de la preuve, des méthodes de mise en équivalence et d'incorporation<sup>57</sup> dans le laboratoire des phénomènes et des caractéristiques des corps et des pathologies que les chercheurs entendent soigner, des collaborations, des pratiques cliniques inédites.

Pour décrire ce laboratoire, deux entrées, deux problématiques sont successivement mobilisées. Le chapitre 2 porte sur la question de la mesure, de la mise en place par les praticiens des thérapies géniques de marqueurs visant à rendre compte de, à évaluer les effets des protocoles qu'ils mettent en place. Il prend appui sur deux types de matériaux : des comptes-rendus ethnographiques d'expériences et de réunions auxquelles j'ai assisté au sein du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, ainsi que des articles publiés par les chercheurs de ce laboratoire suite à la réalisation d'essais cliniques. Ce sont donc les dispositifs d'inscription que les acteurs mobilisent pour rendre compte des expériences et des différences que ces expériences produisent qui sont au centre de ce chapitre. Il s'agit non seulement de recenser les traces, les données qu'ils produisent et collectent mais aussi d'envisager la manière dont

---

<sup>56</sup> Sur ce point, voir Latour B., (publication prévue en 2005), Reassembling the Social : an Introduction to Actor-Network-Theory (ANT), Oxford University Press.

<sup>57</sup> Le terme est ici à prendre dans son sens le plus fort, puisque quelques-uns des animaux qui peuplent le laboratoire ont été « construits » et modifiés pour et par la recherche.

ces dernières circulent, sont mises en scène dans le cadre de pratiques de démonstration, de production de la preuve scientifique.

Enfin, le troisième chapitre a pour objet la modélisation : l'analyse porte ici sur la manière dont le « grand monde » de la clinique, des patients malades et en souffrance est réduit et reproduit dans le laboratoire<sup>58</sup>. La question de la modélisation animale constitue une donnée cruciale des formes modernes de recherche en biomédecine ; ce chapitre essaie d'en démêler quelques-uns des aspects, et d'illustrer le rôle des animaux de laboratoire dans le cadre d'une recherche à objectif thérapeutique, destinée à soigner des humains. Il porte sur la manière dont est négociée la liste des entités pertinentes<sup>59</sup>, la liste de ce qu'il faut prendre en compte dans la perspective de soigner des humains au moyen de transferts de gènes ainsi que sur la façon dont ces entités sont agencées et questionnées dans le laboratoire<sup>60</sup>.

Ces trois chapitres vont permettre de poser l'un des arguments centraux de cette thèse. Que l'on considère, à un niveau macro, l'ensemble des pratiques cliniques en thérapie génique, qu'il s'agisse – dans le laboratoire - de mesurer ou de modéliser, force est de constater que la liste des entités pertinentes pour le travail et les objectifs des chercheurs ne sont jamais définis par avance, jamais clos par une expérience unique qui viendrait mettre un terme aux controverses. Les chercheurs se heurtent sans cesse à la « récalcitrance »<sup>61</sup> du vivant, à sa capacité à échapper à la réduction. La pertinence des mesures et des modèles est sans cesse mise en débat, soupesée, évaluée et ré-évaluée à l'aune de telle nouvelle expérience, de tel nouveau résultat. Aux

---

<sup>58</sup> Callon M., Lascoumes P., Barthe Y., (2001), *Agir dans un monde incertain. Essai sur la démocratie technique*, Paris, Seuil.

<sup>59</sup> Sur ce point, cf. notamment Stengers I., (1997), *Cosmopolitiques - Tome 6. La vie et l'artifice : visages de l'émergence*, La Découverte / Les empêcheurs de penser en rond.

<sup>60</sup> Cette partie de l'argument s'appuie notamment sur Rheinberger H.J., (1997), *op. cit.*

<sup>61</sup> Stengers I., (1997), *op. cit.*

éléments de génétique qui fondent les protocoles de thérapie génique viennent se mêler considérations physiologiques, immunologiques, cliniques... Et il ne s'agit pas là de parasites extérieurs au protocole, de perturbations qui viendraient mettre en péril ses éléments centraux, mais bel et bien de phénomènes et d'interactions biologiques qui seuls rendent possibles la réalisation et l'éventuel succès des protocoles. On est bien loin de tout déterminisme génétique, de tout cheminement rectiligne depuis un gène censé soigner jusqu'à la thérapeutique proprement dite.



## **Chapitre I**

### **Les essais clinique de thérapie génique : enjeux et méthodes de l'expérimentation.**

## 1.1 - Introduction

Il s'agit ici d'aborder la manière dont les nombreux essais de thérapie génique réalisés dans différents pays du monde participent de la création d'un espace de références, de pratiques et de compétitions scientifiques au sein duquel laboratoires et investigateurs<sup>62</sup> positionnent leurs propres travaux, leurs propres tentatives. Ce chapitre a pour ambition de procéder à la caractérisation, à la cartographie d'un tel espace. Son objectif est double. A travers le recours à une méthode de « traitement des grands nombres »<sup>63</sup>, il s'agit tout d'abord de fournir une vue d'ensemble de la pratique clinique en thérapie génique – quels types d'essais sont réalisés ? sur quelles pathologies ? au moyen de quels outils ? Ensuite, en pointant quelques-unes des spécificités de ces protocoles, il faudra en cerner les principaux enjeux, et notamment la manière dont les essais cliniques de thérapie génique se différencient de formes d'essais plus classiques. Cela conduira à distinguer, à propos des investigateurs des thérapies géniques cliniques, plusieurs types de stratégies de recherche, c'est-à-dire plusieurs manières de problématiser

---

<sup>62</sup> Les notions d'investigateur et de promoteur sont au centre de la division des tâches qui préside à l'organisation de tout essai clinique. « L'investigateur est la personne qui dirige et surveille la réalisation d'une recherche biomédicale. Il doit s'agir d'un médecin, titulaire du diplôme d'état en médecine et régulièrement autorisé à exercer en France. Il doit en outre justifier d'une formation et d'une expérience appropriées. ». « Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative et la responsabilité de la recherche, même s'il n'en assure pas toujours la paternité intellectuelle. Le promoteur peut être un industriel, un hôpital, un autre organisme public (INSERM, ANRS ...) ou privé (association Loi 1901, etc.) ou une personne physique ou morale. » (extraits de Le Guide Pratique de l'investigateur - Chu de Rouen - Hôpitaux de Rouen, <http://www.chu-rouen.fr/drrc/guide.htm>). La notion d'investigateur sera mobilisée, au long de ce texte, de façon un peu plus littérale afin de désigner les chercheurs et cliniciens en charge des expériences pré-cliniques et de la mise en œuvre des essais.

<sup>63</sup> Le terme est repris de Callon M., (2001). "Les méthodes d'analyse des grands nombres peuvent-elles contribuer à l'enrichissement de la sociologie du travail ?", Sociologie du travail : quarante ans après, Editions scientifiques et médicales Elsevier.

l'expérimentation clinique et les résultats qu'elle est susceptible d'amener, et de l'articuler avec les pratiques, les recherches menées en laboratoire.

### 1.1.1 - L'essai clinique comme « assemblage »

« La thérapie génique est une affaire compliquée. Elle demande d'insérer le bon gène dans les bonnes cellules, et de l'exprimer au bon moment. L'expression du gène devrait être aussi persistante que possible ; idéalement, elle devrait durer toute la vie du patient dans le cas des maladies génétiques. L'expression du gène ainsi inséré doit être strictement contrôlée afin de garder le niveau de production dans une fourchette thérapeutique. La toxicité liée à l'expression du transgène et du vecteur utilisé – ainsi que les réponses immunitaires qui en découlent - doivent présenter un niveau de risque « acceptable ». Tout cela représente une tâche gigantesque, et chacun de ces problèmes doit être résolu de manière spécifique pour chaque maladie.

(...)

Depuis plus de vingt ans, les chercheurs ont élaboré différentes stratégies pour délivrer des gènes thérapeutiques. Cela a conduit à la production de différents vecteurs, de différents promoteurs et de nombreux protocoles de transfert de gènes. Quoi qu'il en soit, malgré toutes les techniques disponibles, les complications décrites ici rendent difficile pour les scientifiques - cliniciens d'assembler la bonne thérapie pour chaque maladie en se fondant sur cette série d'outils. »<sup>64</sup>

---

<sup>64</sup> Fischer A., (2000), "Cautious Advance : Gene Therapy is more Complex than Expected." EMBO Reports, 1(41). Le texte original est en anglais : « Gene therapy is a complicated matter. It requires inserting the right gene into the right cells and starting gene expression at the right time. Gene expression should be as persistent as possible, ideally lifelong in the treatment of inherited diseases. Expression of the inserted gene has to be tightly controlled to keep the level of the gene product within a therapeutic window. The toxicity related to transgenic expression, the vectors used and immune responses must be kept below a level of "acceptable risk". Altogether, this a formidable task, and all of these problems have to be solved specifically for each disease (...) For more than twenty years now, researchers have elaborated on various possible strategies to deliver therapeutic genes. This has generated a set of distinct vectors, different promoters and a number of transduction protocols. However, while all these techniques are available, the complexities mentioned above make it difficult for

A travers cette longue citation, Alain Fischer, clinicien français, spécialiste des pathologies génétiques du système immunitaire, expose quelques-unes des difficultés qui font le quotidien des chercheurs en thérapie génique : trouver le bon gène, le bon vecteur, les bonnes cellules cibles, parvenir à un bon niveau d'expression de ce gène, et ce, pour chaque maladie. Se pencher sur la question du statut et du rôle de ces essais cliniques, c'est donc d'abord prendre la mesure de ces difficultés, et aller jeter un coup d'œil dans cette boîte à outils, voir quels sont les éléments à disposition des chercheurs pour « assembler la bonne thérapie ». C'est aussi se poser la question de la manière dont les chercheurs mobilisent et informent ces outils, en testent les performances et les limites, dans le cadre d'un espace de recherches scientifiques où les tentatives des différents investigateurs, des différents laboratoires se répondent, se différencient, se ressemblent parfois.

C'est cet espace que ce chapitre entend caractériser, et ce, de deux manières. Tout d'abord en ce qu'il participe de l'actualisation d'un certain nombre de spécificités : les essais cliniques de thérapie génique diffèrent, sur un certain nombre de points de formes d'essais cliniques plus « classiques », portant sur des entités thérapeutiques telles que par exemple des molécules. Ensuite, il s'agit de caractériser la manière dont cet espace est organisé, c'est-à-dire la manière dont les pratiques des différents acteurs qui y évoluent participent de stratégies d'imitation<sup>65</sup>,

---

the clinical scientists to assemble the right therapy for a specific disease from this set of tools.”.

<sup>65</sup> Sur la notion d'imitation, cf. Tarde G., (1999), *Monadologie et sociologie*, Paris, Institut Synthélabo. Pour une tentative de constituer Gabriel Tarde en ancêtre des *Science and Technology Studies*, cf. Latour B., (2001) « Gabriel Tarde and the End of the Social » in Joyce P. (ed.), *The Social in Question. New Bearings in History and the Social Sciences*, Routledge, London : 117-132.

de différenciation et de compétition autour de questionnements scientifiques et thérapeutiques<sup>66</sup>.

Le parti qui a ici été pris consiste à ne pas juger par avance de la pertinence, en termes analytiques, des différents types d'actants participant de la réalisation des essais cliniques de thérapie génique. Ainsi, dans une optique comparable à celle proposée par Alain Fischer, la base de données utilisée pour les traitements présentés dans ce texte définit chacun des essais considérés à travers les différentes entités, humaines et non-humaines, qu'il lie, mobilise et implique dans sa réalisation. Elle explore, dans l'acception la plus large, la moins *a priori* contraignante du terme, la dimension relationnelle de ces essais, c'est-à-dire la manière dont ils sont constitués sur la base de la mobilisation simultanée de différents types d'entités : des gènes, des vecteurs, des maladies, des stratégies thérapeutiques... En recourant à un dispositif de visualisation (décrit de façon plus précise un peu plus loin dans ce texte) adapté, capable de « mettre en scène » ces relations, sans préjuger par avance de leur importance, de leurs significations respectives, il s'agit d'isoler et de caractériser les configurations qui font sens aux yeux des « acteurs eux-mêmes », c'est-à-dire de relever et de soumettre à l'analyse les descripteurs que ces derniers utilisent pour marquer et désigner différences, ressemblances et similarités entre les différentes tentatives ou propositions que constituent les essais de thérapie génique évoqués ici.

---

<sup>66</sup> L'objectif n'est pas ici de décrire un champ, c'est-à-dire de rapporter les caractéristiques de l'espace considéré à la distribution différenciée d'une ou plusieurs ressources parmi les différents acteurs en présence. Encore faudrait-il, pour ce faire, décider tout d'abord de qui (ou quoi) sont les acteurs pertinents : s'agit-il des investigateurs ? des laboratoires ? des firmes éventuellement impliquées dans la réalisation des essais ? Sur la notion de champ : voir Bourdieu P., (1979), La distinction. Critique sociale du jugement, Paris, Ed. de Minuit, et Bourdieu P., (1992), Réponses (Pour une anthropologie réflexive), Paris, Seuil.

Ainsi, l'espace qui est décrit ici ne l'est ni en termes de positions<sup>67</sup>, ni même en terme de « prises de positions »<sup>68</sup>, mais à la manière d'une cartographie des propositions, des tentatives mises en œuvre par les acteurs. L'unité de base qui guide cette analyse, et qui permet à l'analyste de formuler un point de vue, une réflexion, est donc l'essai clinique lui-même, c'est-à-dire la tentative d'un collectif hétérogène de concrétiser<sup>69</sup> un acte scientifique et thérapeutique.

L'objectif n'est pas de hiérarchiser cet espace, de le soumettre ou de le plier à des catégories analytiques importées par le sociologue, mais de repérer en son sein les agencements les plus stables, les plus fréquemment répétés, c'est-à-dire ceux qui font sens aux yeux des acteurs et leur permettent de décrire leurs activités et celles de leurs collègues, de produire anticipations et stratégies. La méthode employée, en ce qu'elle rend possible le traitement de combinaisons d'hétérogènes (l'outil logiciel de visualisation et d'analyse ici utilisé est capable de traiter aussi bien des gènes, des maladies, des chercheurs, des phases d'essais que des institutions...) permet de décrire des configurations complexes d'actants, c'est-à-dire de problématiser et de soumettre à l'analyse la gamme des entités que les acteurs alignent pour réaliser un essai clinique de thérapie génique.

Tous les investigateurs ne soumettent pas à question, à expérimentation, le même type de protocole ou de projet thérapeutique. Ce point est vrai si l'on considère la spécificité des thérapies géniques

---

<sup>67</sup> Bourdieu P., (1979), *op. cit.*

<sup>68</sup> C'est ce type d'espace que décrivent, en recourant eux aussi au dispositif Réseau-Lu, Barbot, Dodier et Rosman dans leur rapport sur les essais thérapeutiques sur le VIH : Barbot, J., Dodier N., Rosman S., (1998), Les espaces de mobilisation autour des essais thérapeutiques et de la mise à disposition de nouveaux traitements : le cas de l'épidémie VIH, Paris, CERMES - ANRS: 596. Le point est précisé par N. Dodier dans son ouvrage récent : Dodier N., (2003), Leçons politiques de l'épidémie de sida, Paris, Editions de l'EHESS.

<sup>69</sup> Simondon G., (1958), Du mode d'existence des objets techniques, Paris: Aubier (rééditions 1969, 1989).

vis-à-vis des essais cliniques portant sur des formes de thérapeutiques plus classiques, plus largement et depuis plus longtemps investiguées par les laboratoires de recherche et les firmes pharmaceutiques. Ainsi la catégorisation des essais en termes de phase apparaît peu pertinente, ou en tout cas peu instructive lorsque l'on considère les essais de thérapie génique. Une première différence est ainsi marquée par rapport au processus qui, généralement, participe des phases successives de l'évaluation d'un médicament en vue de sa commercialisation. Des différences méthodologiques sont aussi à souligner, en ce que les essais de thérapie génique ne recourent que de façon marginale aux procédures (utilisation de placebos, du « double aveugle ») censées fonder l'objectivité des résultats fournis par les essais thérapeutiques classiques.

Parallèlement, opter pour une analyse fondée sur le repérage et la mise en scène des pratiques cliniques en thérapie génique à travers les entités que les investigateurs de ces essais associent, mettent à l'épreuve et étudient, permet de se pencher sur le régime concurrentiel et scientifique qui caractérise l'espace des thérapies géniques. Cela amène à souligner tant la fragmentation relative de cet espace, en ce que la variété des pathologies et des problématiques scientifiques visées par les essais cliniques de thérapie génique participe de la création d'autant de « niches » thérapeutiques, scientifiques et éventuellement économiques que le fait qu'y circulent, de laboratoire à laboratoire, d'essai à essai, de nombreuses entités (gènes, vecteurs...)

Aussi conviendra-t-il de noter à la fois que la stratégie des investigateurs en thérapie génique est susceptible de porter autant sur la lutte contre une pathologie donnée, sur la mise au point d'un système de transfert de gènes, que sur l'étude des différents types de manifestation thérapeutique d'un gène particulier, et le fait que nombre de ces acteurs apparaissent dépendants, liés les uns aux autres à travers la mise à disposition de produits, d'entités biologiques, de techniques et de brevets nécessaires à la réalisation des essais.

Enfin, en tant qu'elles proposent une méthode thérapeutique expérimentale, les thérapies géniques conduisent à la mise en œuvre d'essais aux enjeux variés, oscillant entre tentative de soins et pratiques relevant de la recherche, et recourant à des méthodes de production de la preuve différentes de celles mobilisées dans les essais cliniques classiques. Il ne s'agit pas seulement de valider la sécurité et l'efficacité de produits et de dispositifs thérapeutiques stabilisés, mais aussi de procéder à une démarche plus expérimentale, proche d'une forme « d'extension du laboratoire » à la pratique clinique<sup>70</sup>.

### 1.1.2 - Constitution de la base de données

La base de données mobilisée dans ce chapitre porte sur près de 650 essais cliniques de thérapie génique, sur une période de plus de dix ans. Par essai clinique de thérapie génique, on entend ici un protocole expérimental, réalisé sur des êtres humains, et impliquant le recours thérapeutique à des cellules génétiquement modifiées (ajout d'un ou plusieurs gènes dans la séquence des cellules concernées). Le critère retenu est donc celui de la réalisation, à un moment quelconque du protocole, d'un transfert de gène (qu'il soit réalisé *in vivo* ou *in vitro*).

Cette base a été construite en reprenant des données issues de trois bases préalablement existantes. La première, et la mieux renseignée, est la base du NIH<sup>71</sup> répertoriant l'ensemble des essais soumis aux autorités américaines compétentes<sup>72</sup> et autorisés par elles, soit un peu plus de 500 essais cliniques, tous réalisés par des investigateurs américains, ou dans

---

<sup>70</sup> Ce point est développé dans le chapitre 4 de cette thèse.

<sup>71</sup> National Institute of Health : il s'agit du principal organisme public américain en charge de la recherche biomédicale. La base est consultable sur internet, à l'adresse suivante : <http://www4.od.nih.gov/oba/rac/PROTOCOL.pdf>

<sup>72</sup> Outre l'aval de l'Institutional Review Board de l'établissement où se déroule l'essai, tout projet clinique de thérapie génique doit, aux Etats Unis, recevoir l'autorisation de la Food and Drug Administration et du RAC (Recombinant DNA Advisory Committee : comité se penchant sur les toutes manipulations d'ADN recombinant).

le cadre de travaux menés par des institutions américaines. Cette base constitue une source de données fiable, régulièrement remise à jour, mais dotée d'un inconvénient de taille : elle ne recense aucun des essais cliniques réalisés en dehors des Etats-Unis.

Elle a donc été complétée au moyen d'informations issues de deux bases publiées par des journaux spécialisés : *Wiley's Journal of Gene Medicine* (WJGM) et *Human Gene Therapy* (HGT). Le site de WJGM propose au public<sup>73</sup> une base de données interactives qui vise à recenser l'ensemble des essais cliniques de thérapie génique de par le monde. Le recours à ces informations a permis de compléter la base créée en vue de ce travail, en y implémentant les essais réalisés hors Etats-Unis. Cette base a néanmoins tendance à être moins bien renseignée que la base du NIH, notamment en ce qui concerne la datation des essais cliniques. Une troisième base a donc été utilisée, afin de renseigner quelques-uns des champs manquants : c'est la base diffusée régulièrement par la revue HGT. Cette revue publie en effet dans ses colonnes une part non négligeable des protocoles d'essais de thérapie génique réalisés. Les principales caractéristiques de ces essais sont ensuite répertoriées au sein d'un tableau récapitulatif, lui aussi publié. Les données mentionnées dans cette dernière base sont toutefois quelque peu parcellaires, si ce n'est concernant les dates clés de la réalisation des essais (date de l'autorisation de l'essai par les autorités compétentes, de la publication du protocole par la revue, du premier patient traité...). Elle a donc surtout été utilisée en complément de la base WJGM, afin de renseigner les essais pour lesquels aucune date n'était disponible<sup>74</sup>.

---

<sup>73</sup> La base est disponible à l'adresse suivante : <http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/>

<sup>74</sup> Lorsque, du fait notamment du croisement de données issues de différentes bases, plusieurs dates étaient disponibles pour un même essai, c'est toujours celle correspondant au traitement du premier patient qui a été retenue.

Au final, la base élaborée en vue de ce travail répertorie, pour la période 1988-2001, l'ensemble des essais cliniques de thérapie génique à la condition qu'ils satisfassent l'une des trois conditions suivantes :

- Essai soumis aux autorités américaines, et dûment répertorié dans la base du NIH de ce fait.

- Essai répertorié dans la base WJGM, sur la base d'une démarche volontaire des chercheurs ou de l'institution concernée. Cette base, régulièrement mise à jour, recense plus de 500 essais, et constitue déjà à elle seule un tableau représentatif de l'état des travaux.

- Essai répertorié dans la base de la revue HGT. Cette revue publie la quasi-totalité des protocoles des essais réalisés. Sa base, bien que succincte en ce qui concerne les caractéristiques des essais, constitue une source de renseignement annexe pertinente pour le travail développé, notamment en ce qui concerne la datation des essais.

On peut donc postuler, préalablement à son exploitation, que la base de données qui fonde les graphiques et analyses présentés dans ce texte, est représentative de l'état des travaux cliniques en thérapie génique, et ce, pour l'ensemble de la période considérée (1988-2001). Deux nuances toutefois : ni la base WJGM, ni la base HGT ne fondent le recueil de leurs données sur un dispositif systématique et obligatoire ; il est donc possible que quelques-uns des essais réalisés hors Etats-Unis aient échappé à notre investigation, et l'on peut donc s'attendre à une légère sur-représentation des essais américains. Ensuite, un traitement par année du nombre d'essais réalisés laisse apparaître un fléchissement pour l'année 2001. Cela est partiellement dû aux dates de mise à jour des différentes bases utilisées (septembre 2001 pour la base WJGM, août 2001 pour la base HGT, décembre 2001 pour la base NIH), qui font que l'année 2001 n'est couverte que de manière partielle par les données dont nous disposons.

La base ainsi constituée comprend, pour chaque essai clinique, les descripteurs suivants : nom de l'investigateur principal, institution où l'essai a été réalisé, pays, date, type de maladie, nom de la pathologie concernée, type de gène ou « approche thérapeutique », gène(s), type de vecteur, phase de l'essai, titre de l'essai ou du principal article publié à son propos dans la presse spécialisée.

Ainsi les deux essais décrits dans le deuxième chapitre de cette thèse ont été codés de la façon suivante :

Pays	Type de Maladie	Pathologie	Phase de l'essai	Année	N° Essai	Type de gène	Gène	Type de vecteur	Investigateur	Institution
France	Cancer	Melanoma	1&2	1995	11	Suicide	TK	Retro	Klatzmann	Pitié
France	Cancer	Glioblastoma	1&2	1995	20	Suicide	TK	Retro	Klatzmann	Pitié

*Fig. 1 : Exemple du codage de deux essais cliniques*

Plusieurs de ces descripteurs (type de maladie, type de gène, type de vecteur notamment) reprennent des agrégats qui étaient présents dans les bases de données sources<sup>75</sup>. Ainsi, par exemple, la pathologie sur laquelle porte un essai donné est codée de deux façons différentes. Tout d'abord, au niveau le plus agrégé, comme un type de pathologie : cancer, maladie monogénique, cardiovasculaire... Ensuite est précisée la désignation de la pathologie concernée : mélanome ou cancer du sein, mucoviscidose ou DICS...

---

<sup>75</sup> Les typologies utilisées dans les différentes bases-sources ne sont pas toujours exactement les mêmes. Le sociologue est donc intervenu ici, afin de rendre compatibles les données issues des différentes bases. Il aurait certainement été intéressant de rendre compte des différences entre ces typologies, mais cela ne constitue pas l'objet de ce texte.

Au sein de la base, chaque gène est codé à l'aide du nom ou de l'acronyme le plus généralement employé pour le désigner<sup>76</sup>. Une autre catégorie, appelée « approche thérapeutique », recense les principaux types d'effets attendus de ces gènes. Viennent-ils pallier l'absence ou la déficience d'un gène impliqué dans une maladie monogénique ? Sont-ils utilisés pour renforcer le système immunitaire ou provoquer le suicide de certaines cellules ? Cette catégorie, reprise des acteurs, met en relief un point important de cette thèse : il ne s'agit pour les investigateurs pas tant de considérer le gène thérapeutique lui-même que la manière dont ce gène est rendu thérapeutique, c'est-à-dire dont il est exprimé dans l'organisme des patients, et conduit, au terme d'un complexe enchaînement d'événements biologiques, à la production d'un effet thérapeutique.

Ces catégories, mobilisées par les chercheurs en thérapie génique lorsqu'il s'agit de décrire leurs travaux, constituent déjà un matériau intéressant pour le chercheur en sciences sociales. Elles permettent une première entrée dans les différences, les distinctions opérées par les acteurs pour rendre compte tant de la gamme des entités mobilisées dans les recherches cliniques en thérapie génique que de la spécificité des caractéristiques d'un essai donné. La manière dont sont catégorisés pathologies, gènes, vecteurs, approches thérapeutiques et au final essais cliniques fera donc parfois l'objet en tant que telle d'un commentaire dans ce texte<sup>77</sup>.

---

<sup>76</sup> Il est difficile de parler ici de nom du gène, puisque nombre d'entre eux existent en plusieurs variantes. Afin de ne pas surcharger les graphiques, nous avons conservé un (faible) niveau d'agrégation pour établir cette catégorie, renonçant ainsi par exemple à distinguer entre les versions tronquées et complètes de certains gènes.

<sup>77</sup> Il est à noter que, malheureusement, les données récoltées sur les essais cliniques de thérapie génique sont très parcellaires en ce qui concerne l'identité des promoteurs de ces essais et des institutions impliquées dans leur réalisation. Même si les dimensions économiques et institutionnelles de l'entreprise de thérapie génique ne sont pas au centre de la recherche menée ici, il eut été intéressant de soumettre à l'analyse le rôle des firmes et des organismes et

### 1.1.3 - Le dispositif Réseau - Lu

Les traitements informatisés portant sur cette base ont ensuite été réalisés grâce au logiciel *Réseau-Lu*. Ce logiciel de visualisation de données permet de mettre en scène les relations entre différentes gammes d'entités, codées dans un premier temps sous la forme d'une base de données relationnelle. C'est l'existence de relations entre les différentes entités étudiées qui fonde cette méthode. Ainsi, un investigateur donné sera lié<sup>78</sup> à un gène s'il l'a employé au cours d'un essai qu'il a réalisé. Une maladie et un vecteur seront liés si un essai concernant cette pathologie a été réalisé au moyen du vecteur considéré. La somme de tous les liens que répertorie la base de données constitue l'objet sur lequel travaille le logiciel Réseau-Lu.

Le parti-pris adopté par ce logiciel est emprunt d'un certain « minimalisme méthodologique »<sup>79</sup>. Le logiciel se contente en effet de recenser les liens existant entre entités, puis de les mettre en scène sous forme d'un schéma relationnel, au sein d'un espace à deux dimensions (celui de cette feuille). Cet espace n'est ni normé, ni caractérisé par avance. Réseau Lu est un outil illustratif qui ne quantifie pas les relations entre entités<sup>80</sup>, mais rend compte, dans les graphiques

---

laboratoire de recherche dans la menée de ces travaux. Les données disponibles ne le permettent toutefois pas.

<sup>78</sup> C'est à dire que le logiciel comptabilisera l'existence d'un « lien » entre ces deux entités. Ce « lien » n'est en aucun cas spécifié d'une quelconque manière lors du traitement informatique, qui se contente de produire une cartographie de l'ensemble des liens relevés. Il appartient donc à l'analyste de commenter et de qualifier ensuite ces liens, sur la base de connaissances et de références acquises par ailleurs. A l'exception de quelques cas, la méthode Réseau-Lu ne constitue donc pas un outil susceptible d'être complètement dissocié d'une approche qualitative des données manipulées.

<sup>79</sup> Mogoutov A., (1998) « Données Relationnelles en sciences sociales: essai de minimalisme méthodologique », *Pratiques de formation*, Université de Paris VIII : 141-148.

<sup>80</sup> Ou, plus précisément, ne les quantifie que dans la mesure où il a à produire un graphique en deux dimensions, tenant sur une surface donnée (celle d'un écran d'ordinateur ou d'une

produits, de la proximité entre ces entités : plus ils existent de liens entre deux entités, plus elles ont de liens communs avec des entités tierces, plus elles apparaîtront proches sur le schéma tracé par le logiciel.

Le sociologue n'intervient donc pas pour définir *a priori* une ou plusieurs dimensions, une ou plusieurs variables à laquelle les données vont être ramenées ou corrélées. Cette méthode d'analyse ne présuppose pas de la nature d'une quelconque variable explicative. Elle permet au contraire la mise en scène de relations entre entités de nature diverse, et la visualisation des configurations les plus stables. Elle suppose en revanche, de la part de l'analyste, une certaine connaissance du thème traité, seule à même de « faire parler » ces graphiques. Déjà utilisée à plusieurs reprises pour des travaux de sociologie de la santé<sup>81</sup>, et sur le thème même des essais cliniques<sup>82</sup>, elle a pour principal avantage sa complète indifférence vis-à-vis des données, vis-à-vis de la nature des entités liées. Elle permet par exemple à la fois de traiter des essais cliniques comme des objets suscitant des prises de position au sein d'arènes, à l'image du travail de Nicolas Dodier et Jeanine Barbot, ou comme autant de configurations, de mise en association d'actants variés.

---

feuille de papier). Cette quantification ne signifie rien en elle-même, ne représente rien en dehors de l'optique de cette visualisation.

<sup>81</sup> Cf. notamment Cambrosio A., Keating A.P., Mogoutov A., (2004), "Mapping collaborative work and innovation in biomedicine: a computer assisted analysis of antibody reagent workshops", *Social Studies of Science*, 34 (à venir) ; Rabeharisoa V., Callon M., (1999), Le Pouvoir des malades. L'Association française contre les myopathies et la recherche, Paris : Les Presses de l'Ecole des mines de Paris ; ainsi que Winance M., (2001), Thèse et Prothèse. Le processus d'habilitation comme fabrication de la personne. L'association Française contre les Myopathies face au handicap, thèse de doctorat, Ecole des Mines de Paris.

<sup>82</sup> Dodier N., Barbot J., (2000), « Le temps des tensions épistémiques. Le développement des essais thérapeutiques dans le cadre du sida (1982-1996) ». *Revue française de sociologie*, XLI-1.

La première partie de ce chapitre examine la manière dont les thérapies géniques se sont emparées, au fil des années, de différents types de pathologie et tentent de proposer des protocoles expérimentaux pour lutter contre elles.

La seconde mobilise différents descripteurs utilisés par les acteurs pour envisager les différents types d'essai, et pointe ainsi quelques-unes des spécificités de ces pratiques cliniques.

La troisième partie de ce chapitre a pour objet les stratégies de recherche de quelques investigateurs. Il s'agit de décrire les principaux types de problématiques soulevés et investigués par ces derniers.

Enfin, la quatrième partie se penche sur les thérapies géniques du cancer. Elle montre comment ce champ de la recherche a conduit à la formulation de nombreuses stratégies thérapeutiques.

## 1.2 – Les thérapies géniques : quelles pathologies pour quels essais ?

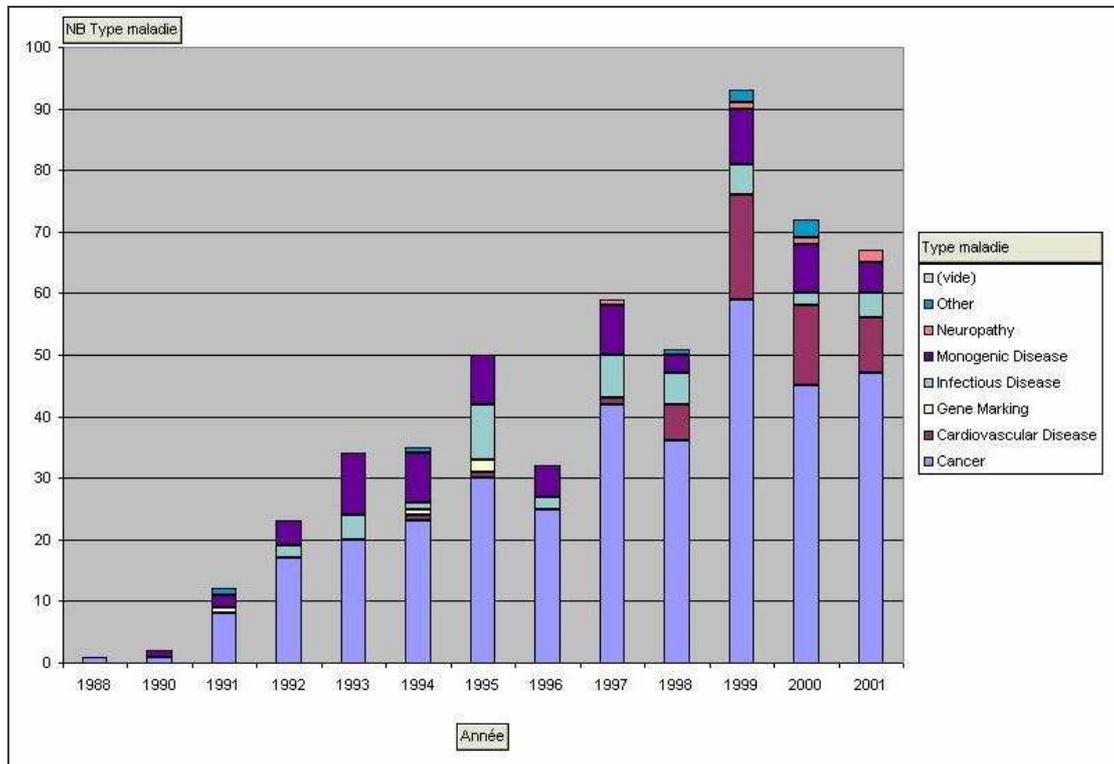


Fig. 2 : Type de maladie, par année.

### 1.2.1 - Une technique, des objectifs multiples :

Parfois assimilées à une forme de thérapeutique principalement axée sur les maladies monogéniques, les thérapies géniques sont en fait à la base de protocoles visant une gamme étendue de pathologies. Ce premier graphique répertorie, par année, le nombre d'essais cliniques de thérapie génique réalisés selon le type de pathologies concerné.

On constate tout d'abord qu'en un peu plus d'une décennie, le nombre d'essais réalisés annuellement a cru de manière substantielle, tendant

tout de même à se stabiliser au cours des dernières années<sup>83</sup>. Si la majorité des essais concerne des pathologies cancéreuses<sup>84</sup>, les protocoles portant sur des maladies monogéniques demeurent nombreux tout au long de la période considérée, tandis que les essais sur des pathologies cardiovasculaires, apparus tardivement (le premier date de 1994), constituent une part importante des recherches conduites à partir de 1998<sup>85</sup>. La catégorie « maladies infectieuses » est présente tout au long de la période couverte par la base, particulièrement représentée pour les années 1995, 1997 et 1998. Elle ne couvre dans les faits qu'une unique pathologie, la principale maladie infectieuse investiguée de nos jours : le SIDA.

La classification en sept grands groupes de pathologies qui a été reprise ici est issue de la base WJGM. Elle inclut une catégorie tout à fait spécifique aux thérapies géniques, qui n'a dans les faits que peu à voir avec une quelconque pathologie : il s'agit des protocoles recourant à des gènes marqueurs (« Gene Marking »). Des patients, parfois des volontaires sains, se voient administrer un vecteur porteur d'un tel gène, qui va rendre la cellule transduite<sup>86</sup> repérable par certains

---

<sup>83</sup> On peut imputer la baisse du nombre d'essais constaté pour l'année 1996 à la crise qu'a connu la spécialité l'année précédente, à l'occasion de la publication d'un rapport du NIH mettant en garde contre la dimension prématurée de certains essais et enjoignant certains chercheurs à « retourner à la paille » : Orkin S., Motulsky A.G., (1995), Report and Recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on Gene Therapy. Ce rapport est disponible ici : <http://www.nih.gov/news/panelrep.html>.

<sup>84</sup> La catégorie « pathologies cancéreuses » mentionnée ici est un agrégat qui regroupe les différents types de cancer, indépendamment de la nosographie classique (distinction entre lymphomes, carcinomes, mélanomes,...) et des catégories plus récentes parfois mobilisées par les investigateurs (par exemple le type d'oncogène impliqué dans le déclenchement de la maladie).

<sup>85</sup> Sur le traitement par thérapie génique des maladies cardio-vasculaires, voir Branellec D., Duverger N., (2001), «Thérapie génique des maladies cardio-vasculaires», in Cohen-Haguenaer O. (Ed.), (2001), La thérapie génique, Editions Tec & Doc – EM Inter, Paris.

<sup>86</sup> C'est-à-dire une cellule ayant intégré le nouveau gène délivré par le vecteur.

instruments. Ces protocoles visent généralement à évaluer la capacité de pénétration du vecteur dans les cellules cibles. Il ne s'agit donc pas d'essais visant à tester un protocole thérapeutique (le gène introduit n'est pas un « gène thérapeutique »), mais de tests « grandeur nature » de l'efficacité des systèmes de transfert de gènes issus du laboratoire. Dans ce type d'essais (dits « sans bénéfice individuel »), la clinique est purement le lieu d'une expérience scientifique. Ainsi, bien qu'ils soient encadrés, soumis à l'ensemble des critères éthiques et de sécurité en vigueur, les protocoles de « gene marking » n'en sont pas pour autant des essais cliniques au sens strict du terme, puisqu'ils ne visent à évaluer ni la sécurité, ni l'efficacité d'une thérapeutique.

#### *1.2.1.1 - Briser le lien entre maladies génétiques et thérapies géniques :*

En un peu plus d'une décennie, la gamme des pathologies étudiées au moyen des thérapies géniques s'est donc considérablement accrue, dépassant de loin le cadre des seules maladies monogéniques. Des pathologies aussi diverses que des cancers, des maladies cardiovasculaires, le SIDA ou même des pathologies traumatiques (fractures, lésions tissulaires)<sup>87</sup> font désormais l'objet d'essais cliniques. Un point mérite d'être noté : aborder des pathologies aussi variées au moyen d'une méthode thérapeutique fondée sur le transfert de gènes revient à briser le lien existant entre élément causal de la pathologie et nature de l'intervention thérapeutique. Une maladie monogénique a, par définition, pour élément causal unique un gène lésé ou absent. Les défenseurs des thérapies géniques ont, sur cette base, largement mobilisé l'argument suivant : fournir aux cellules d'un malade une copie saine et fonctionnelle de ce gène semble être la voie privilégiée pour

---

<sup>87</sup> L'existence de tels traitements n'a pas manqué de susciter une controverse. Fractures et déchirures ne sont pas des traumatismes mettant en jeu le pronostic vital des patients. Certains suspectent même déjà une sombre alliance entre thérapies géniques et dopage.

traiter une pathologie de ce genre. Alors que les thérapies géniques sont fréquemment assimilées à ce type de protocoles, un examen un peu plus attentif des travaux passés et en cours permet de constater une situation bien plus complexe.

En effet, les maladies monogéniques ne représentent qu'une part faible des essais cliniques de thérapie génique. Cancers, SIDA et autres pathologies sont aussi combattus grâce à des protocoles reposant sur des systèmes de transfert de gènes. Et ces systèmes n'ont rien à voir, dans la majorité des cas, avec le « remplacement » d'un gène dysfonctionnel. Qu'il s'agisse d'inhiber la réplication du VIH, de déclencher le suicide de cellules cancéreuses, d'augmenter une réponse immunitaire ou d'irriguer des tissus, les thérapies géniques se sont, dès l'origine, détachées de l'identité entre agent pathogène et agent thérapeutique. Cette technique ne consiste pas seulement en une tentative de remplacer un gène manquant. Il existe bien des manières de mobiliser des gènes, de leur faire produire un effet thérapeutique. Ainsi il n'existe pas, bien que la notion soit fréquemment utilisée par les chercheurs eux-mêmes, de « gène thérapeutique » en tant que tel, mais simplement des gènes dont l'action, dans un contexte biologique et pathologique donné, va produire un effet bénéfique pour le patient. Ce premier constat pointe moins vers une « génétisation » rampante des étiologies, ou plus largement des pratiques médicales, que vers une conception complexe du gène<sup>88</sup> en tant qu'entité thérapeutique, sur la base duquel existent de nombreuses possibilités d'interventions différentes.

---

<sup>88</sup> Sur ce point, important à mon sens pour saisir les développements récents du rôle de la génétique dans les pratiques et les recherches médicales, voir notamment : Atlan H., (1999), La fin du " tout génétique " ?, Paris, Editions INRA ; Lewontin R., (2000), The Triple Helix, Harvard University Press ; ainsi que Keller E. F., (2000), The Century of the Gene, Cambridge, Harvard University Press.

### *1.2.1.2 - Différentes pathologies, différents enjeux :*

Il n'apparaît pas possible, du fait de la diversité des pathologies ciblées, de définir un espace homogène et unique au sein duquel les essais de thérapie génique pourraient être classés, hiérarchisés. Quoi de commun en effet entre les enjeux d'un protocole portant par exemple sur une forme de mélanome, et qui va être comparé, en termes d'efficacité, à de nombreuses autres formes de thérapeutique, et un essai portant sur une pathologie monogénique pour laquelle il n'existe à l'heure actuelle aucune forme de traitement curatif ?

Chaque essai thérapeutique définit, en fonction notamment du type de pathologie traité, son propre contexte, c'est-à-dire l'espace au sein duquel la pertinence de l'approche clinique en laquelle il consiste va être évaluée. Il peut, selon les cas, s'agir d'un espace fortement concurrentiel, où cohabitent et rivalisent de nombreuses formes de traitements (typiquement, le cas des cancers), d'un espace « vide », où n'existe aucun traitement, et où les thérapie génique tentent d'inventer ce que serait un protocole curatif (c'est le cas de nombreuses pathologies monogéniques), et de toute autre solution intermédiaire. Il peut même s'agir, dans le cas des protocoles de marquage, « sans bénéfice individuel direct », d'un espace de pertinence des protocoles n'ayant pas à voir avec une quelconque forme de thérapeutique, centré sur la seule mise à l'épreuve de techniques de transfert de gènes dans une optique scientifique.

On constate donc l'existence de stratégies de « niche », où chaque essai définit objectifs et enjeux propres, en fonction notamment du type de pathologie qu'il vise. Il ne s'agit pas d'un régime de concurrence généralisée, où l'objectif des investigateurs serait la mise au point de l'essai-clé, mettant un terme aux éventuelles controverses quant à l'efficacité des thérapies géniques. Sur la base d'une technique (le transfert thérapeutique de gènes), se développent une multiplicité

d'applications, une multiplicité d'enjeux et de montages<sup>89</sup> socio-techniques possibles.

---

<sup>89</sup> L'utilisation du terme « montage » vise ici à insister à nouveau sur la dimension combinatoire des essais cliniques de thérapie génique : un essai peut ainsi être décrit comme la combinaison d'un gène, d'une technique de transfert de gène, d'une pathologie-cible, d'une méthodologie... David Klatzmann, le directeur du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, suggérait lors d'un entretien mené avec lui de rapprocher cette manière de décrire et de modifier le patrimoine génétique humain dans un objectif thérapeutique à la conception que développe François Jacob de l'évolution comme bricolage : « la sélection naturelle opère à la manière non d'un ingénieur, mais d'un bricoleur ; un bricoleur qui ne sait pas encore ce qu'il va produire, mais récupère tout ce qui lui tombe sous la main, les objets les plus hétéroclites, bouts de ficelle, morceaux de bois, vieux cartons pouvant éventuellement lui fournir des matériaux ; bref, un bricoleur qui profite de ce qu'il trouve autour de lui pour en tirer quelque objet utilisable. ». Jacob F., (1981), Le jeu des possibles, Fayard, Paris.

## 1.2.2 - Les phases de l'expérimentation clinique :

### **Encadré : les quatre phases des essais cliniques<sup>90</sup>**

En *phase I*, la molécule est testée chez des volontaires sains. Il s'agit d'évaluer la tolérance clinique du nouveau produit. On l'administre dans des conditions très strictes de sécurité dans des centres spécialisés, à des sujets jeunes, à dose unique puis à dose répétée.

En *phase II*, la molécule est testée chez des patients atteints de la pathologie qu'il s'agit de combattre. Les critères de l'évaluation sont très stricts et vont s'appliquer à des groupes de cinq cent à mille patients. On va chercher la dose optimale ayant le meilleur rapport bénéfice/risque.

En *phase III* sont inclus des patients les plus représentatifs possible de la population qu'il va falloir traiter. Le candidat médicament est encore comparé à un placebo mais aussi, à chaque fois que c'est possible, à des médicaments de référence déjà commercialisés. Cette phase qui va concerner environ trois mille personnes dure souvent près de trois ans. C'est après cette phase qu'un dossier est soumis aux autorités pour obtenir l'obtention de mise sur le marché.

---

<sup>90</sup> Ces définitions sont issues : Pignarre Ph., (1997), Qu'est qu'un médicament ? Un objet étrange entre science, société et marché, Ed. La Découverte, Paris. Elles permettent déjà de souligner quelques-unes des différences profondes existant entre les essais de thérapie génique et ceux portant sur des formes plus habituelles de médicament. Tout d'abord, le recours au terme « molécule » pour désigner l'entité thérapeutique apparaît totalement inadapté aux complexes montages que manipulent les praticiens des thérapies géniques. En ce qui concerne la phase I, il est extrêmement rare que les essais de thérapie génique portent sur des volontaires sains, même si cela a parfois été le cas pour des protocoles de « gene marking ». Ensuite les chiffres qu'annonce Ph. Pignarre s'agissant du nombre des patients concernés par les essais sont totalement différents de ce qui se pratique dans le cadre des thérapies géniques. Aucun essai de thérapie génique de phase II n'a jamais porté sur 500 patients, qui est le chiffre minimal que donne l'auteur. Toujours concernant la phase II, il est extrêmement rare que les essais de thérapie génique se fassent contre placebo.

Les *phases IV* sont réalisées alors que le médicament est déjà commercialisé. Elles ont lieu selon des protocoles semblables à ceux de la phase III et permettent de préciser les avantages d'un médicament.

Les protocoles de thérapie génique demeurent encore aujourd'hui strictement expérimentaux. Aucun traitement de la sorte n'est encore disponible hors du cadre d'essais cliniques strictement contrôlés. Le graphique suivant illustre, en fonction de l'année, les phases des essais cliniques de thérapie génique réalisés depuis 1988 :

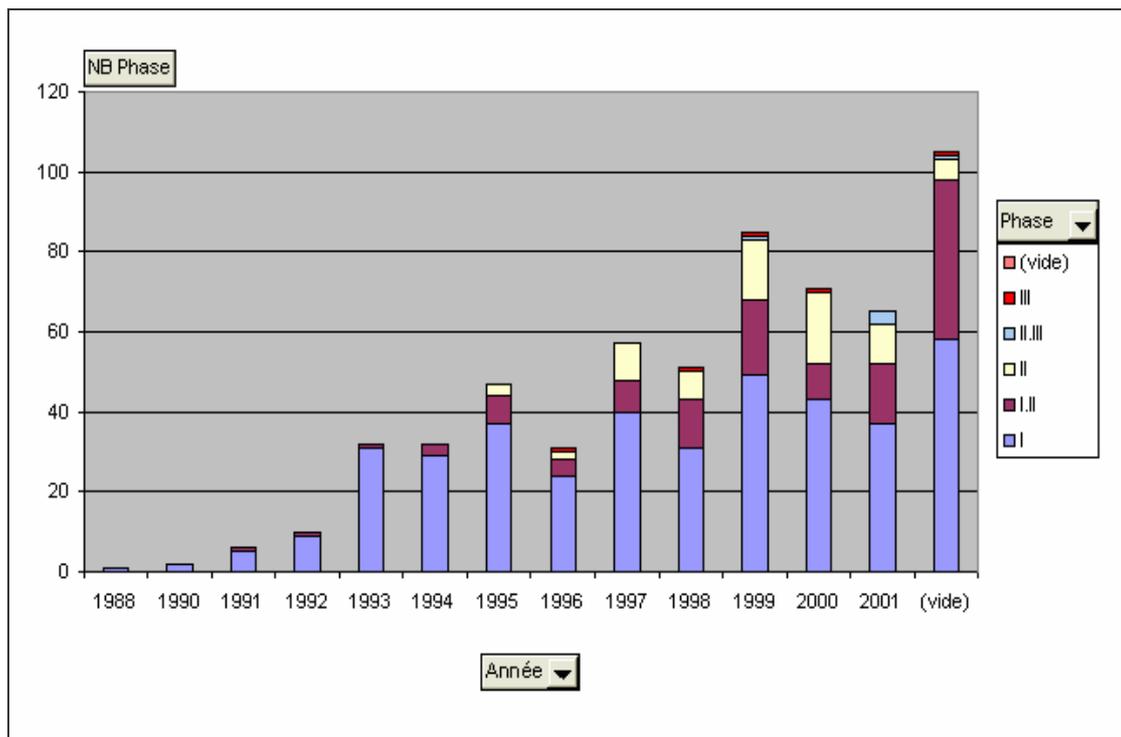


Fig. 3 : Phase des essais, par année.

Quelque que soit la période considérée, la plus grande partie des essais cliniques de thérapie génique sont des essais de phases précoces, considérés comme les plus expérimentaux : phases I ou I-II<sup>91</sup> pour la grande majorité, phase II pour quelques-uns d'entre eux. Les essais de phases II-III ou III sont rares, les premiers n'ont eu lieu qu'en 1996, et ils ne représentent aujourd'hui encore qu'une part très marginale des essais. Ainsi ce premier indicateur permet de poser le point suivant : les protocoles de thérapie génique sont encore bien loin de constituer des thérapeutiques stabilisées, susceptibles à court terme d'être utilisées de manière routinisée, proposées comme la première forme de traitement de certaines pathologies.

<sup>91</sup> L'existence d'essais décrits comme étant de phase I-II semble être une spécificité des essais de thérapie génique. Il s'agit d'essais visant à démontrer tant la non-nocivité pour le patient malade du protocole que son éventuel efficacité thérapeutique, le tout sans recourir ni au placebo, ni au double aveugle.

On ne constate par ailleurs, en examinant l'ensemble de la période, qu'une très lente évolution vers des essais de phases plus avancées, plus proches de l'éventuelle stabilisation, voire de la commercialisation d'un procédé thérapeutique. Les thérapies géniques ont bien entendu connu des mutations importantes depuis les premiers essais cliniques, réalisés à la fin des années 1980, mais cette évolution n'est pas, ou très peu, lisible en termes de phase de essais réalisés.

Alors que la succession d'essais cliniques de phases I à III constitue habituellement la série d'épreuves qui décidera du sort d'un médicament, et mènera éventuellement à sa commercialisation, la dimension « expérimentale » des essais cliniques de thérapie génique est encore très forte. Le cheminement vers des formes d'essais cliniques plus « traditionnels », répondant aux impératifs du « golden standard » ne se fait que très lentement. Ainsi, les tentatives d'évaluation comparée de l'efficacité des protocoles de thérapie génique et d'autres formes de thérapeutiques sont relativement marginales. On ne compte en effet que trois essais de phase III sur toute la période, ces essais étant les seuls à recourir à des formes de « randomisation » et de « double aveugle »<sup>92</sup>.

Parallèlement (ces données ne sont pas disponibles sur le graphique) le nombre de patients inclus dans ces essais demeurent très faible : aux alentours de 6 en moyenne.

On peut en conclure que les modes d'évaluation de l'impact des essais cliniques de thérapie génique ne reposent que de façon extrêmement marginale sur les dispositifs techniques et statistiques caractéristiques des formes plus habituelles de protocoles cliniques (placebo, double aveugle, cohortes importantes de patients, réalisation d'essais multi-centriques...). Rares sont les comparaisons entre patients traités et non-traités, ou celles entre patients traités au moyen d'une thérapie génique et ceux traités grâce à un autre médicament. Toutefois, la situation

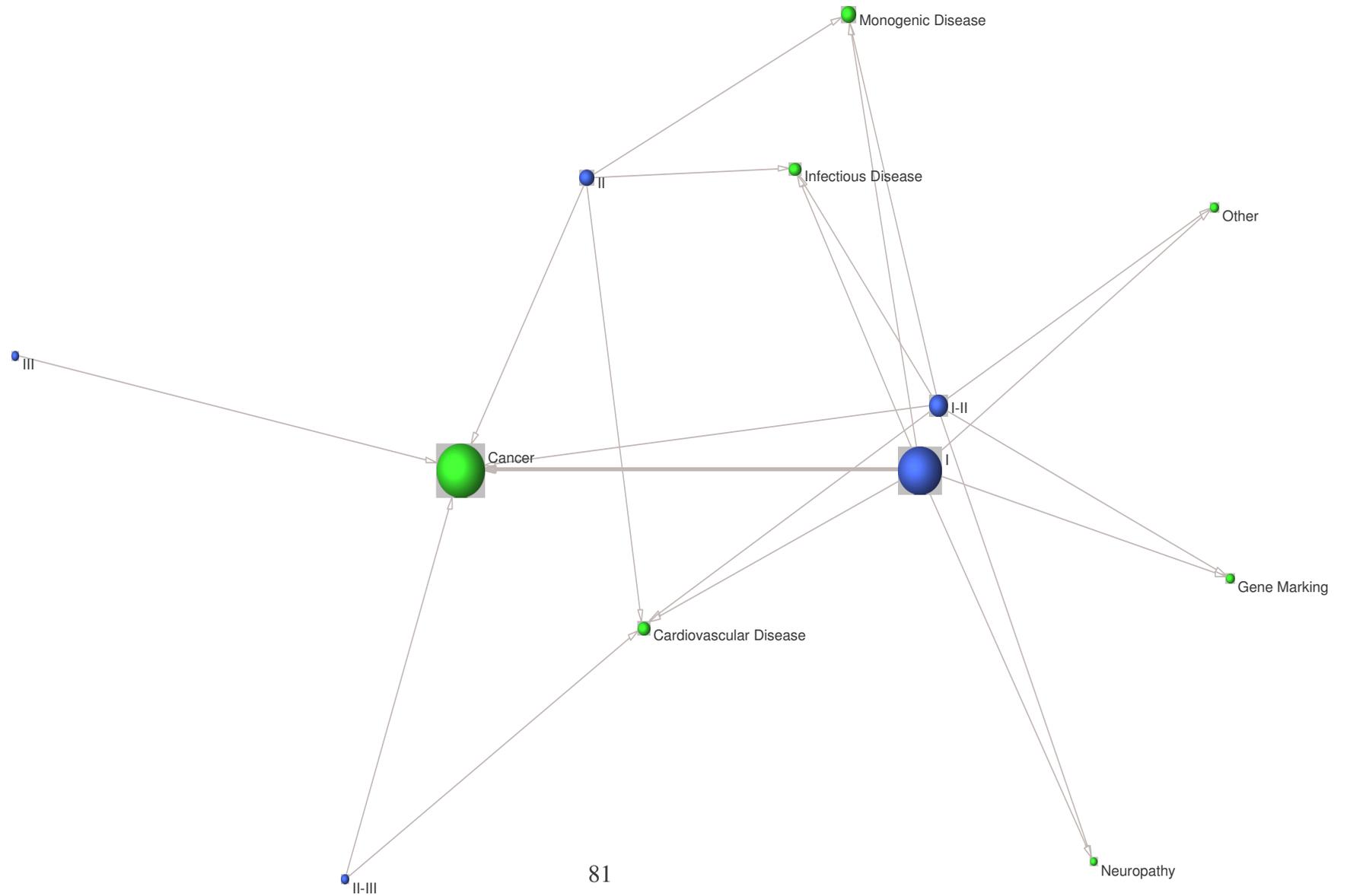
---

<sup>92</sup> Ces notions sont précisées dans l'introduction à la seconde partie de cette thèse.

demeure quelque peu différenciée selon le type de pathologie considérée.

Le graphique suivant illustre les relations entre le type de pathologie ciblé et les phases des essais réalisés :

Fig. 4 : Réseau-Lu, types de pathologie et phases des essais



On y constate la situation bien différenciée des catégories pathologiques, quant aux phases des protocoles cliniques de thérapie génique.

Trois types de protocoles sont cantonnés aux essais de phases I et I-II : ceux portant sur du marquage de gènes (par définition non thérapeutiques), ceux portant des pathologies neurologiques et sur des pathologies « autres » (principalement lésions traumatiques de type fractures et déchirures ligamentaires ou musculaires), qui sont issus de travaux récents et ne font, pour l'instant, que l'objet de rares investigations cliniques.

Maladies infectieuses et monogéniques font quant à elles, parfois l'objet d'essais de phase II. La situation concernant ces deux types de maladies est néanmoins clairement différenciée. En ce qui concerne les maladies monogéniques, les thérapies géniques ont déjà connu quelques succès<sup>93</sup>. L'absence d'essais de phase III semble ici avant tout due au fait qu'il n'existe pas, dans la grande majorité des cas, de traitement curatif alternatif susceptible d'être comparé, en termes d'efficacité, avec un protocole de thérapie génique. Et quand ce traitement existe, il est rarement abandonné, pour des motifs éthiques, lors de l'essai. Le recours à un placebo pur et simple est, quant à lui, exclu pour les mêmes raisons. Portant sur des maladies rares, souvent considérées comme comportant une très faible composante psychologique, les essais menés sur des patients atteints de maladies monogéniques sont donc généralement réalisés sur de petites cohortes de patients, sans que l'efficacité du traitement soit évaluée de façon comparée. La mesure de l'expression du gène jusqu'alors manquant, ainsi que de ses éventuels

---

<sup>93</sup> Voir notamment l'essai d'Alain Fischer sur la thérapie génique du déficit immunitaire combiné sévère: Fischer A. and al., (2000), "Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 Disease", *Science*, 288 (28 avril 2000) : 669-672. Les déboires et les rebondissements qui ont fait suite à cet essai sont abondamment décrits et analysés dans le chapitre 6.

effets cliniques permet néanmoins aux investigateurs de juger des mérites du protocole.

Les essais menés autour du VIH ont, quant à eux, été réalisés par trois fois selon un protocole impliquant le recours au double aveugle et au placebo. Ici, les thérapies géniques rencontrent un public de patients tout à fait spécifique, habitué à la mise en place et aux exigences des protocoles cliniques, revendiquant parfois même le recours aux protocoles les plus stricts afin d'accélérer l'éventuelle découverte de nouvelles thérapies<sup>94</sup>. Les protocoles de transfert de gènes sont ici une solution parmi de nombreux autres traitements expérimentaux, dont aucun n'est aujourd'hui capable de complètement éradiquer le virus.

Cancers et maladies cardiovasculaires font, par contre, l'objet d'investigation dans des essais de phase II-III, parfois même III dans le cas des cancers, pour lesquels plusieurs essais répondant aux critères du placebo et du double aveugle ont été réalisés, sur des cohortes de patients importantes. Il s'agit, dans les deux cas, de pathologies largement investiguées pour lesquelles des moyens financiers importants sont disponibles, issus tant de la recherche privée que des organismes publics de santé, du fait de l'importance des marchés potentiels.

Les protocoles anti-cancéreux sont certainement l'un des domaines où les cliniciens en thérapie génique ont acquis l'expérience la plus importante<sup>95</sup>. L'innocuité avérée des protocoles de thérapie génique en la matière, le nombre important de patients disponibles, l'imperfection comparable des autres formes de traitement ont conduit à la réalisation d'essais de phases avancées. Les essais de thérapie génique sont ici proposés à des patients dont le pronostic vital est mauvais, et qui se trouvent dans une situation où le recours à des traitements agressifs, aux effets secondaires lourds (chimiothérapie, radiothérapie), est monnaie courante.

---

<sup>94</sup> Epstein S., (2001), *op. cit.*

<sup>95</sup> Ilana Löwy a thématiqué l'existence d'une « culture de l'expérimentation clinique » : Löwy I., (1996), Between Bench and Bedside. Science, Healing, and Interleukin-2 in a Cancer Ward, Cambridge: Harvard.

Ainsi, les protocoles de thérapie génique, aussi expérimentaux soient-ils, s'insèrent dans un paysage thérapeutique déjà peuplé. Selon la pathologie ciblée, ils entrent en concurrence, de manière plus ou moins directe, avec d'autres formes de traitement, et les modalités de mise à l'épreuve des traitements diffèrent (essai de phase I, II ou III). Toutefois, force est de constater, de manière plus large, que le développement des thérapies géniques cliniques semble ne pas s'inscrire dans le type de chronologie habituellement déployé pour rendre compte du développement d'un médicament. Ni progression dans les phases des essais réalisés, ni augmentation du nombre de patients inclus, ni tendance à un recours accru aux méthodes définissant le « golden standard » des essais cliniques : les indicateurs couramment déployés pour rendre compte de la « stabilisation » progressive d'un produit ou d'une technique thérapeutique, de leur cheminement vers le statut de médicament ou de techniques couramment prescrits et employés ne sont pas totalement opérants dans le cas des thérapies géniques. Ils parviennent à rendre compte de la difficulté des investigateurs à obtenir des succès thérapeutiques, à produire et re-produire des protocoles efficaces, mais ils masquent aussi l'évolution des pratiques, des techniques et des problématiques mises à l'épreuve : si l'on s'en tient à eux, l'incapacité des thérapies géniques à fournir des traitements directement applicables se confond avec une forme de stagnation de la recherche scientifique et clinique.

### **1.2.3 - Hétérogénéité des pratiques : la clinique comme plate-forme d'expérimentation.**

Au terme de ces premières analyses, l'image des thérapies géniques comme une méthode thérapeutique qui vise des pathologies diverses, se fondant sur des mécanismes d'action au niveau biologique qu'on ne peut résumer à l'identité entre agent pathogène et agent thérapeutique, apparaît donc renforcée. Un détour par les phases des essais réalisés a permis de constater la situation différenciée de différents types de

pathologie face à l'expérimentation humaine en thérapie génique. Pour chacun d'entre eux, on a relevé une multiplicité des facteurs influant sur les modalités de mise en œuvre des essais cliniques, depuis l'expérience des chercheurs dans le traitement d'un type donné de pathologie par thérapie génique jusqu'à l'existence (ou non) de traitements alternatifs, et éventuellement comparables en termes de performance avec un protocole fondé sur le transfert de gènes.

A travers ces deux points, on est déjà bien loin du modèle souvent mis en avant des thérapies géniques à destination des pathologies orphelines, pour lesquelles les protocoles fondés sur le transfert de gène apparaissent bien souvent comme « la » seule thérapeutique actuellement envisageable. Les protocoles de thérapie génique se déploient en effet dans un espace complexe, fortement différencié selon le type de pathologie traité. Ainsi, chaque essai déploie et fabrique de façon spécifiques les éléments de sa pertinence scientifique et clinique, les modalités situées de l'évaluation de ses résultats. Si la thérapeutique, le curatif demeurent l'horizon de l'ensemble de ces essais, nombreux sont ceux qui visent avant tout des objectifs plus locaux, plus situés, plus accessibles aussi. Cette situation conduit à la mise en œuvre par les acteurs de stratégies de niche, qui visent à établir la pertinence d'un essai donné à l'aune non pas d'une concurrence scientifique englobant les thérapies géniques comme un champ unique et unifié, mais de manière plus locale, en fonction des objectifs partiels énoncés plus haut.

Conduire à la fragmentation complète du champ des thérapies géniques serait néanmoins erroné puisque circulent entre ces niches des produits, des techniques, des concepts susceptibles d'être ré-utilisés par d'autres acteurs, et de donner lieu à des montages, des combinaisons différentes (l'exemple typique étant la réutilisation d'un vecteur développé par un laboratoire en vue de combattre une pathologie donnée, par un autre laboratoire, dans le cadre d'un protocole visant une tout autre maladie). De plus, les thérapies géniques conservent, dans leur ensemble, des spécificités bien marquées en ce qui concerne leur manière d'aborder les essais cliniques : petites cohortes, multiplicité d'essais de phases

précoces, faiblesse des résultats en termes thérapeutiques... Ces spécificités définissent une forme de recours à la clinique qui évoque un registre plus expérimental que thérapeutique : bien rares sont au final les patients ayant bénéficié des effets positifs de tels protocoles.

### 1.3 - Comment caractériser un essai clinique de thérapie génique ? De quelques descripteurs spécifiques.

Au terme de ces premières analyses, se pose donc la question des descripteurs pertinents, susceptibles de rendre compte de la diversité des enjeux soulevés par les investigateurs en thérapie génique. Si le fait de cibler des maladies différentes conduit à des problématiques, des enjeux différents, si la phase des essais considérés peinent à rendre compte de l'état d'avancement vers une thérapie stabilisée, « finie », comment décrire la manière dont les essais cliniques de thérapie s'articulent les uns par rapport aux autres ? Qu'est ce qui permet de les distinguer les uns des autres ?

La citation d'Alain Fischer mentionnée dans l'introduction de ce chapitre fournit à ce propos une première piste. Pour lui, l'enjeu est d'« assembler la bonne thérapie ». Tentative est donc ici faite de rendre compte des principales formes « d'assemblage » mobilisées par les acteurs des thérapies géniques cliniques. Il faut pour ce faire prendre au sérieux la manière dont ils décrivent leurs propres pratiques, les différences qu'ils prennent en compte. Ceci impose un détour par des considérations quelque peu techniques, car les descripteurs mobilisés par les acteurs portent sur de subtiles différences caractérisant les « montages » que constituent les essais cliniques. Trois d'entre eux sont plus particulièrement examinés ici : les vecteurs, les gènes, et les « approches thérapeutiques ».

### 1.3.1 – Vecteurs, ou comment faire parvenir un gène au cœur d'une cellule

Après plus de 20 ans de travaux, les caractéristiques, l'efficacité et la sécurité des différents systèmes de transfert de gènes demeurent une préoccupation constante pour les chercheurs en thérapie génique. Les performances insuffisantes des systèmes de transduction sont fréquemment pointées comme l'une des principales raisons de l'échec thérapeutique des essais cliniques réalisés dans les années passées<sup>96</sup>.

L'utilisation clinique de ces vecteurs a cristallisé, à deux reprises au moins, les débats autour de la sécurité des protocoles de thérapie génique. Les premiers essais ont été marqués par la controverse sur la « mutagenèse insertionnelle »<sup>97</sup> due à l'utilisation de rétrovirus<sup>98</sup> : en insérant le transgène en un site aléatoire de l'ADN de la cellule hôte, on craignait que les rétrovirus ne favorisent l'apparition de cancers. Récemment, le décès d'un jeune patient suite à une injection massive d'adénovirus a suscité une polémique autour de la sécurité de ces vecteurs, et des réactions immunitaires qu'ils provoquent<sup>99</sup>.

---

<sup>96</sup> Cf. notamment à ce propos les nombreux articles sur ce thème dans : Cohen-Haguenuer O. (Ed.), (2001), La thérapie génique, Editions Tec & Doc – EM Inter, Paris ; ainsi que Friedmann T., (1999), « The Origins, Evolution and Directions of Human Gene Therapy » in Friedmann T., The Development of Human Gene Therapy, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1-20.

<sup>97</sup> Cette controverse est largement décrite dans le chapitre 6 de cette thèse.

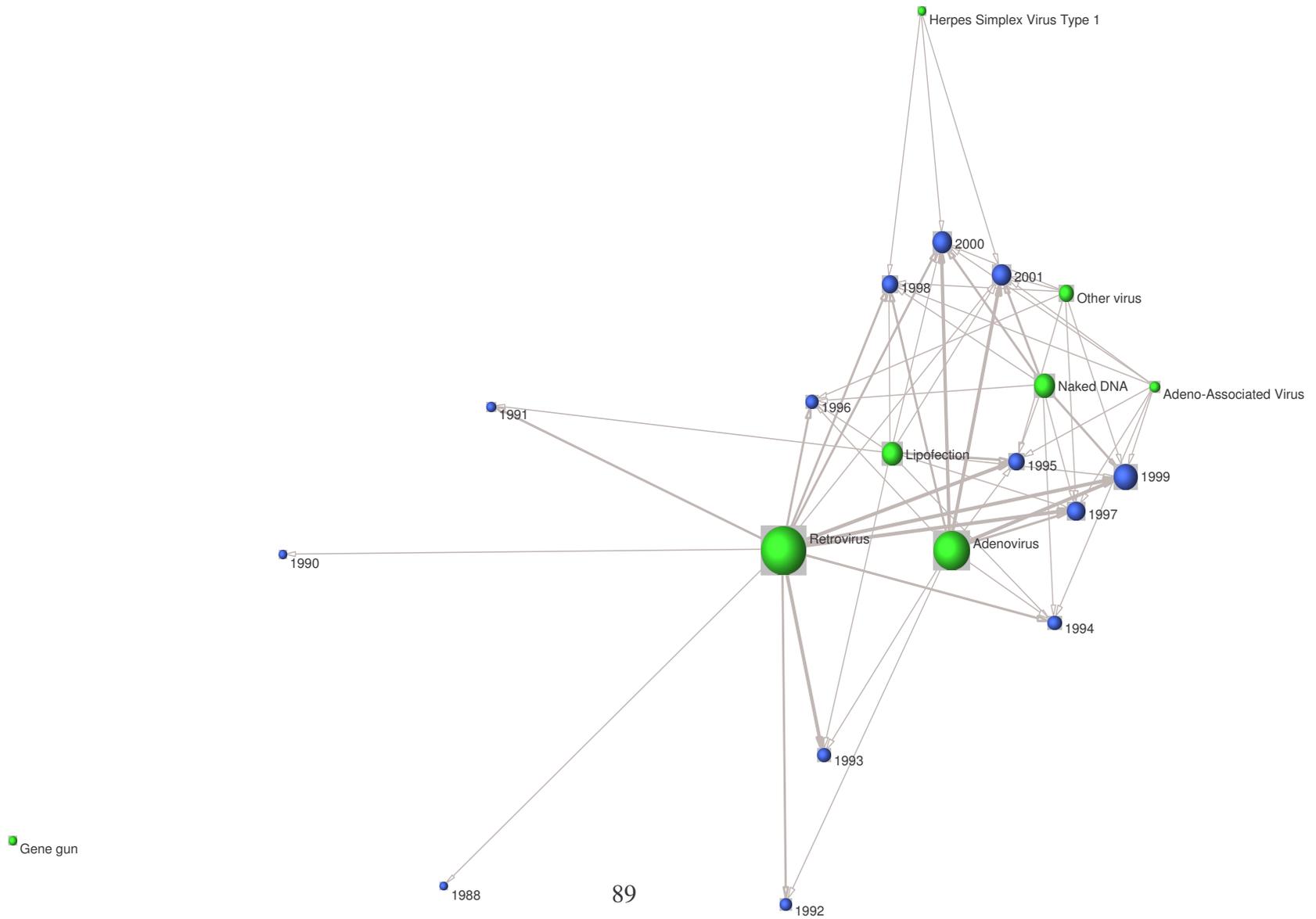
<sup>98</sup> Ce terme est explicité quelques pages plus, dans l'encadré sur les différentes familles de systèmes de transfert de gènes.

<sup>99</sup> En septembre 1999, Jesse Gelsinger, un jeune homme de dix-huit ans, est mort des suites de l'administration d'une dose massive de vecteurs adénoviraux destinés à traiter une pathologie hépatique. L'essai thérapeutique se déroulait à l'Institut pour la thérapie génique humaine de l'université de Pennsylvanie. Une controverse est née suite à cet essai, portant sur le fait que l'équipe d'investigateurs n'avait pas signalé à la Food and Drug Administration les effets secondaires survenus chez certains patients. Début 2000, la FDA a mis un terme à cinq essais qui se déroulaient dans cet institut, avant de prendre, en collaboration avec le NIH, des mesures destinés à assurer une meilleure transmission des informations concernant les incidents survenant au cours des protocoles de thérapie génique. Sur cette controverse, cf. notamment : Thompson L. (2000), "Human Gene Therapy: Harsh Lessons, High Hopes,"

Depuis le début des années 1990, de très nombreux systèmes ont été mis au point, et testés lors d'études précliniques. Un nombre plus restreint d'entre eux est aujourd'hui parvenu jusqu'au stade des essais cliniques. Les chercheurs disposent donc désormais d'une vaste gamme de systèmes de transduction. Le temps n'est plus à la recherche du « vecteur universel », capable d'introduire un transgène dans n'importe quel type de cellule. Au contraire, la multiplicité de systèmes est considérée comme une ressource, permettant d'envisager une grande variété de types de protocoles. Les mérites de chacune des familles de vecteurs sont donc évalués de manière située, à l'aune des caractéristiques et des contraintes des essais cliniques au sein desquels ils sont utilisés.

Le graphique suivant illustre le développement du « répertoire » de systèmes de transduction utilisés dans des essais cliniques sur la période couverte par notre base de données.

Fig. 5 : Réseau-Lu, années et types de vecteurs



On y constate l'élargissement progressif de ce répertoire, depuis la période des premiers essais (1990-1994, partie gauche du graphique), largement menés à l'aide de rétrovirus, puis une période intermédiaire (1994-1997), où se multiplient les essais fondés sur le recours à des adénovirus ou à la lipofection. La période récente, quant à elle, est caractérisée par une augmentation du nombre de systèmes recensés : rétrovirus, adénovirus, lipofection, mais aussi ADN nu, virus « adéno-associés »... On constate d'ailleurs que les différents types de systèmes s'additionnent plus qu'ils ne se succèdent, au moins en ce qui concernent rétro et adénovirus, aussi largement utilisés dans la période récente qu'au moment de leur « introduction » dans les protocoles cliniques<sup>100</sup>.

Cette augmentation du nombre de systèmes de transfert de gènes reflète aussi une forme de spécialisation de la part des firmes et des laboratoires : les acteurs préfèrent souvent focaliser leur activité sur un type de système donné. Il s'en suit une dynamique proche de la stratégie de niche évoquée plus haut, qui conduit ces acteurs non pas tant à se concurrencer de façon frontale qu'à fournir des systèmes aux caractéristiques bien spécifiées, adaptés à des types de protocoles donnés<sup>101</sup>.

A mesure que le nombre de systèmes de transfert de gènes s'accroît, que les chercheurs s'éloignent de l'hypothèse d'un vecteur unique, performant en toutes circonstances, on assiste à l'émergence de liens

---

<sup>100</sup> Attention, il s'agit des mêmes « types » ou familles de vecteurs. Rétrovirus et adénovirus existent en de multiples versions, développées par des firmes ou des laboratoires concurrents, et ont grandement évolué au cours de la période. Par exemple, un grand nombre de gènes « inutiles » a été supprimé au sein des adénovirus, augmentant leur « capacité de transport » (la taille maximale du gène qu'ils sont susceptibles de transporter) et réduisant leur impact négatif sur le système immunitaire humain.

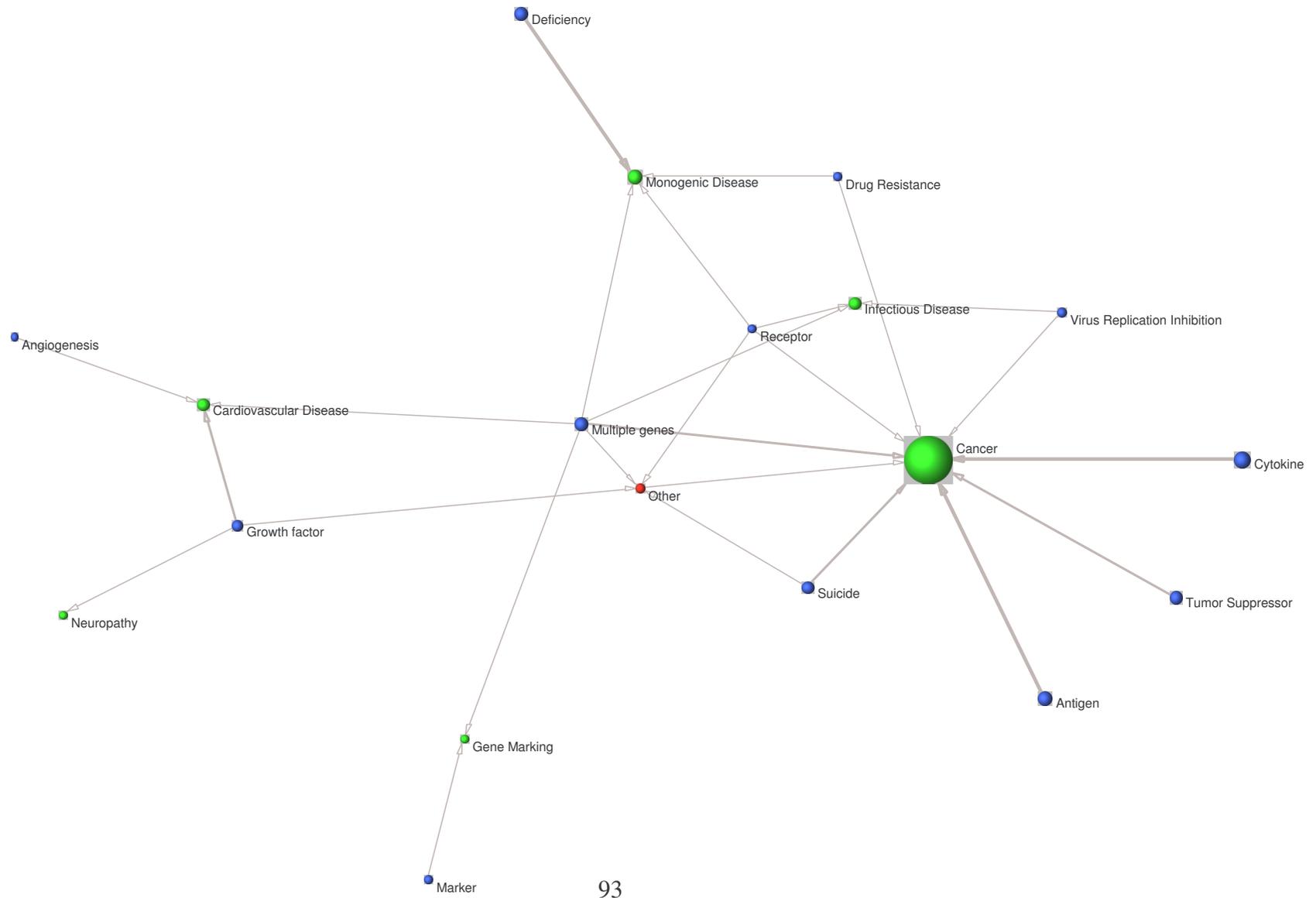
<sup>101</sup> Cette tendance s'accompagne d'une dépendance accrue entre les acteurs, certains ne disposant pas des vecteurs nécessaires à la mise en place des essais qu'ils souhaitent mener, et se trouvant en situation de devoir les obtenir auprès soit d'entreprises, soit d'autres laboratoires.

privilégiés entre le recours à certains vecteurs et le type de pathologie traité.

Le graphique suivant illustre ces configurations émergentes :



Fig. 6 : Réseau-Lu, types de pathologie et stratégies thérapeutiques.



On constate que les recherches menées sur les pathologies cancéreuses occupent une position centrale dans ce schéma. Tous les types de vecteurs ont, à un moment ou un autre, été employés dans un protocole clinique portant sur une telle pathologie. L'ampleur des travaux réalisés en la matière, le nombre et la variété des protocoles mis en œuvre semblent faire de la thérapie génique anticancéreuse un lieu privilégié de l'expérimentation sur les systèmes de transfert de gènes. A l'inverse, les recherches conduites, par exemple, sur le SIDA l'ont été uniquement avec des rétrovirus. Cet élément peut être ramené à l'une des caractéristiques de cette gamme de vecteurs, qui est la capacité à opérer la transduction de cellules en division (dans le cas considéré, les cellules porteuses du virus VIH).

Quatre grands types de vecteurs occupent au final une position relativement centrale dans ce graphique. Ils ont été utilisés dans des protocoles portant sur au moins trois types de pathologie : il s'agit des rétrovirus, des adénovirus, et de deux techniques de transfert de gènes non virales : l'ADN nu, et la lipofection.

Les avantages et inconvénients des différents systèmes de transfert de gènes ont fait l'objet de nombreuses publications et même de quelques tentatives, non encore abouties, de mise en place de standards descriptifs et d'évaluation de leur efficacité<sup>102</sup>. Sans entrer plus avant dans les détails, plusieurs catégories sont généralement mobilisées pour rendre compte des mérites respectifs de chacun de ces outils : la taille maximum du gène thérapeutique pouvant être véhiculé (exprimée en nombre de bases), le type de cellules cibles (autour notamment de l'opposition cellules en division / cellules ne se divisant pas), la stabilité dans le temps de l'expression du gène thérapeutique, le type de

---

<sup>102</sup> C'est notamment l'un des objectifs du réseau Euregenethy, qui se propose de réunir l'ensemble des acteurs intéressés aux techniques de transfert de gène chez l'homme, afin d'en discuter les aspects scientifiques et réglementaires. Ce réseau a notamment conduit à la publication d'un imposant article sur les législations entourant les thérapies géniques dans les différents pays européens : Cohen-Hagenauer O. et al., (2002), "Opinion Paper on the Current Status of the Regulation of Gene Therapy in Europe", Human Gene Therapy, 13: 2085-2110, Novembre.

risques encourus lors de l'utilisation, et enfin, la facilité avec laquelle des vecteurs du type donné peuvent être produits en quantités suffisantes pour une utilisation clinique.

**Encadré : les grandes familles de systèmes de transfert de gènes.**

Les *rétrovirus*, employés dans plus de la moitié des protocoles cliniques de thérapie génique, sont dans leur grande majorité issus d'un rétrovirus murin (MuLV : Murine Leukemia Virus). N'infectant que les cellules en division, ils procèdent par insertion du transgène au sein de la séquence génétique de la cellule cible. Ceci permet, en théorie, une expression du transgène tout au long de la vie de cette dernière. Cette expression peut de plus être transmise aux descendantes de la cellule transduite. Les préoccupations des chercheurs quant à la sécurité de ce type de vecteurs, récemment relancées, portent sur la possibilité qu'une telle insertion du transgène au sein de la séquence génétique soit active un oncogène soit ne vienne perturber l'action d'un anti-oncogène, précipitant dans les deux cas l'apparition d'une pathologie cancéreuse. Les premiers travaux portant sur cette question avaient conclu à l'extrême rareté du phénomène, et donc à la relative innocuité des rétrovirus, avant que l'un des patients inclus dans un essai à l'hôpital Necker à Paris ne soit victime d'une leucémie<sup>103</sup>.

Les principaux problèmes posés par ces vecteurs rétroviraux sont aujourd'hui de trois ordres. Alors qu'ils sont censés conférer une expression stable dans le temps du transgène, l'immense majorité des chercheurs constate une baisse sensible et rapide de cette expression, due semble-t-il à des phénomènes immunitaires. Le second type de problème concerne le ciblage de ces vecteurs, c'est-à-dire leur capacité à n'opérer la transduction du gène thérapeutique que dans un type donné (et variable selon le protocole envisagé) de cellules. Certains chercheurs sont parvenus, en modifiant la protéine d'enveloppe du vecteur, à le doter d'un tropisme pour un type particulier de cellules, mais au prix d'une baisse drastique de l'efficacité du transfert de gènes.

---

<sup>103</sup> Voir le chapitre 6.

Enfin, dernier problème, la construction et la production d'un vecteur rétroviral susceptible d'être utilisé dans un contexte clinique<sup>104</sup> demeurent des opérations longues et coûteuses.

Tout aussi difficiles à produire que les rétrovirus, les *adénovirus* se caractérisent par une grande efficacité en termes de transduction, y compris lorsqu'ils sont confrontés à des cellules ne se divisant pas. Ils ont toutefois deux principaux désavantages: ils n'intègrent pas le transgène dans la séquence de la cellule cible, mais le placent dans son noyau, sous forme de plasmide (une séquence d'ADN circulaire). Il s'en suit une baisse importante de son expression au fur à et à mesure des divisions cellulaires. Plus graves, ces vecteurs suscitent des réactions immunitaires parfois violentes chez les patients, au point que leur utilisation a récemment été remise en cause, ou, tout du moins, soumise à conditions, suite à une série d'accidents ayant entraîné la mort d'au moins un patient.

Plus sûrs, bien plus faciles aussi à produire, les *vecteurs non viraux* (c'est-à-dire fondés non sur des virus modifiés, mais sur des techniques de transfert « physique » de l'ADN dans les cellules-cibles) sont quant à eux handicapés par leur très faible efficacité en termes de transduction. Que l'on considère les systèmes fondés sur les lipides cationiques (l'ADN est couplé à un lipide chargé positivement, qui va faciliter son entrée dans la cellule), les « gene guns »<sup>105</sup>, ou le transfert d'ADN nu dans les cellules musculaires, les vecteurs non viraux peinent à atteindre des taux de transduction suffisants pour générer un effet thérapeutique. Ils font néanmoins l'objet de recherche du fait de leur sécurité d'emploi et de leur faible coût, qui en font des candidats

---

<sup>104</sup> La production de vecteurs de « grade clinique » est un processus complexe, soumis à un contrôle qualité des plus stricts.

<sup>105</sup> Systèmes fondés sur le couplage d'une molécule d'ADN et d'une microbille qui vont être projetées en direction des cellules cibles. Ils sont issus de la recherche sur la modification des cellules végétales.

idéaux pour le traitement par thérapie génique de maladies courantes, ne mettant pas en jeu le pronostic vital des patients.

Ces quelques éléments permettent d'éclairer le lien étroit existant entre les applications cliniques de thérapie génique et les caractéristiques des systèmes de transfert de gènes qui en permettent la réalisation. Si les chercheurs disposent d'une vaste panoplie de systèmes, chacun d'entre eux est pourvu de caractéristiques propres, plus ou moins appropriées à un contexte pathologique et clinique donné. La complexité de ces systèmes, et notamment des systèmes viraux, est telle que la plupart d'entre eux font, aujourd'hui encore, l'objet de nombreux travaux visant à en éclaircir les propriétés et les mécanismes d'action. C'est d'ailleurs un thème de recherche à part entière : la vectorologie, ou étude des systèmes de transfert de gènes, dont l'objet même en fait un pendant incontournable des travaux en thérapie génique. Ainsi, la recherche sur les techniques de transfert de gènes s'est développée comme un champ de recherche, un espace bien spécifié<sup>106</sup>. Industriels et entreprises de biotechnologie ne s'y sont d'ailleurs pas trompés : nombreux sont ceux d'entre eux qui ont abandonné la recherche sur les thérapies géniques en tant que telles afin de se consacrer, de façon plus exclusive, à la mise au point (souvent en collaboration avec des laboratoires publics) et à la commercialisation de systèmes de transfert de gènes.

### **1.3.2 - « Grands » et « petits » gènes**

Multiplication des essais, variété accrue des pathologies traitées : les protocoles cliniques de thérapie génique recourent à un nombre sans cesse croissant de gènes différents. Ce nombre est tel qu'il ne permet pas de faire de l'identité du gène mobilisé par un protocole un descripteur viable des termes et des enjeux des essais.

---

<sup>106</sup> Doté notamment de sa propre publication : [Vectorology](#).

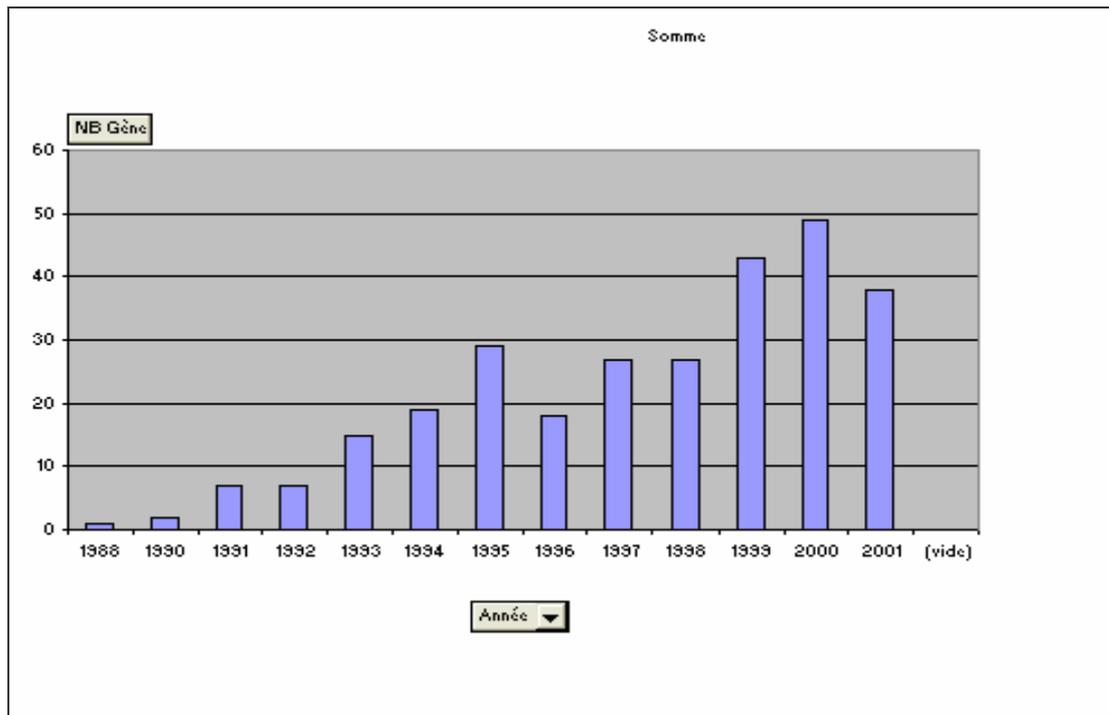


Fig. 7 : Nombre de gènes différents utilisés dans les protocoles, par année.

Ainsi, en 2000, ce sont plus de cinquante gènes différents dont les fonctions et les manifestations ont été étudiées au cours de protocoles géniques. Aussi surprenant ou contre-intuitif que ce point puisse sembler, il apparaît que le gène utilisé ne constitue pas, à bien des égards, un descripteur adéquat des problématiques soulevés par un essai clinique donné. Ainsi deux protocoles recourant au même gène peuvent avoir des implications, soulever des problématiques tout à fait différentes selon qu'ils portent sur une forme de cancer ou une maladie immunitaire. A l'inverse, deux protocoles recourant à des gènes différents (par exemple deux gènes distincts agissant comme autant de « stimulateurs » de l'immunité humaine) peuvent avoir des applications, et susciter des difficultés tout à fait comparables.

Néanmoins, une poignée de gènes apparaît très largement investiguée en clinique, et semble constituer, pour les chercheurs qui les mobilisent, autant d'entités aux propriétés relativement bien connues, susceptibles de participer d'essais problématisant d'autres aspects du protocole (vecteur utilisé, mode d'administration, ...).

Ce schéma associe l'ensemble des gènes utilisés lors d'essais cliniques de thérapie génique avec les types de vecteurs avec lesquels ils ont été utilisés. Il permet de repérer, au centre du graphique, la présence de quelques gènes dont les propriétés thérapeutiques ont été investiguées de manière plus approfondie, en recourant à différents types de vecteurs.





Les huit gènes « centraux » (LacZ, p53, Facteur VIII, GM-CSF, Interleukin 2 et 12, HSV-TK et enfin CFTR) sont ceux auxquels les investigateurs ont le plus fréquemment recours. Bien entendu, leurs propriétés respectives les cantonnent à des types spécifiques de protocole (CFTR est le gène qui code pour la protéine absente chez les patients de mucoviscidose. Il n'est donc utilisé que dans les protocoles visant cette pathologie). Ces gènes constituent des entités aujourd'hui relativement stables et bien caractérisées, « points d'appui » pour les chercheurs dans la définition de leurs protocoles expérimentaux. Bien connus, ils permettant la formulation de questionnements cruciaux ne portant pas directement sur les caractéristiques du gène : comment bien le transduire ? en réguler l'expression ? maximiser son potentiel thérapeutique ? Ils sont au centre de ce que Hans Jorn Rheinberger a appelé des systèmes expérimentaux<sup>107</sup>. Ces gènes sont suffisamment connus et stabilisés pour pouvoir être utilisés en clinique sans générer de risques importants pour les patients, de surprise majeure pour les cliniciens. Mais ils sont tout de même susceptibles d'être mobilisés dans des configurations thérapeutiques nombreuses, parfois inédites et donc capables de participer de la production de nouvelles données, de participer de la « mise en risque », au sens que donne Isabelle Stengers à ce terme, d'autres aspects du protocole expérimental.

### **1.3.3 - Ce que les acteurs font faire aux gènes.**

Dans l'ensemble des bases qui ont été compilées pour réaliser ce travail, figure, sous un titre ou un autre, une mention du type de « stratégie » qui fonde chacun des protocoles recensés. Chacune des bases propose ainsi une typologie des principaux mécanismes biologiques mobilisés par les chercheurs pour produire un effet thérapeutique, et chacun des essais se voit ainsi caractérisé comme participant de l'une des approches recensées<sup>108</sup>. Cette notion

---

<sup>107</sup> Rheinberger H.J., (1997), *op. cit.*

<sup>108</sup> Les typologies variaient selon les bases. J'ai finalement retenu les catégories suivantes : Gene Marking, Multiple genes, Growth factor, Multiple Genes, Deficiency, Drug Resistance,

d'« approche thérapeutique » recouvre à la fois le type de gène utilisé, l'effet qu'il est censé produire, le lieu où il doit être exprimé... Bref, elle décrit à la fois une classe, une catégorie de gènes et la manière dont ceux-ci doivent agir dans un organisme humain pour produire un effet thérapeutique. C'est là une notion centrale puisque c'est elle qui permet de décrire, dans ses grandes lignes, non pas tant un gène, mais la manière dont ce gène est rendu thérapeutique.

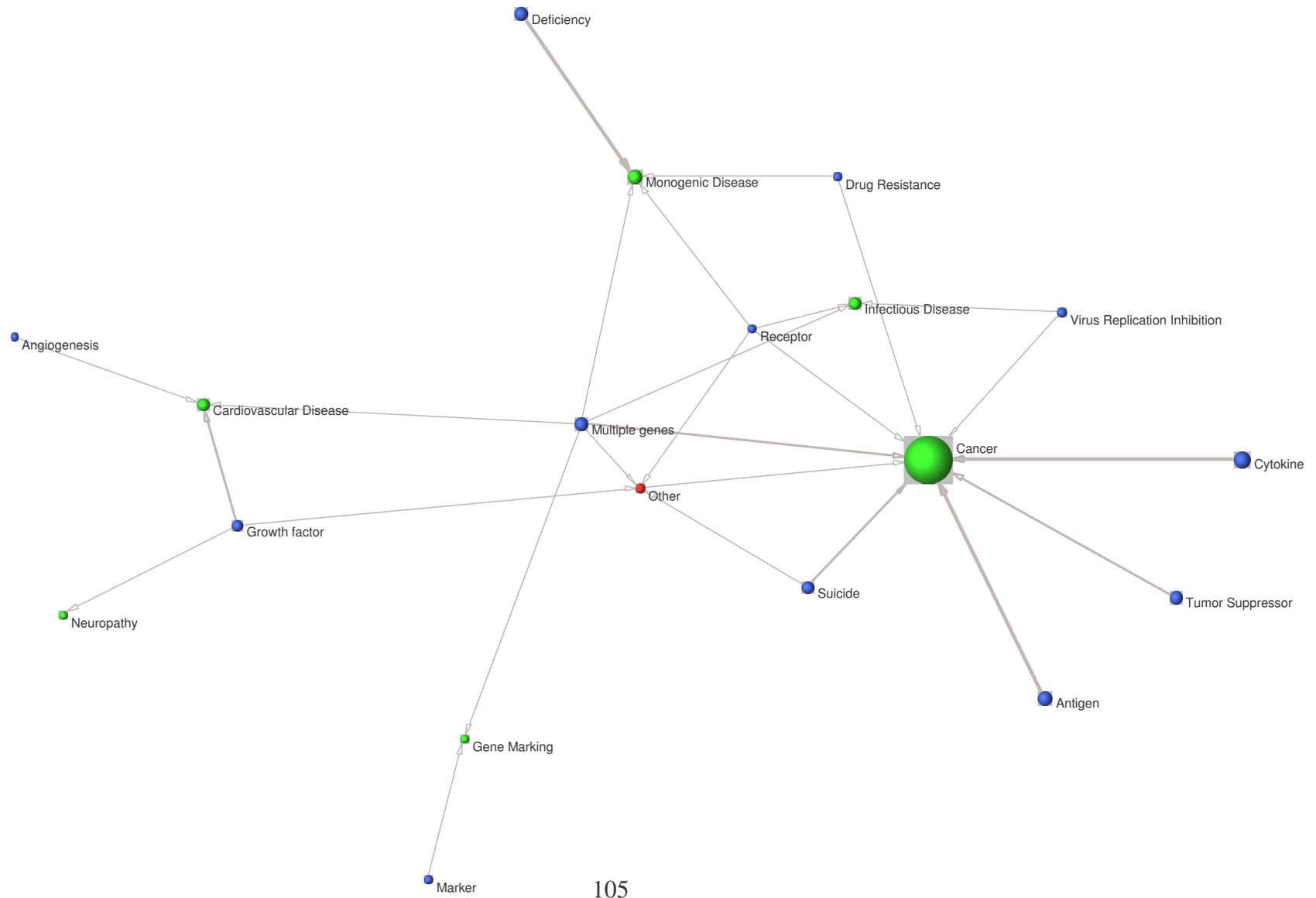
Ce graphique illustre les liens existant entre le type de pathologie traité dans les essais cliniques de thérapie génique et « l'approche thérapeutique » mobilisée dans chacun de ces protocoles.

---

Receptor, Virus Replication Inhibition, Cytokine, Antigen, Tumor Suppressor, Suicide. Nombre d'entre elles seront détaillées un peu plus loin dans ce chapitre, dans la partie portant sur les thérapies géniques du cancer.



Fig. 9 : Réseau-Lu, Types de pathologies et stratégies thérapeutiques.



Ce schéma permet d'apprécier la variété des stratégies développées face aux pathologies cancéreuses, puisque ce ne sont pas moins de sept approches thérapeutiques différentes qui sont recensées pour ce type de pathologies. Trois le sont de façon exclusive : les protocoles recourant aux antigènes, aux gènes codant pour des cytokines ou aux gènes dits « suppresseurs de tumeurs » ne concernent que des pathologies de type cancéreuses.

Ceci permet d'illustrer la variété des enjeux concernant ces différents protocoles : alors que certaines approches (antigènes, cytokines) visent à améliorer la réponse du système immunitaire face à l'agression que constitue la présence de cellules tumorales, le recours aux « gènes suicide » vise à tuer directement les cellules tumorales elles-mêmes. Le point commun entre ces approches est, bien entendu, le recours à un transfert de gènes. Mais les mécanismes biologiques mobilisés ensuite sont fort différents, au point que les conditions à réunir pour fonder un effet thérapeutique diffèrent grandement d'un type de protocole à l'autre. D'un côté, il s'agit de fournir aux cellules immunitaires, sous la forme d'un gène, un signal entraînant leur multiplication (cytokine), ou une information concernant l'identité des cellules tumorales afin de les détruire plus facilement (antigène). De l'autre (gène suicide), il s'agit de donner aux cellules tumorales « l'ordre » de se suicider.

A l'opposé du spectre, on trouve les maladies monogéniques. Si elles ont parfois fait l'objet d'investigations thérapeutiques recourant à un gène de résistance (MDR ou Multi Drug Resistance) ou à plusieurs gènes, elles sont, dans l'immense majorité des cas, traitées selon l'approche dite « déficience », c'est-à-dire consistant à fournir une version saine du gène, lésé ou absent, responsable de la pathologie. De manière comparable, les pathologies cardiovasculaires et neurologiques sont très largement investiguées au moyen de gènes codant pour des facteurs de croissance, l'objectif étant d'accélérer la reconstitution des tissus ou des populations cellulaires déficientes.

En ce qui concerne le VIH, deux approches principales semblent de mise : la première consistant en la tentative d'empêcher le virus de se

multiplier (« Virus Replication Inhibition »), la seconde à brouiller les mécanismes de reconnaissance permettant aux virus d'infecter les lymphocytes T4 humains (« Receptor »).

La situation des thérapies géniques vis-à-vis des grands types de pathologies qu'elles entendent combattre apparaît donc relativement différenciée. On constate ainsi l'existence de nombreuses thérapies géniques anticancéreuses, aux modalités d'action variées (tuer les cellules tumorales directement, renforcer l'immunité, protéger les cellules saines contre un traitement violent type radio ou chimiothérapie), la situation intermédiaire du VIH pour laquelle deux approches principales semblent émerger, et l'existence pour les pathologies vasculaires, neurologiques et monogéniques d'un type quasi unique d'approche thérapeutique par thérapie génique (respectivement l'utilisation de facteurs de croissance et le remplacement du gène déficient).

#### **1.3.4 - Décrire des stratégies thérapeutiques**

Bien que l'enjeu premier de l'ensemble de ces protocoles cliniques demeure la thérapie, l'amélioration de l'état de santé des patients, il existe donc une grande variété de stratégies qui supposent autant « d'enjeux intermédiaires » spécifiques. Ce qui définit un bon protocole, un protocole efficace apparaît à même de varier grandement. De l'expression maîtrisée, stable et durable d'un gène jusque-là absent dans le cas des maladies monogéniques jusqu'à une insertion rapide, violente et systématique des gènes suicide dans les cellules tumorales, chaque type de protocole requiert une manière précise de faire agir le gène.

La manière dont le gène est mobilisé, amené à produire un effet est donc un élément fondamental dans la description et la réalisation d'un protocole de thérapie génique. L'identité des cellules cibles, la localisation de l'expression du gène, son contrôle (doit-elle être mesurée ou au contraire massive ?), sa durée, contribuent tout autant à la définition des caractéristiques d'un protocole donné que la seule

identité du gène auquel ont recours les investigateurs. La notion d'approche thérapeutique constitue donc un descripteur pertinent, en ce qu'elle inclut une information sur la manière dont le gène doit agir. On doit y voir une seconde forme de stabilisation des pratiques autour des thérapies géniques : alors qu'une analyse par maladie, par gène ou par type de vecteur employé ne permet pas de cerner une communauté d'enjeux et de problématiques partagés par différents acteurs, « l'approche thérapeutique » permet de repérer différents types de protocoles qui soulèvent des questions et des problèmes comparables.

A nouveau, un examen attentif des pratiques des chercheurs en thérapie génique amène à se distancer de toute forme abusive d'essentialisation du gène et de son rôle dans la constitution et le fonctionnement d'un organisme. Aucun gène qui ne soit sain ou thérapeutique par essence : les « gènes-suicide » qui déclenchent la mort cellulaire peuvent s'avérer de redoutables armes thérapeutiques, et le remplacement d'un gène lésé, responsable d'une maladie monogénique, ne conduira à rémission ou à amélioration de l'état de santé d'un malade, que s'il est effectué dans des conditions précises (localisation adaptée, expression dans un type et un nombre de cellules données, niveau d'expression adéquat...). Ce sont précisément ces conditions que les essais cliniques de thérapie génique envisagent de démêler.

## 1.4 - Caractériser des stratégies de recherche :

### 1.4.1 – Enjeux des essais

Multiplicité des pathologies, des gènes mobilisés, des approches thérapeutiques, importance des systèmes de transfert de gènes : les données examinées jusqu'alors permettent de mieux saisir la nature et l'étendue des espaces au sein desquels se déploient les protocoles cliniques de thérapies géniques, à travers un recensement des entités qui les peuplent. Quelques-uns des liens privilégiés entre ces entités ont été commentés au fil de ce texte et les descripteurs les mieux à même de rendre compte de la spécificité de chacun de ces protocoles ont été mobilisés. Mais les laboratoires, les hommes et les institutions sont jusque là restés absents de la description. C'est qu'il nous fallait poser les enjeux de la discipline, caractériser les entités posant problème avant de nous lancer plus avant dans l'exploration de quelques-unes des principales stratégies de recherche qui caractérisent le domaine des thérapies géniques.

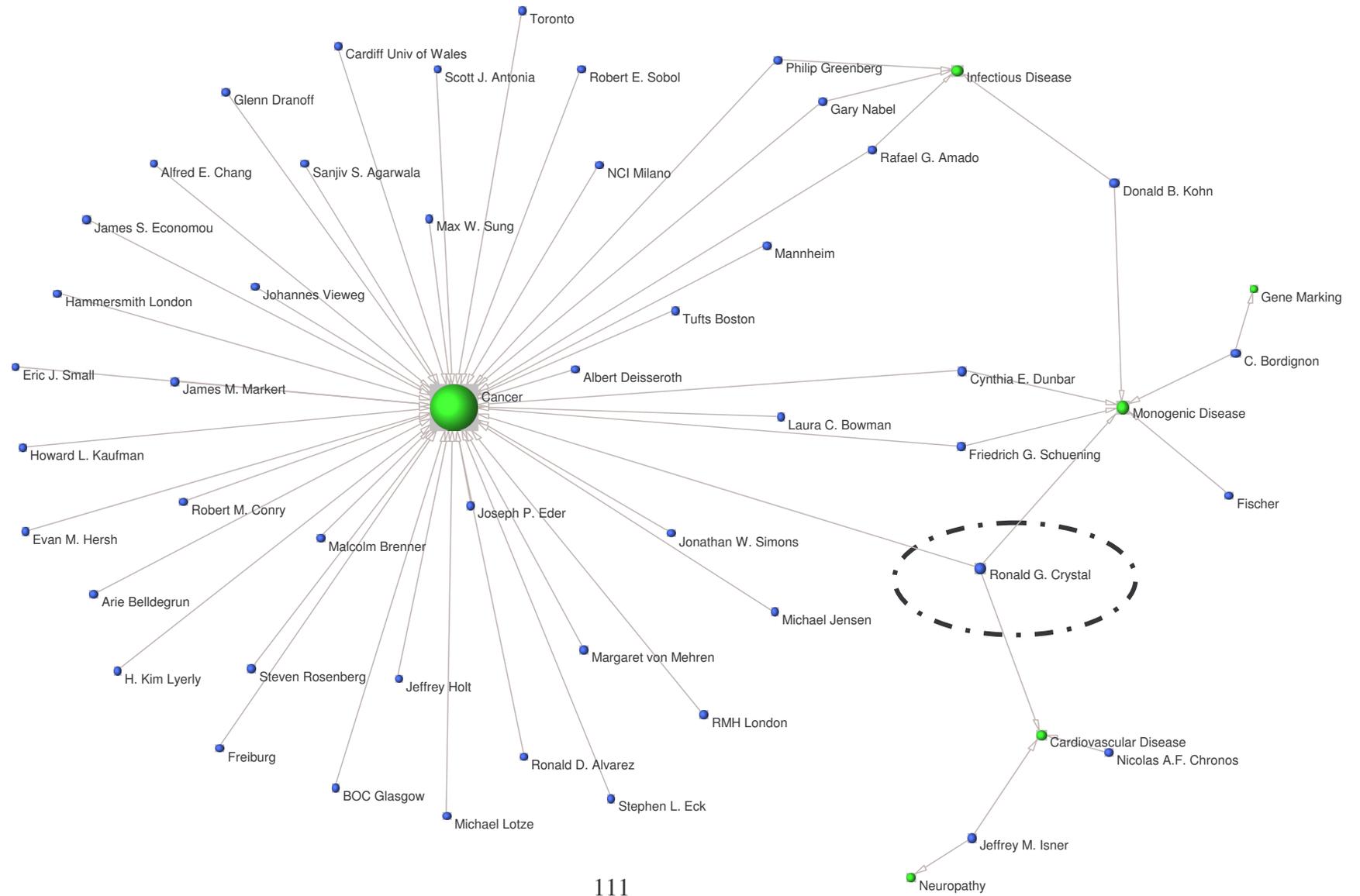
Un premier traitement des données issues de notre base concernant les investigateurs principaux des essais a permis de constater une réelle dispersion : sur près de 500 investigateurs, 344 n'ont réalisé qu'un ou deux essais. De manière comparable, on recense 228 institutions<sup>109</sup> impliquées dans ces essais, dont 189 ont présidé à l'organisation de moins de trois essais. Difficile dans ces conditions d'isoler trajectoires, stratégies de recherche dans la masse des données présentes : ni la spécialisation par pathologie traitée, ni celle par type de vecteur utilisé ne semblent à elles seules capables de rendre compte des logiques de recherche sous-tendant les essais considérés. C'est donc sur la base de

---

<sup>109</sup> Les bases de données qui ont été compilées rassemblaient pêle-mêle, sous la catégorie « institutions », les universités, hôpitaux, et entreprises privées impliqués, en tant que promoteur, dans la réalisation des essais. Elles n'ont pas donc pas pu, à mon regret, être employées pour se pencher sur les modalités de la collaboration entre ces différents types d'acteurs.

plusieurs schémas illustratifs, mettant en scène autant de combinaisons d'entités, que nous allons tenter de démêler les fils de ces stratégies.

Fig. 10 : Réseau-Lu, investigateurs et types de pathologies



Le graphique présenté ici recense tous les investigateurs ayant réalisé au moins trois essais cliniques, liés aux types de pathologie sur lesquels portaient ces essais. On constate que seuls une poignée d'investigateurs ont travaillé sur plusieurs grands types de pathologies. Seul l'un d'entre eux (Ronald G. Crystal, de l'université de Cornell) a réalisé des essais sur trois grands types de pathologie. En examinant ses travaux de manière plus approfondie, on constate que le principal intérêt de ce chercheur et de son équipe va aux techniques de transfert de gènes :

« Nos principaux intérêts en ce qui concerne la recherche portent sur le transfert de gène *in vivo*, une nouvelle technique qui vise à transférer des gènes et des éléments de contrôle appropriés dans des organes spécifiques. (...) Cela permet d'analyser l'expression du gène dans le milieu physiologique concerné, mais aussi le traitement de maladies tant héréditaires qu'acquises (...). Le laboratoire a concentré ses travaux sur un certain nombre de systèmes de transfert de gène, parmi lesquels les rétrovirus, les liposomes et les adénovirus (...) »<sup>110</sup>

Ronald Crystal et son équipe ont participé, entre 1992 et 2001, à la mise en place de 15 essais cliniques de thérapie génique, portant sur des pathologies très diverses (cancer du colon, tumeurs pulmonaires, pathologies coronariennes mais aussi mucoviscidose). Les gènes thérapeutiques mobilisés pour chacun de ces essais variaient bien entendu pour chaque type de maladies (gène déficient pour la mucoviscidose, VEGF<sup>111</sup> pour les pathologies coronariennes, récepteurs visant à accroître la réponse immunitaire dans le cas des cancers). Tous ces essais ont néanmoins été réalisés avec les versions successives des vecteurs adénoviraux conçus dans son laboratoire.

---

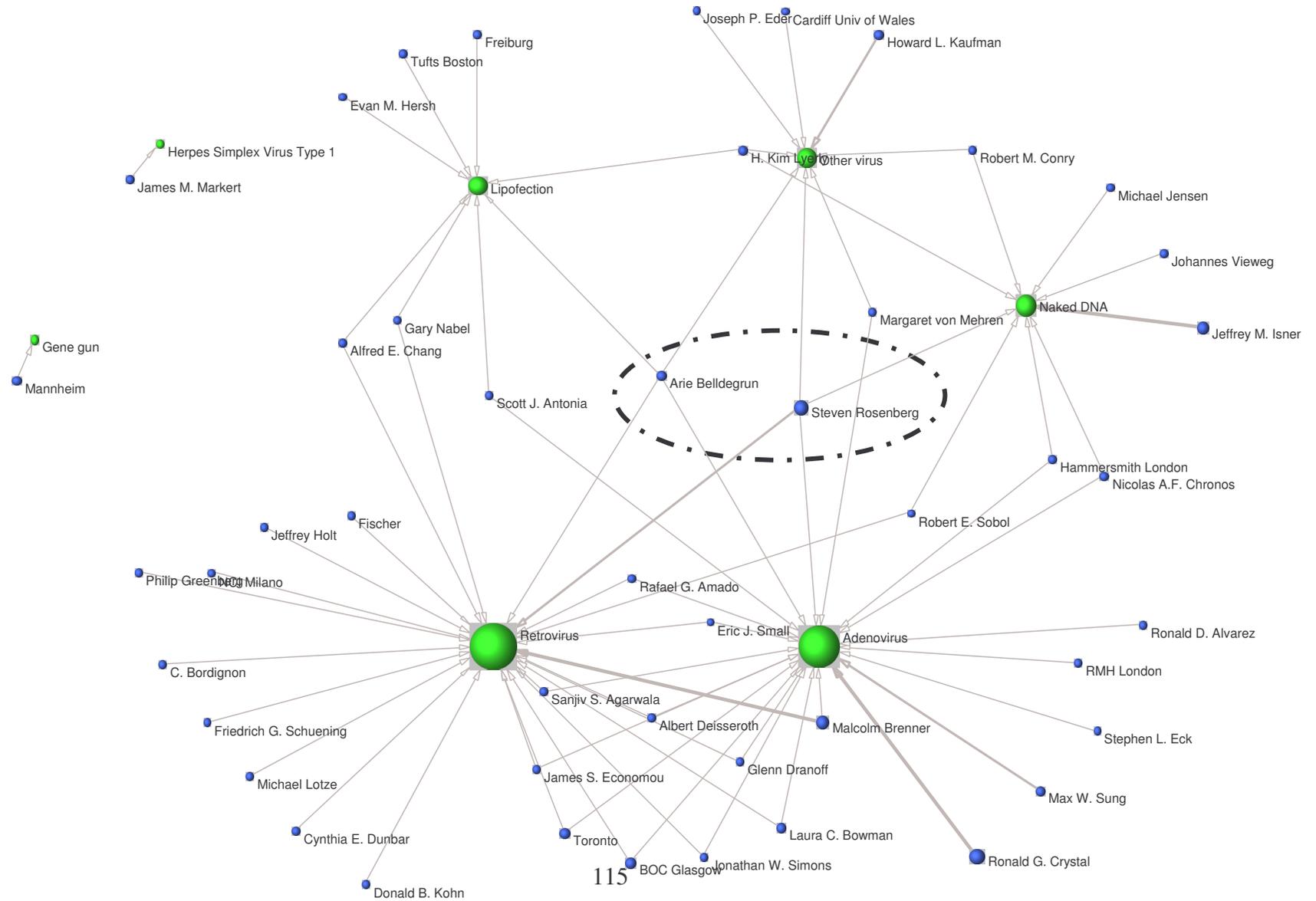
<sup>110</sup> « Our major research interests are in *in vivo* gene transfer, a new technique for transferring genes and appropriate controlling elements to specific organs (...) it permits analysis of gene expression in the relevant physiologic milieu and also the treatment of hereditary and acquired diseases (...). The laboratory has focused on an number of vector systems, including retrovirus, liposome and adenovirus”. Cette présentation des travaux de R. Crystal et de son équipe est extraite du site de l'université de Cornell : <http://140.251.128.124/Faculty/Crystal.html>

<sup>111</sup> Ce gène code pour une protéine favorisant le développement du système vasculaire.

Ce cas apparaît représentatif d'un premier type de stratégie de recherche en thérapie génique, qui met l'accent sur l'étude et le développement de systèmes de transfert de gènes, ces systèmes pouvant ensuite être repris dans des protocoles variés, tant du point de vue de la pathologie considérée que du gène thérapeutique utilisé. Bien entendu, chacun de ces vecteurs impose certaines spécificités, restreignant de fait le champ des pathologies et des approches thérapeutiques qui pourront être investiguées grâce à lui. La caractérisation du vecteur, la mesure de ces performances, le recensement de ses éventuels effets secondaires demeurent néanmoins au centre du dispositif expérimental et clinique que constitue ce premier type d'essais cliniques.



Fig. 11 : Réseau-Lu, investigateurs et types de vecteurs.



Ce second schéma illustre le recours aux différents types de vecteurs des investigateurs ayant réalisé au moins 3 essais cliniques. Peu d'investigateurs ont eu recours à plusieurs types de systèmes de transfert de gènes. On constate néanmoins les positions centrales de Steven Rosenberg et Arie Belldegrun, seuls investigateurs à avoir réalisé des essais sur la base de 4 systèmes de vecteurs différents. Rosenberg, pionnier des thérapies géniques, a réalisé 14 essais entre 1988 et 2001. Pour ce faire, il a eu recours à de nombreux vecteurs, mais aussi à cinq gènes différents. Sa stratégie de recherche semble quant à elle centrée autour d'une pathologie, puisque l'ensemble de ses essais, à l'exception du premier, a été réalisé sur des patients atteints de mélanomes. Au centre du système expérimental mis en place par Rosenberg, au centre de sa stratégie de recherche aussi, on trouve donc une pathologie : le mélanome. L'enjeu de ses travaux est la capacité des thérapies géniques à produire une thérapeutique efficace face à cette maladie et, pour ce faire, il a successivement eu recours, lors d'essais cliniques, à un grand nombre des combinaisons d'entités (vecteurs, gènes, approches thérapeutiques) susceptibles d'être utilisées dans un tel contexte.

Enfin, un examen attentif des données a permis de repérer une troisième stratégie, illustrée par le cas de Jeffrey Isner, chercheur à la Tufts University. Isner a conduit onze essais cliniques, portant sur des pathologies vasculaires, cardiovasculaires ou neurologiques, tous réalisés sur la base du système de transfert de gènes consistant en l'injection d'ADN nu. Cette technique compte parmi les moins coûteuses et les plus simples à mettre en place en la matière, même si elle n'est pas parmi les plus efficaces. Mais selon les propres termes d'Isner, ça n'est pas là l'important :

(évoquant le vecteur auquel lui et son équipe ont recours )

« L'approche que nous avons choisie s'est avérée inutile en ce qui concerne le traitement des maladies héréditaires. Mais nos méthodes sont adaptées pour

une expression très localisée, et relativement passagère du gène. Nous n'avons besoin qu'il fonctionne que durant deux à quatre semaines. »<sup>112</sup>

Ainsi, l'équipe de Isner revendique le fait d'utiliser le système de transfert de gènes le moins contraignant, même s'il ne s'agit pas du plus efficace. Les pathologies adressées par les essais sont variées, même si elles consistent toutes en une dégradation de tissus organiques susceptibles d'être palliée par une meilleure vascularisation de ces derniers. En effet, Isner et ses collègues recourent de manière systématique au même gène dans l'ensemble de leurs essais cliniques. Il s'agit du VEGF, ou Vascular Endothelial Growth Factor, gène qui stimule la croissance de vaisseaux sanguins. La stratégie de recherche employée semble donc ici passer par l'investigation des possibilités thérapeutiques d'un gène précis, dans l'ensemble des configurations pathologiques s'y prêtant. Le système expérimental qu'Isner entend explorer est donc l'ensemble des configurations au sein desquelles le gène VEGF est susceptible d'induire un effet thérapeutique chez l'être humain.

#### **1.4.2 - Les niches de l'expérimentation**

Les trois « échantillons » présentés ici n'ont pas pour vocation de constituer autant « d'idéaux-types »<sup>113</sup> des stratégies mises en place par les investigateurs et les laboratoires de thérapie génique. Il s'agit plutôt d'illustrer le fait que les préoccupations, les problématiques et les enjeux que soulève la pratique clinique des thérapies géniques peuvent être grandement différenciés, et donner lieu à des formes de

---

<sup>112</sup> « The approach we take turned out not to be useful in treating inheritable disease. But our methods are suitable for very localised, relatively transient expression. We only need the gene to work for two to four weeks. ». Cette citation est extraite d'un article intitulé "Hope for Gene Therapy", publié par la revue Scientific American. L'article est disponible ici : <http://www.pbs.org/saf/1202/features/genetherapy.htm>

<sup>113</sup> Sur le concept d'idéal-type : Weber M., (1971), Économie et société, Paris, Plon.

spécialisation, à la création de niches aux contours les plus variés<sup>114</sup>. Les exemples qui viennent d'être développés permettent néanmoins de souligner quelques-unes des formes les plus stables de cette spécialisation : le traitement d'une pathologie donnée, le recours à un type précis de vecteur ou l'investigation des propriétés thérapeutiques d'un gène constituent autant d'options susceptibles de fonder la stratégie d'une équipe de recherche. Je me concentrerai, dans la dernière partie de ce chapitre, sur l'une de ces spécialités : les thérapies géniques du cancer. La variété des travaux menés en la matière permet en effet de pousser plus avant l'analyse de la notion de « stratégie thérapeutique » développée précédemment.

---

114 Et il ne s'agit pas ici d'être exhaustif. Constituer une typologie pertinente et exhaustive de ces stratégies constitue un énorme travail, qui aurait mérité en tant que tel une thèse. La mienne se distingue d'une telle option tant dans son projet – qui est de questionner la pratique clinique des thérapies géniques en tant qu'elle participe d'une re-définition de ce en quoi consiste l'expérimentation clinique et ses enjeux – que dans ses méthodes : je n'ai pas cherché à recenser de manière systématique les stratégies et le positionnement des firmes et des laboratoires s'intéressant aux thérapies géniques.

## 1.5 - De la construction de stratégies thérapeutiques : « focus » sur les thérapies géniques du cancer.

« Pour traiter le cancer, les thérapies géniques expérimentales prennent des formes variées ; certaines impliquent de faire parvenir aux cellules cancéreuses des gènes qui entraînent l'apparition de molécules toxiques. (...) D'autres approches visent à corriger ou à compenser des mutations génétiques. D'autres encore tentent d'activer les processus qui, normalement, réparent ces erreurs. Et quantité d'idées proviennent d'aperçus sur la manière dont les tumeurs échappent à la détection et à la destruction par le système immunitaire, sur la manière dont elles se diffusent depuis leur site d'origine, dont elles acquièrent un approvisionnement en sang, et accomplissent d'autres exploits qui leur permettent de résister et de se diffuser. »<sup>115</sup>

Dressant en 1997 le bilan de près de dix années de thérapie génique du cancer, Mickael Blaese, l'un des instigateurs du champ, ne manque pas de souligner la diversité des approches développées. Le recours au transfert comme une arme anticancéreuse a donné lieu, en quelques années, au développement et à l'expérimentation de plusieurs types de stratégies, reposant sur l'utilisation de gènes thérapeutiques aux effets bien différenciés. « Entraîner l'apparition de », « corriger », « compenser », « activer », empêcher (la diffusion de la tumeur ou sa vascularisation...) : les effets attendus des protocoles de thérapie génique anticancéreuse sont non seulement nombreux, mais décrits en des termes forts, bien différenciés. Les gènes thérapeutiques ne se contentent pas d'être exprimés. Ils participent d'une stratégie

---

115 "For treating cancer, experimental gene therapies take varied forms; some involve imparting cancer cells with genes that give rise to toxic molecules. (...) Other designs aim to correct or compensate for genetic mutations. Still others attempt to activate the processes by which such defects are normally repaired. And a host of ideas are coming from insights into how tumors evade recognition and destruction by the immune system, how they spread away from their sites of origin, how they gain a new blood supply and how they accomplish other feats that allow them to endure and spread." Blaese R. M., (1997), "Gene Therapy for Cancer", Scientific American, (Juin).

complexe, d'un plan aux ressorts multiples qui vise à produire un effet thérapeutique.

Approches immunologiques, gènes suicide, vaccins anticancéreux... les chercheurs en thérapie génique, mobilisant dans leurs travaux des pans conséquents de la recherche biomédicale moderne, abordent la question des pathologies anticancéreuses de bien des manières. Ils ne proposent pas une unique alternative à l'arsenal existant des thérapies anticancéreuses, mais toute une gamme de protocoles. Les solutions proposées ne se ressemblent guère : certains travaillent purement et simplement à éradiquer les tumeurs de l'organisme des patients, d'autres à protéger ces derniers des effets les plus délétères des chimiothérapies, d'autres enfin à prévenir le développement de la maladie chez les personnes chez qui l'on a détecté une susceptibilité, ou prédisposition, génétique.

Ainsi, à l'image de l'ensemble des spécialités qui, avant elles, se sont penchées sur le délicat problème de la thérapeutique du cancer, les thérapies géniques ont renoncé à la recherche du Graal, du médicament anticancéreux unique et susceptible de venir à bout de toutes les formes de la maladie. Les investigations portent aujourd'hui sur la mise en place de différents traitements aux cibles et aux objectifs localisés. Bien entendu, aucun de ces traitements n'égale aujourd'hui la diffusion qu'ont connue la chimiothérapie, la radiothérapie et l'approche chirurgicale des tumeurs cancéreuses. La thérapie génique du cancer ne propose aujourd'hui que des solutions « expérimentales », des pistes thérapeutiques explorées en laboratoire et dans le cadre d'essais cliniques.

Il serait tentant de lier la multiplicité de ces approches au fait qu'il n'existe pas un unique gène du cancer, qu'il n'existe pas non plus un mais des cancers, aux formes et aux manifestations variées, ou enfin au fait que le cancer est une pathologie multifactorielle, à l'étiologie aujourd'hui encore largement controversée, et qui ne peut

certainement être ramenée aux seules composantes génétiques de la maladie. Toutefois l'ensemble de ces arguments se fonde sur l'idée que les thérapies géniques sont fondées sur les seules bases génétiques du cancer<sup>116</sup>. Or, le tableau que dessine aujourd'hui une investigation quelque peu approfondie des différentes stratégies semble contredire cet argument. Il révèle une diversité des pratiques et des approches thérapeutiques bien plus grande encore, approches qui ne mobilisent pas systématiquement les dimensions génétiques de l'étiologie cancéreuse.

Chacune de ces stratégies repose en effet sur une approche particulière des pathologies cancéreuses, se saisit d'un point d'ancrage distinct qui lui permet de différencier tissus sains et tumoraux, et de combattre la maladie. Cette « prise »<sup>117</sup> ne repose pas nécessairement sur une mobilisation des caractéristiques génétiques des cellules tumorales. S'il s'agit parfois de compenser directement l'effet des mutations génétiques qui transforme une cellule saine en cellule tumorale, il peut aussi s'agir de déclencher, en totale indifférence avec leur génotype, le suicide de ces cellules ou de protéger l'organisme des patients des effets secondaires délétères de certains traitements largement usités – la chimiothérapie par exemple. Et du fait même de cette diversité, chacune de ces approches soulève autant d'enjeux techniques qui lui sont spécifiques et propose, de manière tout aussi spécifique, autant de défis cliniques et thérapeutiques.

---

<sup>116</sup> Sur ce point, cf. notamment l'article (quelque peu daté aujourd'hui, puisqu'il n'évoque les thérapies géniques « sans relations génétiques initiales » que comme des hypothèses à creuser) de Jean Claude Salomon. Salomon J.-C., (1996), "En marge d'un constat d'échec : thérapie génique et cancers", The Cancer Journal, vol. 9, n°1, january-february, p.2.

<sup>117</sup> Bessy et Chateauraynaud ont développé le concept de « prise » et le définissent de la manière suivante : « La notion de prise décrit les relations entre les hommes et les choses en les prenant dans les deux sens : dans le sens d'avoir prise sur, expression qui désigne souvent une ascendance de l'humain (actif, interactif, interrogatif) sur l'objet et son environnement (inerte, passif, construit) et dans celui de donner prise à, formule qui permet d'accorder aux corps une irréductibilité ». Bessy C., Chateauraynaud F., (1995), Experts et faussaires. Pour une sociologie de la perception, Paris, A.M. Métailié.

Ainsi, chacune des stratégies anticancéreuses participe d'un agencement sociotechnique, qui met en scène non seulement un gène (ou un type de gènes) particulier, une définition située de ce qu'est une pathologie cancéreuse, mais aussi une proposition quant aux caractéristiques des patients susceptibles d'être traités, quant à la manière dont les thérapies géniques définissent leur pertinence clinique et s'insèrent dans le champ plus vaste de l'arsenal thérapeutique existant.

Chacune des stratégies existantes donne lieu à la mise en place d'autant d'extensions du champ des phénomènes et des connaissances à prendre en compte pour mettre au point un protocole efficace. Il s'agit à chaque fois de fonder simultanément un dispositif thérapeutique innovant et le champ d'intervention thérapeutique qui va lui correspondre. Pas la simple application en clinique des découvertes effectuées dans le laboratoire, donc, mais la résolution conjointe des défis lancés par les performances du système de transfert de gènes, par la complexité des interactions biologiques à l'œuvre dans les protocoles, par le choix, le recrutement et le respect des patients, par la caractérisation du type de pathologie ciblée et la pertinence de l'approche par thérapie génique vis-à-vis des autres formes de traitement existantes.

Il s'agit donc ici de rendre compte de ces « configurations », de ces subtils enchevêtrements de faits, d'hypothèses, de projets et d'interrogations. Il s'agit d'en explorer les composantes et les contours, la manière dont ils articulent entités biologiques, savoirs biomédicaux et approches cliniques, la manière aussi dont ils sont évalués, mis à l'épreuve et parfois remis en cause. Une telle description ne doit pourtant pas amener à décréter la complète fragmentation du champ de la thérapie génique du cancer. Innovations et informations circulent entre les tenants des différentes approches, qu'il s'agisse des derniers développements des systèmes de transfert

de gènes, des progrès en matière d'immunologie et des raffinements croissants dans la manière de décrire et de classer les pathologies cancéreuses. Et les promoteurs des différentes stratégies existantes ne manquent pas d'être confrontés à un certain nombre d'interrogations communes.

### **1.5.1 - Du développement des thérapies géniques du cancer :**

« Les chercheurs exploraient initialement les thérapies géniques pour remédier à des pathologies causées par des instructions génétiques déficientes, ou des mutations, passées d'une génération à l'autre. »<sup>118</sup>

Pourtant, dès les premiers essais réalisés, les chercheurs en thérapie génique vont contredire tous ceux qui voyaient en la discipline une thérapeutique axée en premier lieu sur les maladies monogéniques, en se lançant de manière déterminée à l'assaut des différentes formes de cancer. Pour les tenants de la discipline, le point est clair : les thérapies géniques ne peuvent se résumer à l'identité entre facteur causal de la pathologie (un gène lésé ou absent dans le cas des maladies monogéniques) et agent thérapeutique (un gène). Et le développement rapide des essais cliniques portant sur des pathologies cancéreuses ne va pas manquer de leur donner raison. Quelques-unes des plus éminentes figures de l'oncologie, à l'image de Rosenberg, le père des traitements à l'interleukin 2, voient en effet dans les thérapies géniques une technique susceptible de réels accomplissements thérapeutiques à relativement court terme.

Les traitements existants pour le cancer n'en finissent pas de montrer leurs limites, et aucune percée notable n'est venue bouleverser le domaine de l'oncologie depuis bien des années. Les thérapies géniques apparaissent ainsi comme une technique digne d'intérêt, susceptible de venir suppléer aux limitations des thérapeutiques déjà disponibles. Dès l'autorisation des premiers essais, le cancer va donc occuper une

---

<sup>118</sup> Blaese M., (1997), *op. cit.*

place prépondérante parmi les travaux des chercheurs. Cette orientation a pour conséquence, cela a été souligné, la mise en place d'un nombre important d'essais cliniques.

Une question se pose dès lors : comment les thérapies géniques, qui avaient été pensées comme le remède idéal contre les pathologies monogéniques, sont-elles devenues une arme potentielle contre le cancer ? Comment le recours à un outil fondé sur l'utilisation de « gènes thérapeutiques » s'est-il imposé comme une piste viable dans la lutte contre une pathologie multifactorielle, aux manifestations diverses et aux ressorts génétiques encore mal cernés ?

Différents éléments doivent être mobilisés pour rendre compte de ce point. Le premier concerne tout simplement le nombre de patients concernés. Selon l'OMS, le cancer est la troisième cause de mortalité au monde. Près de 10 millions d'individus développent la maladie chaque année, et 6 millions en meurent. Or, les traitements les plus largement disponibles – dans les pays développés du moins - (ablation chirurgicale de la tumeur, radiothérapie, chimiothérapie) ne parviennent, dans bien des cas, qu'à prolonger de quelques mois ou années la vie des patients, souvent au prix de dramatiques souffrances. Les rémissions complètes sont relativement rares, et souvent cantonnées à des formes bien précises de la maladie.

Depuis plusieurs décennies, le cancer constitue donc un enjeu défini, clairement établi pour la recherche biomédicale. De nombreuses disciplines, de nombreux laboratoires s'emploient, à une échelle quasi-industrielle parfois, à en étudier les mécanismes et les manifestations et à proposer de nouveaux traitements. De manière plus large encore, la maladie est présente, discutée sur la scène publique et jusque dans les plus hautes sphères politiques. Que l'on pense à la politique de « Guerre contre le cancer », mise en place aux Etats-Unis par le président Carter, ou aux nombreuses fondations qui, dans l'ensemble des pays occidentaux, stimulent et financent la recherche, on constate

que le cancer est un enjeu majeur pour la science et la médecine modernes.

De ce fait, la recherche contre le cancer compte certainement comme la tradition la plus fermement établie de la biomédecine moderne. Présente sur l'agenda politique depuis des décennies, préoccupation majeure pour les firmes pharmaceutiques, elle bénéficie, dans l'ensemble des pays occidentaux, de crédits substantiels et s'appuie sur des enseignements, des savoirs, des traditions disciplinaires propres. Qu'elle soit clinique ou expérimentale, l'oncologie est une spécialité biomédicale à part entière. Plus encore, comme l'ont souligné différents travaux historiques et sociologiques, la recherche sur les pathologies cancéreuses a très largement contribué à définir quelques-uns des principaux attributs de la biomédecine moderne, en forgeant quelques-uns de ses principaux outils. Ainsi, la mise en place de critères scientifiques dans l'évaluation des médicaments, la mise en forme de la méthodologie des essais cliniques<sup>119</sup>, et, de manière peut être plus frappante encore, le recours, dans le cadre de travaux expérimentaux, aux animaux de laboratoire<sup>120</sup>, sont le fruit des investigations menées, depuis la seconde Guerre Mondiale, sur les pathologies cancéreuses et leurs traitements.

Financements importants, structures de recherche, d'enseignement bien établies, disponibilité aisée des données épidémiologiques : la situation du cancer contraste avec celle des maladies « orphelines », cible originelle des thérapies géniques, dont la récente émergence comme un problème pour la recherche biomédicale n'a eu lieu qu'au

---

<sup>119</sup> Marks H., (1999), La médecine des preuves, Paris, Institut Synthélabo.

<sup>120</sup> Sur ce point, voir : Gaudillière J. P., (2001), "Making Heredity in Mice and Men : the Production and Uses of Animal Models in Postwar Human Genetics", in Gaudillière J.P., Löwy I. (ed.), Heredity and Infection: The History of Disease Transmission, (Studies in the History of Science, Technology and Medicine, number 14.), New York: Routledge. Voir aussi les travaux du même auteur sur l'invention de la biomédecine : Gaudillière J.P., (2002), Inventer la biomédecine. La France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965), Paris, La Découverte.

prix d'immenses efforts, d'un militantisme acharné des associations, des patients et de leurs familles<sup>121</sup>.

Qui plus est, au début des années 1980, alors que se dessinent les modalités d'une intervention thérapeutique sur l'homme au moyen du transfert de gènes, la question de l'étiologie des pathologies cancéreuses est en proie à l'un des nombreux tournants de son histoire. L'oncogénèse, c'est-à-dire de l'étude des mécanismes génétiques induisant la transformation d'une cellule saine en cellules tumorales, semble en passe de pouvoir fournir une explication des principaux mécanismes présidant au déclenchement de la maladie.

Tout au long du XX<sup>e</sup> siècle, la question des déterminants et des causes des pathologies cancéreuses a fait l'objet de nombreuses investigations, et donné lieu à de nombreuses hypothèses. A l'aube des années 1980, les hypothèses moléculaires et virales semblent en perte de vitesse face au développement de l'oncogénèse, à la « génétisation » de l'étiologie du cancer. Joan Fujimara<sup>122</sup> a décrit la manière dont les outils du génie génétique ont permis l'avènement de cette discipline, et la popularisation de l'étude des mécanismes génétiques à l'origine des pathologies cancéreuses. En quelques années s'est ouvert un nouveau champ de recherche, porteur d'espoirs de découverte mais aussi d'opportunités pour les scientifiques impliqués. Les formes plus anciennes d'investigation de la maladie ont été mises à mal. A partir de cette période, l'origine des manifestations cancéreuses n'est plus à chercher dans des phénomènes viraux ou moléculaires, mais dans les traits et altérations génétiques des populations de cellules tumorales, dans les interactions entre

---

<sup>121</sup> Voir sur ce thème : Rabeharisoa V., Callon M., (1999), Le Pouvoir des malades. L'Association française contre les myopathies et la recherche, Paris : Presses de l'Ecole des mines de Paris.

<sup>122</sup> Voir notamment l'ouvrage : Fujimura J., (1996), *Crafting Science: A Sociohistory of the Quest for the Genetics of Cancer*, Harvard University Press ainsi que l'article suivant : Fujimura J. H., (1988), "The Molecular Biological Bandwagon in Cancer Research : Where Social Worlds Meet." Social Problems 35(3): 261-283.

oncogènes et oncosuppresseurs, entre gènes déclenchant les comportements aberrants des cellules et gènes visant à les réguler. Il ne faut toutefois pas s'y tromper : si le développement de l'oncogénèse, l'emphase mise au cours des années 1980 sur les mécanismes génétiques à l'origine des pathologies tumorales ont partie liée avec le développement de la thérapie génique du cancer, il ne faut pas y voir un rapport de cause à effet, ou une quelconque « filiation » directe et incontestable. Aussi cruciale soit-elle, la découverte, sous l'impulsion notamment de Robert Weinberg<sup>123</sup>, des gènes impliqués dans le déclenchement des phénomènes cancéreux n'a jusqu'alors posé les bases que d'un nombre limité des protocoles de thérapie génique existants. Comme je tenterai de le montrer dans ce texte, si les thérapies géniques se fondent sur l'utilisation thérapeutique de gènes, elle ne suppose que dans certaines approches précises une prise en compte de l'étiologie génétique des pathologies cancéreuses.

De plus, l'ampleur des ravages causés par la maladie fait du cancer un enjeu financier important. Au vu de la masse des patients concernés, les retombées financières d'un éventuel traitement ne pouvaient manquer d'attirer les investissements des grandes firmes pharmaceutiques. Dès leur naissance, les thérapies géniques ont ainsi fait l'objet d'investissements importants en provenance du secteur privé. Entre 1990 et 1995 sont apparues de nombreuses start-ups de biotechnologie à l'activité centrée sur la mise au point de produits de thérapie génique. Généralement fondées par des chercheurs issus de la recherche publique, leur viabilité commerciale reposait sur leur savoir-faire, ainsi que sur la perspective de la valorisation des brevets déposés, en adéquation avec les réformes américaines de l'ère Reagan, par les scientifiques. Rapidement, elles profitent largement de subsides et investissements en provenance des principaux groupes

---

<sup>123</sup> Ce dernier décrit les travaux qui l'ont amené à découvrir les oncogènes dans son ouvrage : Weinberg R., (1996), Racing to the beginning of the road, Random House, New York.

pharmaceutiques. Nombre d'entre elles finiront d'ailleurs rachetées par ces derniers. Nombreuses aussi sont celles qui voient dans l'étude des phénomènes cancéreux un marché porteur, bien plus lucratif à terme que tout traitement visant une maladie monogénique.<sup>124</sup>

Enfin, dernier point ayant partie liée avec le développement de la thérapie génique du cancer : le nombre et la situation des patients atteints par cette pathologie, l'existence d'une tradition d'expérimentations cliniques en oncologie<sup>125</sup> rendent relativement facile la réalisation d'essais cliniques. Alors que les victimes des maladies monogéniques pressenties pour la mise en place des premiers protocoles se comptent parfois sur les doigts de deux mains, les malades du cancer sont nombreux, et se trouvent, dans un nombre conséquent de cas, dans une situation telle que le recours à une thérapeutique expérimentale n'apparaît guère en mesure de les rebuter. Les cliniciens en charge de ces patients sont qui plus est relativement familiers avec la mise en place d'essais cliniques, notamment aux Etats-Unis<sup>126</sup>, pays où a été réalisée la majorité des essais. Pour les chercheurs en thérapie génique, il est donc possible, une fois prouvée l'innocuité de la méthode<sup>127</sup>, de tester leur protocole

---

<sup>124</sup> A aucun moment, les questions de propriété intellectuelle ne semblent avoir entravé le développement de la thérapie génique du cancer. Malgré quelques controverses, il n'y avait ni goulot d'étranglement, ni coût important à l'entrée. Opportunité était donnée à ceux désirant proposer et développer une nouvelle approche thérapeutique par transfert de gène de se lancer dans l'aventure. Voir notamment : Martin P., (1995), "The American Gene Therapy Industry and the Social Shaping of a New Technology", The Genetic Engineer and Biotechnologist, 15 (2&3).

<sup>125</sup> Voir : Löwy I., (1995), " "Nothing More to Be Done" : Palliative Care Versus Experimental Therapy in Advanced Cancer", Science in Context, 8 (1) : 209-229.

<sup>126</sup> Cf. Löwy, (1995), *op. cit.*

<sup>127</sup> Le préalable à tout essai clinique est d'être en mesure de proposer aux patients un ratio bénéfices / coûts avantageux. Une fois démontré le fait que les protocoles de thérapie génique ne constituent pas en tant que tels une menace pour la santé des patients, il devient relativement aisé de justifier un protocole chez des patients atteints de formes incurables de cancer. (Le terme de justification n'est pas à prendre ici dans un sens péjoratif, mais plutôt dans l'acception qu'en donnent Luc Boltanski et Laurent Thévenot dans leur ouvrage :

en « taille réelle », en minimisant contraintes institutionnelles et difficultés du recrutement des patients.

En 1990, Théodore Friedmann résume ainsi l'état du champ de la thérapie génique du cancer :

« Du fait de l'urgence clinique du cancer, de l'ampleur du problème, de l'inefficacité de la plupart des traitements actuels, du désespoir du public, de l'opportunité d'une implication biotechnologique et pharmaceutique massive et de la conscience du fait que la plupart des cancers sont la manifestation de mécanismes génétiquement définis, la majorité des études cliniques de thérapie génique ont pour pathologie cible le cancer. »<sup>128</sup>

A posteriori, l'inclinaison des chercheurs à réaliser rapidement des essais cliniques a fait l'objet de nombreux commentaires critiques, pointant la faiblesse des données précliniques censées fonder ces essais, la « naïveté » de certaines approches, parfois le lien malsain existant entre réalisation d'un tel essai et valorisation des entreprises de biotechnologie impliquées. Les « attentes »<sup>129</sup> formulées vis à vis de ces protocoles étaient élevées et ont été finalement déçues. A partir de 1995 se développe d'ailleurs une controverse quant à l'absence de résultats solides après plus de cinq ans d'essais cliniques.

---

Boltanski L., Thévenot L., (1991), De la justification. Les économies de la grandeur, Paris, Gallimard).

<sup>128</sup> « Because of the clinical urgency of cancer, the magnitude of the problem, the ineffectiveness of most current treatments, the desperation of the public, the opportunity for large-scale biotechnological and pharmaceutical involvement and the realization that most or all cancer is the manifestation of genetically defined mechanisms, most current clinical gene therapy studies involve cancer as the target disease. » Friedmann T., (1999), *op.cit.*

<sup>129</sup> Je traduis par « attente » le terme anglais « expectations », qui a notamment été thématiqué, à propos des thérapeutiques innovantes et des anticipations qu'elles suscitent, par Nik Brown. Cf. notamment : Brown N., Michael M., (2003), "A Sociology of Expectations: Retrospecting Prospects and Prospecting Retrospects", Technology Analysis and Strategic Management, 15 (1), 3-18.

Les quelques points qui viennent d'être développés permettent de constater l'absence de toute contrainte susceptible de faire obstacle à la multiplicité des stratégies. Le cancer est une maladie aux manifestations multiples, objet de recherches et de thérapeutiques variées. Les patients sont nombreux, tout comme les postulants au titre de « découvreur » d'une nouvelle thérapeutique. Aucun brevet, aucune technologie déposée ne se pose comme incontournable quant à la réalisation des protocoles de thérapie génique. Bref, la situation est propice au développement et à la coexistence de nombreuses approches et variantes de la thérapie génique du cancer.

### 1.5.2 – Enjeux communs, stratégies multiples

12 juillet 2000. Dans le grand bâtiment universitaire qui jouxte l'hôpital Pitié-Salpêtrière, s'ouvre le troisième congrès international sur la thérapie du cancer. Sous l'égide de la jeune ISCGT<sup>130</sup>, deux pleines journées de présentations sont prévues, qui vont permettre aux différents intervenants d'exposer leurs travaux.

#### Vignette 1

9 heures : après un bref message de bienvenue des organisateurs du colloque, le premier intervenant s'empare du micro. La matinée est consacrée aux techniques de transfert de gènes - ou comment faire pénétrer les gènes thérapeutiques au cœur des cellules où ils sont censés agir. Luigi Naldini est Italien et vectorologue, spécialiste de l'utilisation de vecteurs dérivés du virus VIH dans les protocoles de thérapie génique. L'exposé présente les grandes lignes de la construction du vecteur, ainsi qu'une première évaluation de ses performances chez la souris. Aucune mention n'est faite d'une quelconque pathologie cancéreuse. Naldini et son équipe ont soumis deux groupes de souris atteintes de dégénérescence neuronale à une épreuve de type « labyrinthe ». Les souris du premier groupe, non traitées, peinent à se repérer dans le dédale, échouent à trouver sortie / nourriture. Celles du second groupe, qui se sont vues injecter un vecteur porteur d'un gène thérapeutique, censé empêcher le dépérissement rapide de leurs neurones, s'en sortent beaucoup mieux. Un tableau récapitulatif dresse le bilan des performances des deux groupes d'animaux, accompagné d'un sommaire arsenal statistique destiné à prouver

---

<sup>130</sup> International Society for Cancer Gene Therapy.

que les résultats ne sont pas dus au hasard. Le système a fonctionné : le vecteur est parvenu à acheminer avec succès le gène jusque dans les cellules neuronales des animaux, les protégeant d'une dégradation rapide de leurs fonctions cérébrales. Le challenge était de taille : les cellules de ce type sont considérées parmi les plus difficiles à transduire, mais le vecteur adénoviral semble s'en être acquitté à merveille.

Les présentations suivantes déclinent, en lien plus ou moins étroit avec la thématique du cancer, les caractéristiques, les avantages et les inconvénients de différents systèmes de transfert de gènes. De nombreuses communications offrent des variations sur les « classiques » du genre – rétrovirus et adénovirus, systèmes liposomaux... Mais l'on assiste aussi à une poignée de présentations plus surprenantes, accueillies par l'audience de façon plus ou moins dubitative : impulsions électriques, ultrasons, techniques d'exclusion d'organe sont mobilisés par certaines équipes comme autant de dispositifs censés favoriser la pénétration des gènes au cœur des cellules.

#### Vignette 2

La journée se clôt sur une intervention de Robert Weinberg, le « père » de l'oncogénèse, l'homme qui parmi les premiers a décrit les mécanismes génétiques amenant une cellule à se transformer en cellule tumorale. Son exposé porte sur « les aspects fondamentaux de la carcinogénèse », sur la manière dont la dérégulation de l'expression de certains gènes conduit des cellules saines à se transformer en cellules tumorales. Pour certains chercheurs présents dans l'assemblée, les points développés sont capitaux. Les travaux inspirés par l'œuvre de Weinberg sont au fondement même des protocoles de thérapie génique que chaque jour, ils s'emploient à investiguer et à mettre au point. Pour d'autres, l'exposé, certes intéressant, n'a rien de central. Travaillant sur des questions liées au transfert de gènes, ou sur des stratégies thérapeutiques aux implications fort éloignées des points développés par Weinberg, ils ne se retrouvent que peu dans les propos de l'orateur. Les moins timides, les plus fatigués quittent discrètement la salle.

#### Vignette 3 :

Le point d'orgue de la seconde journée est l'intervention d'Alain Fischer, qui vient clore le colloque. Fischer ne travaille pas sur le cancer, mais vient de réaliser avec son équipe de l'hôpital Necker le premier essai de thérapie génique

unanimement couronné de succès<sup>131</sup>, parvenant à soigner plusieurs enfants atteints d'un déficit immunitaire grave au moyen d'un transfert de gène. Il ne s'étend pas sur les résultats de l'essai, connu (ou tout du moins l'estime-t-il) des membres de l'assemblée, et centre son propos sur les éléments précis, qui à son sens, ont fait de cet essai un succès, contrairement à d'autres menés sur la même pathologie. Il insiste notamment sur la manière dont les études pré-cliniques ont permis à son équipe de configurer un essai idéalement taillé pour la thérapie génique.

En l'espace de deux journées, la variété des problématiques expérimentales, des situations cliniques et des options thérapeutiques exposées surprend. Des leucémies aux tumeurs du cerveau, du suicide commandé des cellules tumorales aux balbutiements de la vaccination anticancéreuse, des expériences conduites sur des animaux de laboratoire aux essais cliniques, les présentations explorent une gamme immense de thèmes et d'approches, de pistes et d'incertitudes. Pourtant, des trois communications qui viennent d'être brièvement décrites, aucune n'a pour objet central la thérapie génique du cancer. Chacune d'entre elles a néanmoins soulevé quelques-unes des interrogations majeures qui ont rythmé ce colloque. Elles pointent en effet trois des principaux enjeux qui caractérisent le champ de la thérapie génique du cancer, trois interrogations fondamentales qui, par delà la diversité des approches investiguées, adressent les préoccupations de l'ensemble des équipes.

Il s'agit tout d'abord de la nécessité de disposer d'un système de transfert de gène performant, adapté aux exigences de la stratégie mise en place. Les limitations actuelles de ces systèmes sont souvent considérées comme l'un des principaux obstacles quant à la mise en place de protocoles thérapeutiques plus efficaces. De nombreux travaux sont consacrés à leur amélioration et les chercheurs ont recours à une panoplie très large d'approches et de techniques. Les

---

<sup>131</sup> Cet essai et ses multiples rebondissements et répercussions sont évoqués dans le chapitre 6 de cette thèse.

exigences formulées vis-à-vis de ces systèmes varient en effet d'un usage à l'autre : s'agit-il d'un vecteur qui va être utilisé *in vitro* ou *in vivo* ? En vue d'infecter la totalité ou une partie seulement d'une population cellulaire ? Enfin, quelles seront les cibles du transfert de gènes ?<sup>132</sup> L'effet du vecteur devra-t-il être limité à un type particulier de tissus ou de cellules ? D'une manière plus ou moins centrale, ces questions se posent à l'ensemble de ceux qui, dans la salle, travaillent à la mise en place de protocoles de thérapie génique.

Il faut aussi souligner la relation complexe, parfois bivalente, entre les travaux menés en thérapie génique et différents champs de recherche visant à améliorer la connaissance des pathologies cancéreuses. Les thérapies géniques du cancer mobilisent largement concepts et instruments issus d'autres disciplines : immunologie, oncologie, oncogénèse... Mais, dans certains cas, ce sont les thérapies géniques elles-mêmes qui se révèlent un mode d'investigation approprié de quelques-unes des caractéristiques des pathologies cancéreuses. Le recours aux techniques de transfert de gènes permet en effet de rendre lisibles certains phénomènes, certaines interactions biologiques caractéristiques des pathologies cancéreuses.

Enfin, le dernier point concerne la délicate mise en place des essais cliniques viables. Comme l'illustre l'exposé de Fischer, il ne s'agit pas simplement de penser en termes d'application, de transfert d'une technique du laboratoire à la clinique, mais de créer les conditions nécessaires à la réalisation d'un essai réussi : définition d'enjeux expérimentaux et thérapeutiques clairs et maîtrisés, mise en forme de la pertinence clinique et médicale de l'essai, choix et recrutement des patients en fonction de la « proposition » formulée.

---

<sup>132</sup> Sur le ciblage des vecteurs en thérapie génique du cancer, cf. notamment Haviv Y., Curiel D., (2001), "Conditional Gene Targeting for Cancer Gene Therapy." Advanced Drug Delivery Review, 53: 135-154.

Ces trois points illustrent bien, semble-t-il, l'état des recherches sur la thérapie génique du cancer. Elle consiste aujourd'hui en un champ de recherche et d'expérimentation complexe, à la frontière de nombreuses disciplines, où sont développées, face à des enjeux cliniques précis, des techniques thérapeutiques diverses, toutes fondées sur le recours à un transfert de gène. La variété des techniques et des savoirs biomédicaux mobilisés, les difficultés rencontrées par les chercheurs à opérer de manière satisfaisante le transfert de gènes nécessaire à la bonne marche des protocoles, enfin, les difficultés qui se dressent sur le chemin des investigateurs quant à la mise en place de protocoles cliniques viables apparaissent ainsi comme autant d'éléments susceptibles de fonder une description des approches aujourd'hui investiguées.

Derrière un objectif commun (la thérapeutique) et des préoccupations communes, se profile en effet une grande variété d'approches et de stratégies thérapeutiques. Cette partie se propose de passer en revue les principales d'entre elles. Elle vise à illustrer la diversité des propositions biologiques, techniques et cliniques en lesquelles consistent ces différentes approches. Bien entendu, la distinction opérée entre ces différentes stratégies n'est pas le fait du seul sociologue. Les acteurs mobilisent différentes versions de cette typologie dans de nombreuses publications. Qu'il s'agisse de dresser un bilan, une vue d'ensemble de la thérapie génique du cancer, au sein d'un article<sup>133</sup> ou d'un ouvrage entier<sup>134</sup>, de rendre compte des différents vecteurs utilisés pour ces protocoles<sup>135</sup>, ou même de rendre compte des travaux autour d'une forme particulière de pathologie

---

<sup>133</sup> Voir par exemple Farzaneh F., Trefzer U., et al. (1998), "Gene Therapy of Cancer", Immunology Today, 19(7) : 294-296.

<sup>134</sup> Cf. Nagy H., (2000), ed., Cancer Gene Therapy: Past and Future Achievements, New York, Kluwer Academic.

<sup>135</sup> Zhang J., and Russel S. J., (1996), "Vectors for Cancer Gene Therapy", Cancer and Metastasis Review, 15 : 385-401.

cancéreuse<sup>136</sup>, les auteurs recourent à la distinction entre ces différentes stratégies pour fonder leur propos. On se trouve donc bien ici face à une classification (ou une série de classifications<sup>137</sup>) qui reprend des catégories mobilisées, et fondées en pratique par l'ensemble des chercheurs oeuvrant dans ce domaine. La description de quelques-unes des principales stratégies de thérapie génique anticancéreuses est disponible en annexe de cette thèse.

### **1.5.3 - Des stratégies aux agencements expérimentaux et cliniques**

Les différents types de protocoles anti-cancéreux mis en place par les chercheurs en thérapie génique constituent autant de configurations complexes. Chacune des stratégies déclinées se fonde sur une prise<sup>138</sup> précise, une redéfinition locale de ce en quoi consiste une pathologie cancéreuse. Chacune vise un (ou plusieurs) type(s) particulier(s) de cancer. Chacune articule aussi de manière différente son rapport aux techniques thérapeutiques conventionnelles, s'y substituant, venant les compléter ou offrant la possibilité d'une utilisation plus efficace de ces dernières. Enfin, chacune tend à définir de manière différenciée le type et la population de patients à laquelle elle s'adresse.

J'ai compilé le tableau suivant en me fondant sur les descriptions des différentes stratégies thérapeutiques décrites en annexe de cette thèse. Il met en scène la manière dont chacune de ces stratégies articule de façon conjointe une définition « locale » de ce en quoi en consiste une pathologie cancéreuse, une « prise », mobilisée par les investigateurs pour combattre la maladie, des enjeux liés au type de transfert de gène

---

<sup>136</sup> Brenner M. K., (2001), "Gene Transfer and the Treatment of Haematological Malignancy", Journal of Internal Medicine, 249 : 345-358.

<sup>137</sup> Les écarts existants entre les différentes classifications présentes dans les données recueillies ne seront pas exposés ici. Il aurait été fastidieux de les développer ici. La typologie utilisée est apparue comme la plus lisible, la mieux à même de mettre en évidence les implications pratiques et cliniques des différentes stratégies.

<sup>138</sup> Bessy C., Chateauraynaud F., (1995), *op. cit.*

qu'il est nécessaire d'opérer ainsi qu'un « positionnement » clinique, c'est à dire une définition du type de patient visé, ainsi que de la manière dont une stratégie donnée vient concurrencer ou compléter les formes de thérapeutiques du cancer déjà existantes.

<b>APPROCHE</b>	<b>RESUME DE LA STRATEGIE</b>	<b>PRISE, DEFINITION LOCALE DE LA PATHOLOGIE</b>	<b>CIBLE DU TRANSFERT DE GENE</b>	<b>CONFIGURATION CLINIQUE ET RAPPORT AUX THERAPEUTIQUES EXISTANTES</b>
<b>GENE SUICIDE</b>	Rendre les cellules tumorales sensibles à certaines prodrogues	Différence entre cellules tumorales et saines est créée par le transfert de gène, qui rend les seules cellules tumorales vulnérables aux effets de la pro-drogue	Nécessité de viser les seules cellules tumorales. Le transfert crée la différence entre cellules détruites lors du protocole et cellules indemnes	Remplacement (détruire une tumeur) ou complément (détruire les cellules tumorales résistantes). Nécessite une tumeur localisée. Indifférence aux résistances et mutations des cellules tumorales
<b>DRACULA : APPROCHE ANTI- ANGIOGÉNÈSE</b>	Empêcher vascularisation des tumeurs	Vise la tumeur comme entité se développant au détriment de l'organisme, et « parasitant » le système sanguin.	Cellules tumorales et environnantes, nécessité de passer par le flux sanguin et de viser une zone précise de l'organisme	Pathologies tumorales seulement, remplace les approches conventionnelles. Nécessite une tumeur localisée. Indifférence aux résistances et mutations des cellules tumorales
<b>APPROCHE MISSIONNAIRE</b>	Convertir cellules tumorales en cellules saines	Cancer comme altération du génome des cell. tumorales. Rétablir l'action d'un oncosuppresseur	Cellules tumorales seulement	Nécessite l'identification préalable des gènes lésés dans les cellules tumorales. Remplace les approches conventionnelles

<b>APPROCHE PROTECTRICE</b>	Rendre les cellules saines résistantes aux chimiothérapies	Sélection « artificielle » : le protocole crée une résistance différentielle à la chimiothérapie	Cellules souches hématopoïétiques, il faut éviter de cibler une quelconque cellule tumorale	Permet de renforcer les effets de la chimiothérapie. Effets systémiques. Extrême pénibilité du protocole
<b>VACCINATION : IMMUNOTHERAPIE ACTIVE</b>	Créer une mémoire immunitaire contre les cellules tumorales	Cellules tumorales comme cellules indétectables par l'immunité : il faut donc les rendre « visibles ».	Modification ex vivo de cellules tumorales	Approche préventive. Définition d'un public particulier de « patients - malades potentiels ».
<b>CELLULES TUEUSES : IMMUNOTHERAPIE ADOPTIVE</b>	Augmenter l'efficacité du système immunitaire face aux tumeurs	Cellules tumorales comme adversaires du système immunitaire	Modification ex vivo de lymphocytes.	Nécessite une immunité forte de la part du patient. Difficile à cumuler avec une approche de type chimio ou radiothérapie

*Fig. 12 : Thérapies géniques et cancers – les principales stratégies thérapeutiques.*

Chacune des lignes de ce tableau résume ainsi quelques-unes des caractéristiques d'un agencement expérimental et thérapeutique spécifique. Les chercheurs en thérapie génique, mobilisant à chaque fois un réseau complexe d'actants, ont ainsi construit différentes manières de faire agir un gène dans un objectif thérapeutique. Chacune de ces manières repose sur la mobilisation conjointe d'entités biologiques, de techniques et de compétences et sur la définition d'enjeux et d'objectifs partiels, pré-thérapeutiques. Chacune d'entre elles manie aussi des contraintes techniques, scientifiques et cliniques spécifiques. Ce tableau illustre la manière dont chacune des « stratégies thérapeutiques » développées par les chercheurs face au cancer oblige à considérer, à construire simultanément les aspects scientifiques, techniques, cliniques et éthiques d'un protocole

Les différents gènes et vecteurs qui viennent d'être évoqués, les différentes interactions biologiques qui leur permettent de produire un effet, les différentes formes et définitions d'une pathologie cancéreuse sur lesquelles ils s'appuient participent d'un processus expérimental et thérapeutique complexe, peu stabilisé, au sein duquel le nombre et la définition des entités pertinentes (celles qu'il faut prendre en compte...) sont sujets à controverse. Les thérapies géniques anticancéreuses se caractérisent donc par la prise en compte simultanée d'éléments qui sont habituellement traités de façon disjointe dans la mise au point d'un médicament : étiologies locales, enjeux et limites des systèmes de transfert de gènes, définition de configurations pathologiques cibles, du type de patients concernés sont traités de manière conjointe pour donner forme à un essai clinique.

## 1.6 - Conclusion :

En 1995, deux chercheurs américains, Orkin et Motulsky, insistaient déjà, dans un rapport rédigé pour le NIH, sur la spécificité des essais cliniques menés en thérapie génique :

« Bien que nombreux soient ceux qui les appellent ‘essais cliniques’, les protocoles de transfert de gène sont en réalité, au jour d’aujourd’hui, des expérimentations cliniques de petite échelle. »<sup>139</sup>.

Quelques neuf années plus tard, cette citation semble toujours d’actualité. Les protocoles de thérapie génique apparaissent encore comme une forme « d’expérimentation clinique » qui diffère sur bien des points de la pratique habituelle des essais cliniques.

Ces différences portent tout d’abord sur des points méthodologiques : les essais sont réalisés sur de petites cohortes de patients dans la grande majorité des cas, et l’on ne recourt aux procédures de placebo, de double aveugle que de façon très marginale. Les modalités d’évaluation de l’efficacité du dispositif thérapeutique diffèrent donc très largement ici de celles en vigueur pour des entités thérapeutiques plus classiques : la dimension expérimentale des protocoles de thérapie génique est ici clairement affirmée. Elle l’est aussi dans la mesure où le recensement des « phases » des essais ne permet pas de constater une réelle progression vers des phases avancées. On constate en effet l’existence d’un nombre très limité d’essais de phase 3, et aucun essai de phase 4. Les « expériences cliniques » menées par les investigateurs en thérapie génique ne s’insèrent donc pas dans le cheminement temporel qui guide habituellement la mise au point de nouvelles thérapeutiques.

---

<sup>139</sup> « Although widely referred to as ‘clinical trials’, gene transfer protocols to date are in truth smallscale clinical experiments » : Orkin S., Motulsky A.G., (1995), *op. cit.*

A l'inadéquation des schémas habituellement mobilisés pour rendre compte de la progression d'une thérapeutique vers sa mise sur le marché s'ajoute la complexité de la définition de l'entité thérapeutique testée. Contrairement à un essai classique où l'on met à l'épreuve une molécule (on sait définir de manière précise ce qui est censé produire un effet thérapeutique, même si la manière dont les effets sont produits est mal connue), ici l'entité thérapeutique est des plus complexes. Elle consiste en une combinaison d'entités hétérogènes : un gène, un vecteur, une approche thérapeutique, une modalité d'administration...

Dès lors ces essais ne mettent pas tant en scène des évaluations de la sécurité et de l'efficacité de produits thérapeutiques que des tentatives expérimentales, des questionnements. Au sein de l'espace des thérapies géniques cliniques, les acteurs combinent différentes entités en vue de produire le meilleur « assemblage » thérapeutique et expérimental. Parfois cet assemblage va permettre de soigner ; plus souvent il sert à mettre au jour les caractéristiques de tel ou tel actant (gène, vecteur, maladie,...).

Les chercheurs, les laboratoires, les entreprises qui procèdent à la mise en place de ces essais ne tentent ni d'établir la bonne manière de procéder à un essai, ni de poser un standard en la matière. Ils ne formulent que fort peu de propositions d'ordre général visant à discipliner les pratiques, à promouvoir le recours à tel ou tel type d'outils ou de méthodes. L'enjeu est rarement pour eux d'affirmer - sur la base d'arguments mettant en scène des points de vue et des valeurs - la prévalence, la supériorité ou la plus grande légitimité d'une pratique sur une autre.

Puisque la réalisation de ces essais déploie des collectifs hétérogènes comme autant de propositions, de tentatives, il a fallu recourir à des méthodes susceptibles de rendre compte de cette multiplicité et de l'organiser. Réseau-Lu permet, sans distinguer *a priori* la nature des

entités et des informations pertinentes, de répertorier et représenter les liens fondant ces collectifs et rend ainsi opérable la mise en scène de l'espace au sein duquel elles évoluent.

Sur la base de ressources variées, disponibles de manière différenciée, les acteurs mettent en place des projets, des tentatives qui visent tant à établir de nouvelles options thérapeutiques qu'à qualifier, mettre à l'épreuve les savoirs, les techniques et les entités biologiques mobilisés par les essais. Le régime d'accumulation des connaissances prévalant dans cet espace laisse place à la diversité des pratiques. Il ne vise pas la standardisation : la multiplicité des tentatives, des stratégies thérapeutiques, des débouchés potentiels pour les techniques thérapeutiques de transfert de gènes est caractéristique de cet espace, plutôt qu'un effort de normalisation, une volonté d'aligner les pratiques et les intérêts.

Enfin, ce chapitre met l'accent sur la « stratégie thérapeutique » comme dispositif de prise en compte simultanée d'une foule d'actants : il faut articuler gènes, vecteurs, « prises » sur la pathologie, mais aussi définir une population de patients-cibles, intégrer l'existence d'éventuels traitements alternatifs. L'essai clinique de thérapie génique ne procède donc pas seulement d'une logique « d'application » des découvertes effectuées dans le laboratoire, mais bien de la construction d'un agencement complexe, imbriquant de multiples enjeux. Les deux chapitres suivants analysent, sur la base d'une ethnographie de laboratoire, quelques-uns des aspects de cette articulation.

## Prélude à une ethnographie de laboratoire : Entrer dans les lieux

Mon enquête commence, sur la base de contacts préalablement établis par mes directeurs de thèse, par un entretien avec deux personnes travaillant à l'Inserm. L'objet de cette rencontre est les thérapies géniques telles qu'elles sont pratiquées en France : les laboratoires qui se livrent à des recherches sur le thème, l'état de la législation sur les essais cliniques, les coordonnées d'un colloque qui doit bientôt se tenir à Evry, sur le site de la Génopole<sup>140</sup>. J'ai déjà exploré, de mon côté, quelques éléments bibliographiques susceptibles de venir appuyer le travail que je compte mener : Les bases de la génétique tout d'abord, puis quelques états des lieux historiques des thérapies géniques<sup>141</sup>. L'idée est d'affermir quelque peu mes connaissances afin de rendre crédible ma « candidature » à un terrain ethnographique et sociologique dans un « laboratoire de thérapie génique ». Car c'est bien là un point que je compte développer et approfondir, un point auquel je tiens tout particulièrement : me rendre dans les lieux où sont pensés et produits ces fameux protocoles de thérapie génique, les saisir « en train de se faire », et tenter d'en démêler les problématiques.

Quelques mois plus tard, lors d'un colloque, je parviens à entamer la conversation avec David Klatzmann, le directeur du laboratoire de « Biologie et thérapeutique des pathologies immunitaires » de l'hôpital

<sup>140</sup> Créée en 1998 sous l'impulsion de l'Association Française contre les Myopathies, en partenariat avec les pouvoirs publics français, la Génopole d'Evry regroupe sur un site unique un vingtaine de laboratoires de recherches et plus de quarante entreprises de biotechnologie.

<sup>141</sup> Cf. notamment un excellent travail journalistique : Lyon J. and Gorner P., (1996), Altered Fates, New York, Norton, ainsi que deux ouvrages de présentation de quelques-uns des éléments fondamentaux des thérapies géniques publiés par des chercheurs : Clark W. R., (1997), The New Healers : the Promise and Problems of Molecular Medicine in the Twenty-First Century, Oxford University Press ; Friedmann T., (1994), Gene Therapy : Facts and Fiction in Biology's New Approaches to Disease, New York, Cold Spring Harbor Laboratory.

Pitié-Salpêtrière. Dans le brouhaha de la pause-café qui sépare deux sessions, je lui expose brièvement mon projet et le fait que les activités qui se déroulent dans son laboratoire sont susceptibles d'intéresser quelqu'un qui, comme moi, pratique au quotidien les sciences sociales. Il semble intéressé, nous convenons d'un rendez-vous. Quelques semaines plus tard, je me présente dans son bureau, sur le site de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, dans l'immeuble –moderne, vitré – qui abrite les locaux de son unité. J'ai rédigé, avec quelque fébrilité, une brève description des thèmes de recherches que j'entends développer et explorer si l'occasion m'est donnée d'avoir accès à son laboratoire et à ses membres. L'exposé présente en quelques mots les enjeux de la « nouvelle anthropologie des sciences et des techniques » : l'intérêt porté à la « science en train de se faire », aux agencements, locaux et pratiques, qui permettent la production du savoir scientifique ; l'intérêt pour les « interfaces » aussi – je souhaite en effet explorer plus avant la manière dont impératifs scientifiques et médicaux s'entremêlent pour donner forme aux activités qui se déroulent dans ce laboratoire. Enfin, j'expose, comme un point-clé qui va guider mon attitude vis-à-vis de l'institution et des chercheurs qui la peuplent, le fait qu'il s'agit pour moi de respecter et de prendre au sérieux « les acteurs eux-mêmes ». En effet, les travaux réalisés dans l'unité m'intéressent en tant que tels. C'est bien leurs spécificités, la manière dont se construit et se pratique une activité innovante comme les thérapies géniques que je souhaite mettre en lumière. Et non pas dévoiler quelque « dernier ressort », structure sociale ou appétit carriériste qui, derrière la façade de l'activité quotidienne et des justifications de chacun, viendrait masquer une « réalité sociale » auquel, en tant que praticien de la sociologie, j'aurais un accès privilégié. Ces quelques points semblent convaincre mon interlocuteur, qui apparaît prêt à me laisser accéder au laboratoire, à ses locaux, ses réunions, prêt aussi à me laisser interroger les chercheurs sur leurs activités. Il faut toutefois que je remplisse quelques conditions.

La première, évidente, sera que ma présence ne constitue pas une gêne pour les individus qui travaillent ici. Possibilité m'est donné d'interroger qui je souhaite, de m'intéresser à n'importe quels travaux. Mais je ne dois pas en retour peser sur les activités qui se déroulent dans l'unité. J'acquiesce, bien entendu. La seconde condition mobilise mon affiliation universitaire. David Klatzmann souhaite soumettre ma candidature, avant approbation définitive, à un « ami sociologue », plus à même que lui de juger de la pertinence de ma démarche. Je dois lui faire parvenir une brève lettre de mon directeur de thèse, présentant mon laboratoire de rattachement et les grandes lignes de ma thèse. Enfin, il m'est demandé de bien vouloir contacter l'intendant du laboratoire, et de signer, sous la responsabilité de ce dernier, un document m'engageant à ne pas divulguer certaines informations que je serais amené à recueillir.

Ce n'est que quelques semaines plus tard que je prendrai connaissance de ce document. Il m'interdit, dans ses grandes lignes, de rendre public par quelque moyen que ce soit un certain nombre de données concernant des techniques et des construits biologiques qui ont fait, ou sont sur le point de faire, l'objet de brevets. Je le signe volontiers, considérant de tels engagements peu à même de me gêner dans la rédaction de ma thèse. Entre temps, l'« ami sociologue » s'est manifesté, et a confirmé le sérieux de mon laboratoire de rattachement et de ma démarche. Tous les éléments requis sont désormais alignés, mon travail de terrain va pouvoir débuter.

Et c'est par un patient travail de collecte<sup>142</sup> qu'il va commencer : le code de la porte d'entrée tout d'abord, qui me permettra désormais d'accéder au site sans devoir sonner et déranger l'un des membres du laboratoire à chacune de mes arrivées. Celui de la photocopieuse ensuite, car il me faudra bien procéder à copie des documents –

---

<sup>142</sup> Sur le terme de « collecte », voir Thiery O., (à paraître), Collecter ou le Métro comme Processus et Relations. Ethnographie et Typologie d'un dispositif technique, Thèse de doctorat, Ecole des Mines de Paris.

articles, comptes-rendus d'expérience... - susceptibles de venir nourrir mon analyse. L'agenda des lieux aussi : horaires d'ouverture et de fermeture – et je découvre que, à l'opposé d'un laboratoire de sociologie, ce sont bien souvent ici les expériences qui dictent les horaires, et qu'il n'est pas rare de croiser des gens au travail à des heures avancées de la nuit – et de déroulement des réunions hebdomadaires du laboratoire. Cette dernière information est d'autant plus cruciale que ces réunions vont me servir de point d'entrée dans le laboratoire. La première à laquelle j'assiste va d'ailleurs me permettre de me présenter à l'ensemble de l'équipe<sup>143</sup>. C'est David Klatzmann qui l'ouvre. Il touche deux mots à ses collègues sur ma présence, et me demande de bien vouloir prendre la parole, avant que ses collaborateurs ne procèdent aux exposés prévus pour la séance. Je vais devoir exposer en une poignée de minutes, à un public *a priori* plutôt surpris de ma démarche, les raisons et les enjeux de mon travail, et de l'intérêt que je porte à leurs activités. Mon intervention reprend les principaux points que j'avais développés face à David Klatzmann quelques semaines plus tôt. La science en train de se faire... faire confiance aux « acteurs eux-mêmes »... ne pas adopter *a priori* une posture critique, quel qu'en soit le fondement (dévoilement des inégalité, des intérêts cachés ou mise en œuvre d'un jugement éthique et normatif vis-à-vis des pratiques du laboratoire)...

Comme de bien entendu, les réactions à mon intervention sont variées, depuis l'inintérêt pur et simple - parfois assorti d'une gesticulation exhortant l'assemblée à enfin aborder les points importants de cette réunion - jusqu'à la satisfaction manifeste d'exercer une profession suffisamment intrigante pour qu'elle justifie la présence, en chair et en os, d'un sociologue. Les questions demeurent peu nombreuses, et relativement générales, avant que ne soit enfin abordé le premier « véritable » exposé, portant sur des expériences menées depuis la dernière réunion.

---

<sup>143</sup> Les événements décrits dans ces pages se déroulent le 02 novembre 2000.

Comme j'aurais sans doute pu m'y attendre, la présentation m'apparaît très largement incompréhensible. On y parle de souris en se contentant de mentionner les acronymes obscurs qui les désignent, de cellules aux caractéristiques et aux propriétés mystérieuses à mes yeux. On y expose des graphiques abscons. Tantôt propres, tout droits sortis d'un tableur bien mieux maîtrisé que dans aucune des présentations de sciences sociales auxquelles il m'a été donné d'assister, tantôt manifestement griffonnés sur le recoin d'une paillasse, toujours en tout cas difficilement compréhensibles à mes yeux. Seule petite lueur de compréhension : un tableau qui compare la durée de survie de deux groupes de souris victimes de tumeurs cancéreuses, chez lesquelles on a procédé à des traitements différents. Le second a manifestement bien mieux marché que le premier, les souris ont survécu bien plus longtemps ... Deux autres présentations suivent, sans qu'il ne me soit donné d'approfondir ma compréhension de ce qui se passe effectivement dans les locaux de ce laboratoire.

Heureusement la réunion touche à son terme, et, comme de bien entendu, lui succède la pause café. Moment de discussion, largement décrit dans les enquêtes sociologiques, qui ne manquent pas d'en souligner les vertus socialisantes. Plusieurs chercheurs et doctorants m'interpellent, me questionnent sur ma présence, le choix de ce laboratoire précis, me complimentent d'avoir opté pour celui-ci plutôt que pour celui d'un collègue et concurrent chez qui, ne manquent-ils pas de souligner, « ils ne font rien d'intéressant ». Quelques-uns se proposent de me montrer à l'occasion les expériences qu'ils ont en cours. Je finis par entamer la discussion avec un jeune chercheur, manifestement désœuvré dans l'heure qui vient puisqu'il attend les résultats d'une manipulation. Il décide donc de me faire visiter les locaux du laboratoire : bureaux classiques, bien que bondés, paillasses destinées aux « petites » manipulations, laboratoire confiné, chambre noire pour développer des photos, animaleries... La diversité des installations, le nombre et la complexité des équipements présents (ainsi que mon incapacité à relever tout indice susceptible de révéler l'usage de tel ou tel appareil s'il ne m'est pas explicitement décrit)

viennent ajouter à la confusion et à l'intérêt naissant pour ce site et les activités qui s'y déroulent. Mon guide retourne à ses éprouvettes...



## **Chapitre 2**

**Marquer, mesurer et évaluer :**

**Comment rendre compte des effets  
d'un protocole de thérapie génique ?**

## 2.1 - Introduction

Parmi les différents travaux réalisés au sein du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, j'ai décidé de m'intéresser plus particulièrement à ceux portant sur l'utilisation d'un gène appelé HSV-TK1. Plusieurs raisons à cela : tout d'abord parce que de nombreux chercheurs au sein de l'unité travaillaient sur la base de ce gène. Et ce, depuis plusieurs années déjà. Certains œuvraient à son utilisation dans des protocoles anti-cancéreux. Deux essais cliniques avaient déjà été réalisés au moment où j'arrivais dans le laboratoire. D'autres travaillaient à son utilisation en vue d'une thérapie contre la maladie du greffon contre l'hôte, une maladie auto-immune, bien différente dans ses ressorts et ses manifestations, de toute pathologie cancéreuse. Je fus intrigué par le fait que le même gène puisse être utilisé pour lutter contre deux pathologies aussi différentes. De plus l'équipe était en train, au moment où démarrait mon enquête, de mettre sur pied une série d'essais cliniques visant à soigner des patients atteints de la maladie du greffon contre l'hôte. Je décidais donc de m'intéresser plus particulièrement à ce thème de recherche, qui m'apparaissait le mieux à même de me servir d'entrée dans la question de la transposition en clinique, sur des patients humains, de protocoles développés dans le laboratoire. Des données nombreuses étaient en outre disponibles, puisque l'équipe avait publié de nombreux articles concernant ce gène et ses applications, depuis la mise au point de vecteurs spécialement adaptés à son transport jusqu'à des protocoles cliniques y recourant, en passant par l'ensemble des travaux justifiant le recours de ce gène habituellement utilisé contre les cancers dans le cadre de travaux portant sur une pathologie immunitaire.

Au cours d'un protocole de thérapie génique, une cellule acquiert un nouveau gène, et code de ce fait pour une nouvelle protéine. Dans certains cas (remplacement d'un gène « défectueux », notamment utilisé pour combattre certaines maladies monogéniques), cette

protéine va remplir le « rôle » qui lui est « normalement assigné » au sein de l'organisme. Dans d'autres, et c'est notamment vrai pour le « gène suicide » TK évoqué ici, la cellule synthétise une protéine entièrement nouvelle, et se voit de ce fait dotée d'une nouvelle « fonction », d'une caractéristique inédite que les chercheurs vont tenter de mobiliser dans la lutte contre la pathologie.

Une nouvelle protéine est produite, une cellule acquiert une nouvelle fonction. Nous sommes pourtant encore bien loin de toute manifestation physiologique détectable, plus loin encore de toute guérison ou effet thérapeutique mesurable. Une différence a été créée au niveau cellulaire, biologique. Il faut désormais la qualifier, la mesurer, mais aussi rendre compte de ses effets. Entre les cellules modifiées et l'état de santé d'un patient, le cours de sa pathologie, bien des éléments interviennent : organes, tissus, système immunitaire... soit autant d'éléments qui vont à la fois permettre à la nouvelle entité créée par le protocole de thérapie génique de produire ses effets, mais aussi de prendre cette différence à son compte, de la remodeler, parfois même de l'annuler.

Un organisme, une pathologie ne se livrent pas au premier coup d'œil. Pas plus qu'un gène ne se manifeste, dans bien des cas, de façon visible « à l'œil nu ». La sociologie des sciences a mis en avant l'importance des dispositifs de visualisation dans les pratiques scientifiques<sup>144</sup>. L'idée n'est pas ici de réitérer cet argument, mais

---

<sup>144</sup> Un des premiers travaux à avoir abordé le point est le désormais classique : Woolgar S., Latour B., (1996 rééd.), La vie de laboratoire, Paris, La Découverte. Voir par ailleurs le travail de François Mélard sur la manière dont des dispositifs de mesure permettent de « faire tenir » des réseaux socio-techniques, et participent de liens sociaux : Mélard F., (2001), L'autorité des instruments dans la production du lien social, Thèse de doctorat, Ecole des Mines de Paris. Enfin, sur une thématique plus proche de celle développée ici, le travail de Cambrosio et Keating montre comment la mise au point et la standardisation de dispositifs de marquage des entités biologiques participe des développements de la biomédecine moderne : Cambrosio A., Keating P., (1995), Exquisite Specificity. The Monoclonal Antibody Revolution, Oxford University Press, Oxford.

d'essayer de cerner la manière dont sont opérés les liens entre les différents dispositifs de marquage et de mesure dans le cadre d'une stratégie thérapeutique précise.

Comment, dans le cas développé ici, produire et faire coexister des données aussi différentes que le pourcentage de cellules tumorales dans lesquelles on a réussi à faire pénétrer un gène suicide, la régression du volume de la tumeur (à la fois somme des cellules tumorales et entité complexe, notamment dans son rapport au système immunitaire du patient, ou dans sa capacité à se créer un système vasculaire propre) et l'état de santé général, le bien-être d'un patient atteint d'un cancer ?

Le point que je souhaite développer dans ce chapitre est donc le suivant : il s'agit de commencer à appréhender le laboratoire de thérapie génique, son fonctionnement et les enjeux qui caractérisent les recherches qui y sont conduites à travers une attention portée aux dispositifs de mesure et de marquage qui y sont mobilisés. A travers ces pratiques métrologiques, c'est le travail de démonstration qui se joue au sein du laboratoire qui s'offre à l'analyse : ce que les chercheurs veulent montrer, dé-montrer et mettre en scène, ils doivent être en mesure de le visualiser, de le mesurer de façon pertinente. Et il ne s'agit pas, comme le souligne D. Boullier à propos de la radiologie, d'un simple travail de révélation ou dévoilement ce que cachent les corps et les entités biologiques, mais bel et bien d'un travail d'argumentation, qui permet à l'analyste en sciences sociales, avec et à côté des acteurs, de se saisir de spécificités d'une pratique scientifique :

« Ce n'est jamais le corps d'un patient que l'on montre ou qui se montre, qui se révèle, que l'on dévoile en ôtant le superflu : c'est une démonstration argumentée à chaque étape du travail pour mettre en scène une réalité d'image et soutenir son équivalence avec la réalité du « patient-à-examiner » proposée à l'origine.(...) La démonstration n'est pas seulement une « révélation » de ce qui était caché mais une production orientée entièrement par les acteurs en fonction

de règles, de buts et de principes qui sont mis en œuvre et négociés selon les contextes. »<sup>145</sup>

Parallèlement, la méthode déployée ici vise à soumettre à l'analyse la manière dont les acteurs font « tenir ensemble » les éléments, complexes et multiples, caractéristiques d'un protocole de thérapie génique. La multiplicité des points de vue, incarnée dans les différents dispositifs de visualisation et de marquage à l'œuvre, apparaît caractéristique des formes modernes de la biomédecine : le corps et les entités biologiques qui y interagissent sont « saisis » et mesurés de multiples manières, et la mise en cohérence de ces différents indices constituent un élément clé des pratiques médicales contemporaines<sup>146</sup>. Il s'agit donc de se pencher sur la manière dont les chercheurs mettent en placent et lient entre eux les différents marqueurs qu'ils utilisent lors des protocoles de thérapie génique pour rendre compte, à différents niveaux, de la différence créée par leur intervention. Chacun de ces marqueurs définit un espace de mesure qui lui est propre : l'entité mesurée et sa signification se définissent en interaction avec le dispositif de marquage et de comptage, et ne lui pré-existent pas. La description de ces marqueurs permet ainsi de saisir la manière dont les chercheurs en thérapie génique mettent en

---

<sup>145</sup> Boullier D., (1995), "Du patient à l'image radiologique : une sociologie des transformations." Techniques et culture, 25-26 : 19-34.

<sup>146</sup> Sur ce point , cf. l'argument d'Anne-Marie Mol : Mol, A.-M., (2002), The Body Multiple: Ontology in Medical Practice, Durham, NC and London : Duke University Press. Son ouvrage met en scène la multiplicité des points de vue qui caractérisent la pratique médicale comme une ressource, à l'opposé d'approches plus critiques, souvent inspirées de M. Foucault, qui entendent dénoncer la manière dont les dispositifs médicaux fragmentent de manière abusive les corps et les représentations des corps et conduisent parfois à un relatif oubli des patients et de leur souffrance. L'argument développé ici, qu'il concerne la paillasse et les expériences qui y sont menées ou les essais cliniques, s'inscrit dans la lignée d'A.M. Mol, et voit dans la multiplication des indicateurs et de dispositifs de mesure des corps et des pathologies un moyen d'accéder à une figure plus complète et complexe du patient, à travers le recours à des points de vue, des disciplines et des équipements multiples, dont aucun ne prétend à lui seul épuiser la délicate question du rapport de l'institution médicale à l'individu malade et souffrant.

relation les entités biologiques qu'ils manipulent (telle cellule exprime le transgène) et les états cliniques sur lesquels ils entendent influencer (la tumeur a régressé, le cancer est en passe d'être vaincu).

En recensant les différents types de mesures réalisées, en se penchant sur les procédés à l'œuvre pour les lier entre elles, il s'agit aussi d'examiner la manière dont est définie la liste des entités et interactions biologiques considérées comme pertinentes pour rendre compte de l'action d'un protocole de thérapie génique. Il convient donc de s'intéresser aux différentes mesures, à leur production mais aussi au tableau qu'elles dressent au final : à ce qu'elles prennent en compte et à ce qu'elles ignorent, à ce qui importe et oblige et à ce qui peut être laissé de côté par les chercheurs.

Ces questions seront développées à travers trois types de matériaux, qui évoquent de manière très schématique le parcours d'un protocole expérimental de thérapie génique.

La première partie de ce texte se penche brièvement sur la manière dont sont schématisées et représentées les principales interactions biologiques mobilisées par un protocole de thérapie génique par « gène-suicide ». La notion de « stratégie thérapeutique » a été évoquée dans le chapitre précédent. Il s'agit ici de se pencher sur le document, à la fois carte et plan de bataille, qui va présider à l'action. C'est la mise en scène de la stratégie thérapeutique qui fonde un protocole de thérapie génique qui est au centre de cette première partie. Il s'agit à la fois d'exposer et de comprendre les enjeux de ce protocole, et d'analyser le cadre de la démonstration qui justifie le recours aux marqueurs.

La seconde partie repose sur le compte-rendu, quasi ethnographique, de manipulations réalisées sur des modèles animaux dans le laboratoire de « Biologie et thérapeutique des pathologies immunitaires » de l'hôpital Pitié-Salpêtrière en vue d'investiguer quelques-uns des éléments de cette stratégie de « gène-suicide ». Dans

le recoin d'une animalerie, quelques souris se sont vues injecter des cellules tumorales, et un couple gène – vecteur, destiné à lutter contre la tumeur qui va se former. Deux chercheuses prélèvent des tissus, pèsent des tumeurs, comparent des options thérapeutiques. Elles remplissent des tableaux, préparent des graphiques qui vont leur permettre de rendre compte de l'efficacité du protocole qu'elles discuteront bientôt avec leurs collègues. Les différents marqueurs qu'elles mobilisent vont être mis en relation, controversés ; la signification et la précision de ces inscriptions<sup>147</sup> vont être discutées, offrant ainsi à l'analyste un moyen de se pencher sur la signification que leur accordent les acteurs.

Enfin, la troisième partie est consacrée à quatre articles, publiés par quelques-uns des chercheurs du laboratoire de la Pitié-Salpêtrière. Ces articles décrivent deux essais cliniques, réalisés respectivement sur des patients atteints de glioblastome et de mélanomes métastatiques. Deux des articles<sup>148</sup> détaillent les protocoles cliniques, préalablement à leur mise en place, tandis que les deux suivants<sup>149</sup> commentent les résultats des essais. Dispositifs de visualisation, marqueurs divers

---

<sup>147</sup> Woolgar S., Latour B., (1996), *op. cit.*

<sup>148</sup> Voir Klatzmann D., Herson S., et al. (1996), "Gene Therapy for Metastatic Malignant Melanoma : Evaluation of Tolerance to Intratumoral Injection of Cells Producing Recombinant Retroviruses Carrying the Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase Gene, to be Followed by the Ganciclovir Administration", Human Gene Therapy, 7, January 20 : 255-267, ainsi que Klatzmann D., Philippon J., et al. (1996), "Clinical Protocol : Gene Therapy for Glioblastoma in Adult Patients : Safety and Efficacy Evaluation of an *In Situ* Injection of Recombinant Retroviruses Producing Cells Carrying the Thymidine Kinase Gene of the Herpes Simplex Type 1 Virus, to be Followed with the Administration of Ganciclovir", Human Gene Therapy, 7, January 1 : 109-126.

<sup>149</sup> Voir Klatzmann D., Chérin P., et al. (1998), "A Phase I/II Dose-Escalation Study of Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase "Suicide" Gene Therapy for Metastatic Melanoma", Human Gene Therapy, 9, November 20 : 2585-2594, ainsi que Klatzmann D., Valéry C. A., et al. (1998), "A Phase I/II Dose-Escalation Study of Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase "Suicide" Gene Therapy for Recurrent Glioblastoma", Human Gene Therapy, 9, November 20 : 2595-2604.

sont ici aussi mobilisés pour rendre compte de l'efficacité des protocoles. Bien entendu, les termes diffèrent de ceux utilisés dans le cadre des modèles animaux : données épidémiologiques, espérance de vie, techniques d'imagerie ... Plusieurs nouveaux indicateurs sont à l'œuvre, qui ne prennent tout leur sens que dans le cadre d'un essai clinique et du travail de démonstration dont il procède.

## 2.2 - La stratégie du gène-suicide : le « système TK – GCV » et sa représentation.

Au cours des nombreuses présentations auxquelles j'ai assisté dans le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière, le « système TK – GCV » a été évoqué à de nombreuses reprises, sans que jamais ses grandes lignes ne soient publiquement explicitées. Ce couple gène – prodrogue est au centre de nombre des travaux du labo depuis plusieurs années déjà, et, plus généralement, semble bien connu de l'ensemble des praticiens des thérapies géniques. Il faisait donc partie du bagage commun, du stock de connaissances considéré comme partagé par tous dans l'ensemble des réunions auxquelles j'ai assisté. Bien entendu, tel n'était pas mon cas. C'est à ma demande que Hervé Blanchard, l'un des chercheurs du labo, m'en a donc un jour décrit les principaux mécanismes<sup>150</sup>. Pour ce faire, il, s'est notamment appuyé sur le schéma reproduit ci-dessous<sup>151</sup>.

---

<sup>150</sup> Entretien avec Hervé Blanchard, hôpital Pitié-Salpêtrière, 13 novembre 2000.

<sup>151</sup> Quelques mois plus tard, je devais me trouver à plusieurs reprises confronté à un schéma comparable, lors de présentations données au cours d'un colloque sur la thérapie génique du cancer. Il est toujours parmi les toutes premières « slides » rythmant ces présentations. La vigilance était de rigueur, aucun des orateurs ne s'y est arrêté plus d'un instant...

## Le système thymidine kinase / ganciclovir

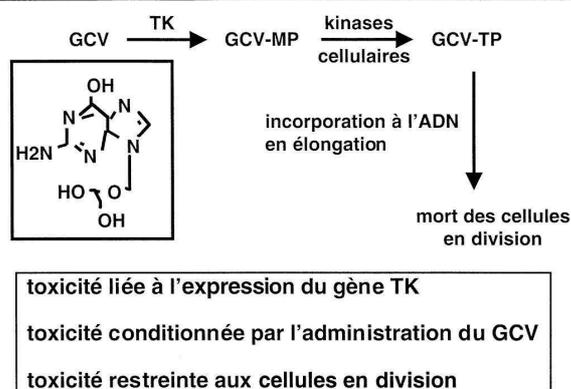


Fig. 13 : Le système thymidine-kinase / ganciclovir.

Ce schéma porte donc sur le système thymidine kinase-ganciclovir, plus communément appelé TK-GCV. L'utilisation du terme « système » permet ici de désigner la succession d'événements biologiques qui fonde une intervention thérapeutique. Le système a à la fois une existence théorique (le « processus-type » auxquels se réfèrent les chercheurs lorsqu'ils réalisent une expérience), une existence biologique (le système TK – GCV marche et permet dans une certaine mesure et sous certaines conditions de lutter contre une pathologie cancéreuse), et un mode d'inscription matérielle : le schéma présenté ci-dessus. Il participe d'une démonstration à l'image de celles analysées par Claude Rosental<sup>152</sup>.

<sup>152</sup> Rosental C., (2003), La trame de l'évidence. Sociologie de la démonstration en logique, Presses Universitaires de France, Paris.

L'explicitation, plus ou moins détaillée, du système constitue en effet fréquemment la première partie d'une publication ou d'une présentation lors d'un colloque. On a souvent recours, pour ce faire, à des « cartoons », à l'image de celui qui vient d'être présenté : représentations graphiques mettant en scène molécules, cellules, protéines... sous forme de ronds, de carrés, parfois de petits personnages. Le schéma met en scène les interactions entre entités mobilisées au sein du système, sous forme de flèches. Aux « cartoons » succèdent habituellement les « data », c'est-à-dire des données chiffrées, parfois des images

Par système, les acteurs entendent donc la relation « épurée », schématisée, entre entités biologiques sur laquelle ils entendent jouer pour produire un effet, c'est-à-dire une différence. Il s'agit d'une ressource discursive, propre à rendre compte des principaux mécanismes sur lesquels s'appuie un protocole de thérapie génique, mais aussi d'un plan de bataille, qui permet de guider l'action, c'est-à-dire la mise au point d'expériences et de protocoles cliniques. Ils ignorent donc dans cette représentation, de manière délibérée, quelques-uns des phénomènes biologiques à l'œuvre pour se concentrer sur les seuls éléments indispensables à la bonne marche du système.

Ainsi, le schéma présenté par Hervé Blanchard met en scène un nombre restreint d'entités :

- la prodrogue, c'est-à-dire le ganciclovir, sous trois formes successives (GCV, GCV-MP, GCV-TP)
- la protéine issue du gène TK, qui permet le passage de la première à la seconde forme du GCV
- des kinases cellulaires. Naturellement présentes dans l'organisme, elles permettent de passer de la seconde à la troisième forme du GCV
- de l'ADN en élongation, dont l'action est « parasitée » par le GCV-TP devenu toxique
- enfin, des cellules en division, qui se contentent de mourir à la fin.

Seules sont donc mentionnées dans cette représentation les entités strictement nécessaires à l'aboutissement du protocole de thérapie

---

(coupes de tissus...) issues de manipulations effectivement réalisées dans le laboratoire, sur la base du système présenté dans les « *cartoons* ».

génique : la mort des cellules en division, c'est-à-dire des cellules tumorales. Ni vecteur de thérapie génique transportant le gène, ni organisme, ni système immunitaire, ni tumeur : la stratégie thérapeutique est explicitée sous sa forme la plus épurée. Seules sont présentes les entités incontournables, les interactions qu'il s'agit de provoquer absolument. Trois conditions sont néanmoins clairement explicitées. Elles résument les éléments strictement nécessaires au déclenchement du suicide d'une cellule au moyen du système TK-GCV : il faut que la cellule exprime le gène TK, qu'elle se trouve en présence de GCV, et qu'elle soit en division à ce moment-là<sup>153</sup>.

L'exposé du système au moyen d'un tel schéma consiste donc en une mise en évidence des interactions biologiques strictement nécessaires au bon fonctionnement du protocole. Mention n'est nullement faite d'un quelconque « contexte » : l'action est susceptible de prendre place aussi bien dans une éprouvette que sur le flanc d'une souris à qui l'on a injecté une tumeur ou dans l'organisme d'un patient. Il ne s'agit ni d'être réaliste – les choses seront nécessairement plus compliquées – ni d'être exhaustif, mais simplement de décrire ce sans quoi la production d'un effet, d'une différence au moyen du protocole de thérapie génique ne saurait être envisagée. Dans le cadre d'une présentation publique ou d'un article, d'une démonstration<sup>154</sup>, l'objectif est donc de présenter le schéma fondamental des interactions biologiques que les expérimentateurs souhaitent mobiliser : ce en vue de quoi le protocole va être mis en place, ce en vue de quoi ils vont déployer des trésors d'artifices et d'ingéniosité (systèmes de transfert de gène, modalités de l'injection du produit de thérapie génique, choix du type de pathologie cancéreuse prise comme cible, modalités de l'administration du GCV ...).

---

<sup>153</sup> Les cellules tumorales sont constamment en division.

<sup>154</sup> Cf. Rosenthal C., *op.cit.*

C'est ce cadrage<sup>155</sup> qui va guider l'utilisation de différents types de marqueurs afin de rendre compte de l'efficacité du protocole concrètement mis en place. Ce que les chercheurs vont mesurer dépend du type d'effet qu'ils souhaitent obtenir et de la manière dont ils souhaitent l'obtenir. Mais ils vont devoir dès lors compter sur les interactions entre le système et l'ensemble des entités biologiques qui l'entourent (et le rendent possible), ainsi qu'avec la difficulté à mettre en place, dans un tel environnement, des témoins suffisamment fiables et « discrets ».

Le schéma qui vient d'être analysé représente donc à la fois un « plan de bataille » : ce que les acteurs entendent faire pour vaincre la maladie, les interactions qu'ils souhaitent mobiliser dans ce but, et un « système expérimental »<sup>156</sup>, c'est-à-dire un agencement socio-technique qui va permettre de générer à la fois questions et données.

---

<sup>155</sup> Je reprends ici un concept développé par M. Callon dans le cadre de la sociologie économique, mais qui me semble ici susceptible de bien illustrer le rapport entre le « système » comme cadrage proposée par les chercheurs dans une logique de démonstration, et les expériences menées en pratique sur la base de ce système, toujours susceptible de donner lieu à des « débordements ». Voir l'article : Callon M., (1999), « La sociologie peut-elle enrichir l'analyse économique des externalités ? Essai sur la notion de cadrage-débordement », in Foray D. et Mairesse J., ed., Innovations et performances, Paris, Editions de l'EHESS.

<sup>156</sup> Cf. Rheinberger, H.J., *op.cit.*

## 2.3 – Marqueurs et manipulations animales : la difficile production des données.

Ce système expérimental ne peut, bien sûr, être envisagé sans aborder la manière dont il est actualisé, mis en œuvre dans le laboratoire. C'est à travers des expériences, des manipulations concrètes, réalisées au jour le jour par les chercheurs que se déploie sa capacité à poser de nouvelles questions, à suggérer de nouvelles pistes de recherche et d'interrogation. Pickering, dans son ouvrage The Mangle of Practice<sup>157</sup> évoque ce « ressenti pour le système<sup>158</sup> » qui permet aux chercheurs de lire, sur la base de connaissances tacites, non verbalisées, parmi les résultats et les données de systèmes expérimentaux qu'ils ont eux-mêmes contribué à mettre en œuvre. Lynch, poussant plus loin l'argument, montre comment les agencements expérimentaux locaux fondent les pratiques de recherche en biologie moléculaire, et souligne l'impossibilité de les décrire sans en passer par la mise en scène, précise et détaillée, des gestes, des attitudes et des habitudes qui les constituent au quotidien dans le laboratoire<sup>159</sup>. Les quelques données ethnographiques présentées ici décrivent la production de ces mesures, et soulignent leur place centrale dans la marche du laboratoire.

### 2.3.1 - Petite ethnographie d'une expérience réalisée sur un modèle animal :

J'ai rendez-vous dans la bibliothèque du deuxième étage. Lisa arrive, me salue et me dit « Eléonore nous attend dans l'animalerie. Je vais chercher les blouses, rejoins-moi là-bas. ». Je la retrouve quelques minutes plus tard et enfile la blouse qu'elle me tend. Elle ouvre alors la porte qui donne sur un petit sas, trois mètres carré à peine. « Entre, mais ne dépasse pas la ligne. ». Je jette un regard sur le

---

<sup>157</sup> Pickering A., (1995), The Mangle of Practice, Chicago, University of Chicago Press.

<sup>158</sup> Le terme original employé par Pickering est "feel for the system". Difficile d'en rendre compte en français sans user de cette traduction quelque peu maladroite.

<sup>159</sup> Lynch M. and Jordan K., (1995), "Instructed Actions in, of and as Molecular Biology", Human Studies, 18 : 227-244.

sol, et aperçois un trait blanc, peint sur le carrelage. Lisa me tend un masque, qui va protéger ma bouche et mes yeux, puis un bonnet : une « charlotte ». Puis elle saisit deux surchausses, qu'elle enfle sur chacune de ses chaussures en prenant soin de lever son pied, de mettre en place la surchausse, puis de le reposer de l'autre côté de la ligne blanche. « La partie décontaminée, elle commence dès la ligne », me dit-elle en m'invitant à l'imiter.

La seconde porte du sas s'ouvre. Nous pénétrons dans une petite pièce dont l'unique fenêtre est masquée. Les murs sont couverts d'armoires aux vitres transparentes, dans lesquels reposent des cages en plastique. Dans chacune d'entre elle, la partie supérieure, elle aussi transparente, laisse entrevoir cinq ou six rongeurs. L'odeur est assez inhabituelle, mélange de nourriture pour animaux et de produits désinfectants. Le bruit qui règne dans la pièce l'est encore plus : les petits cris des souris viennent se mêler au ronronnement du système de pressurisation des armoires, le tout sur fond de musique house en provenance d'une radio posée sur l'une des paillasses. Eléonore est déjà là, elle nous attendait manifestement. Elle s'adresse à moi : « Voilà, c'est l'animalerie. C'est ici qu'on garde la plupart des souris qu'on utilise pour nos expériences. ». Puis, tout en extrayant une cage d'une armoire, elle commence à m'expliquer la logique du lieu : « Ici l'enjeu, c'est d'éviter toute contamination, il ne faut pas que les souris puissent se repasser de maladies. C'est pour ça qu'on prend toutes ces précautions avant d'entrer. C'est pour ça aussi que les cages sont dans des armoires. En fait, les armoires sont pressurisées, elles sont en surpression, comme ça l'air est rejeté dans la pièce, et constamment renouvelé. Enfin, ça, c'est pour les souris classiques. Parce que là bas, dans l'armoire avec le sigle, il y a les animaux qui servent pour les expériences sur les répliatifs<sup>160</sup>. L'armoire est en sous pression, comme ça l'air ne s'échappe pas, et les vecteurs répliatifs ne peuvent pas venir contaminer les autres animaux. ».

Chacun d'entre nous est donc revêtu de la tenue adéquate pour ce genre de manipulations : blouse, charlotte, surchausses, masque, gants (deux ou trois paires superposées pour Eléonore et Lisa qui vont opérer la manipulation). Entre une armoire pleine de cages et le plan de travail, se trouve une hotte aspirante.

---

<sup>160</sup> Au sein de ce laboratoire, plusieurs chercheurs, dont Lisa et Eléonore, travaillent à la création de vecteurs « répliatifs », c'est-à-dire dotés de la capacité de se multiplier au sein d'un organisme. L'existence de ces travaux est à l'origine de controverses entre certains membres du laboratoire, et a entraîné plusieurs réaménagements conséquents des espaces de travail, de stockage et d'expérimentation.

Une vitre transparente protège le manipulateur à hauteur du torse et du visage. La partie vitrée s'arrête une vingtaine de centimètres au-dessus de la paillasse, pour permettre au manipulateur de passer ses bras et d'effectuer les opérations. Au-dessus de la paillasse, en haut de la vitre, se trouve le système d'aspiration, qui émet un léger ronronnement. C'est ici que la manipulation des animaux va avoir lieu.

Au programme aujourd'hui, la pesée des tumeurs que portent certaines des souris sur leurs flancs. Il y a trois semaines, elles se sont vues injecter des cellules tumorales et un couple vecteur - transgènes (TK, le gène suicide, plus GFP, un gène marqueur). Pour une moitié des souris, il s'agissait d'un vecteur rétroviral classique. Pour l'autre moitié, du vecteur répliatif, capable de se multiplier dans l'organisme de l'animal, en cours de mise au point dans le laboratoire. Dans les deux cas le vecteur a été injecté à proximité de la tumeur. Les souris ont été traitées au GCV lors de la troisième semaine. Elles vont être aujourd'hui sacrifiées. Les tumeurs seront prélevées, puis pesées...

C'est principalement Eléonore qui s'occupe du sacrifice des souris. « On tue les souris par élongation vertébrale. C'est-à-dire qu'on leur casse le cou. C'est propre - pas de sang - et sans douleur pour l'animal. En tout cas quand c'est bien fait... ». Joignant le geste à la parole, elle saisit l'une des souris dans une cage, et se met en place. Une souris dans le creux de la main, elle passe ses avant-bras sous la hotte, puis coince la tête de l'animal entre deux doigts. De sa main libre, elle attrape la queue de la souris, puis tire un coup sec. La première souris meurt sur le coup, manifestement sans douleur. Ce ne sera pas systématiquement le cas : il arrive que la souris ne meure pas immédiatement. C'est ce qui arrive quelques minutes plus tard : Eléonore tire sur la queue de l'animal qui, au lieu de tomber, mort, se met à se débattre de façon frénétique. Eléonore le cache de sa main, me lance un sourire gêné et murmure : « Pas la peine de regarder ». L'agonie de la bête ne dure que quelques secondes, le temps tout de même pour Lisa de laisser entendre, sur un air entendu, que Eléonore est un ignoble personnage.

Une fois la souris morte, Eléonore la pose sur un morceau de papier absorbant. Armée d'un scalpel et d'une paire de ciseaux, elle entreprend d'extraire les deux tumeurs qui se trouvent sur chacun des flancs de l'animal. Pour ce faire, chacune des deux chercheuses possède une technique propre. Le principal problème consiste à décoller la tumeur de la peau de l'animal. Eléonore détache

en un bloc la tumeur et la peau qui y est collée : elle utilise les ciseaux pour tendre la peau, puis incise à la base de la tumeur à l'aide du scalpel. Une fois le bloc tumeur - peau prélevé, elle entreprend de séparer la tumeur en grattant la peau à l'aide du scalpel. Lisa, quant à elle, préfère procéder de manière différente : laissant la tumeur en place, elle incise la peau tout autour. Une fois le morceau de peau rattaché à la seule tumeur, elle le détache avec précaution en donnant de petits coups de ciseaux. La tumeur, désormais bien visible, mise à nu sur le flanc de l'animal, est ensuite prélevée à l'aide du scalpel.

Une fois la tumeur prélevée, Eléonore la pose sur un morceau de papier d'aluminium. Un chiffre orne le coin de la feuille, je l'interroge sur sa signification : « C'est le poids de la feuille, tout simplement. J'ai pesé les morceaux d'alu avant de les amener ici, pour ne pas fausser la pesée. ». Sur la paillasse, à côté des hottes, trône une vieille balance mécanique. Manifestement, seule Lisa maîtrise cet instrument délicat et sait l'étalonner. Elle effectue une première pesée tout en triturant les réglages de l'appareil, puis part dans une pièce adjacente. « A côté, il y a la balance numérique, on s'en sert d'étalon, parce qu'on ne peut jamais être sûr de ce vieux truc. Donc quand on fait l'étalonnage ou quand on n'est pas sûr d'une pesée, on va comparer avec ce que dit la balance numérique. ». Elle revient quelques minutes plus tard. « C'est OK. La balance numérique donne la même chose, on peut continuer avec celle là. ». Les tumeurs sont donc pesées une à une, les valeurs étant reportées au fur et à mesure sur une feuille. Lisa se chargera de les entrer dans un tableur et de préparer les graphiques qu'elle présentera à ses collègues lors de la prochaine réunion de laboratoire.

Alors que les deux chercheuses s'activent à peser les tumeurs, une question émerge : est-on bien en train de peser les seules tumeurs ? Ou bien contiennent-elles du pus, des cellules mortes susceptibles de venir fausser la mesure ? Lisa et Eléonore s'interrogent, à la lumière de problèmes de ce genre qu'elles ont eus dans le passé. Elles ont repéré sur les tumeurs des parties blanchâtres, un peu plus flasques, et craignent donc que les tumeurs qu'elles viennent de peser ne contiennent une bonne partie de pus. Après un bref échange, elles décident de prélever sur chacune d'entre elles quelques cellules. Lisa s'empare d'un scalpel, puis commence à gratter l'une des tumeurs. Elle prélève ainsi quelques cellules, qu'elles déposent dans une boîte contenant du liquide nutritif. « On va mettre les

cellules en culture, et on va voir si des bactéries se développent. S'il y a des bactéries, c'est très souvent que le prélèvement contenait du pus »<sup>161</sup>.

Quelques semaines plus tard, quelques mètres plus loin. Les chiffres griffonnés sur un coin de feuille sont devenus des tableaux, imprimés sur quelques transparents qui vont être soumis aux autres chercheurs du laboratoire. La réunion a lieu dans la bibliothèque. Il est treize heures, et une bonne partie des membres du laboratoire est réunie là, pour la présentation des résultats des équipes de recherche, présentation que le directeur voudrait hebdomadaire. Lisa doit présenter les données issues de la manipulation décrite dans les paragraphes précédents.

Lisa allume le rétroprojecteur, glisse un transparent, et commence à décrire les grandes lignes de l'expérience. Elle ne fait pas mention du fonctionnement du système TK-GCV, se contentant de rappeler qu'il est à la base de l'expérience. Sur le tableau, les données suivantes s'affichent :

Résumé du protocole :

J0 : inoculer aux souris des cellules tumorales (Mc26 sc31), ainsi qu'une lignée cellulaire (cl20++, lignée de packaging, transgène TK - GFP, 8 souris, ou AM 50, clone helper répliatif, transgène TK - GFP, 8 souris).

J7 : 2 souris de chacun des groupes sont sacrifiées pour vérifier le bon développement de la tumeur.

J7 à J21 : traitement au ganciclovir de la moitié de chacun des groupes de souris

J21 : sacrifice final et traitement des données.

Elle passe rapidement sur la lignée de souris utilisée, la désignant par son acronyme (BalbC), puis évoque les deux types de vecteurs utilisés. Le rétrovirus classique (cl20++) ne mérite que peu de commentaires, tant il semble connu de ses collègues. Le répliatif (AM 50), par contre, ne vient pas sans quelques explications : il s'agit de la nouvelle version du vecteur répliatif qu'a mise au point Stéphane, à ne pas confondre avec le vecteur semi répliatif (poétiquement nommé Yin Yang) sur lequel travaille aussi l'équipe.

---

<sup>161</sup> Notes du 20 novembre 2000, hôpital Pitié-Sapêtrière, Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires.

Le second transparent concerne les données qui ont été récoltées les jours précédents (à j21). Le poids des tumeurs a été mesuré pour s'assurer de la différence entre souris traitées et non traitées, entre souris injectées avec le vecteur rétroviral classique et souris injectées avec le réplicatif. Les résultats semblent conformes aux attentes (la tumeur ne régresse pas chez les souris privées de GCV ; elle régresse plus vite lorsqu'on utilise le réplicatif que le rétrovirus classique). Les tumeurs ont ensuite été passées au FACS (ou cytomètre), afin de déterminer le nombre de cellules exprimant le transgène GFP parmi elles. Là aussi, les résultats confirment la supériorité du réplicatif sur le rétrovirus. Le taux de transduction, c'est-à-dire le pourcentage de cellules porteuse des transgènes comparé au nombre de cellules tumorales est bien supérieur lorsqu'on utilise le vecteur réplicatif<sup>162</sup>.

Les données sont exposées sobrement, mais, très vite, les remarques fusent. L'assemblée ne se contente pas de discuter les résultats : les propriétés, la signification des différents marqueurs sont commentées : qu'a-t-on mesuré, et que signifient ces mesures ?

### **2.3.2 - Deux marqueurs, deux points de vue**

Dans le cadre de cette expérience, deux principaux types de marqueurs ont ainsi été utilisés pour produire des données. D'un côté, un marqueur qui consiste en la mesure du poids et de la taille des tumeurs ; de l'autre, un marqueur fondé sur la mesure du pourcentage de cellules tumorales ayant intégré le transgène. La production de chacun de ces deux marqueurs a demandé un minutieux travail. Seule la pesée des tumeurs a ici été décrite en détail, mais l'on y retrouve quelques-uns des principaux traits soulignés par les travaux d'ethnographie de laboratoire : mélange de savoirs explicités et tacites, incorporés<sup>163</sup>, importance du geste, de la manipulation

---

<sup>162</sup> Notes du 22 janvier 2001, hôpital Pitié-Sapêtrière, Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, réunion « Thérapie génique ».

<sup>163</sup> Collins H. M., (1999), "The TEA Set: Tacit Knowledge and Scientific Networks," *Science Studies Reader*, New York: Routledge.

physique dans la production des données<sup>164</sup>, souci quant à la fiabilité des instruments de mesure<sup>165</sup>, rituel permettant de faire d'un animal un instrument scientifique, producteur de données fiables<sup>166</sup>.

### 2.3.2.1 - La régression de la taille des tumeurs comme marqueur du recul de la pathologie :

Mesurer la taille et le poids des tumeurs : un tel indicateur peut paraître simple, mais il nécessite, dans les faits, une expérience précisément conçue. Tout d'abord les souris se voient injecter les cellules tumorales sur leur(s) flanc(s), rendant de ce fait les tumeurs qui se développent aisément accessibles. « C'est le modèle le plus pratique » m'a un jour affirmé l'un des chercheurs du labo, « mais aussi le plus artificiel : la tumeur pousse là, sur le flanc de l'animal. C'est facile d'accès, mais c'est bien loin d'une vraie tumeur, notamment en ce qui concerne la vascularisation. ». La lignée tumorale qui a été choisie (cellules tumorales Mc 26sc31) est unanimement décrite par les chercheurs comme « très agressive » : la tumeur atteint une taille conséquente en quelques jours seulement, rendant d'autant plus rapide la réalisation des expériences. Qui plus est, une tumeur unique se développe : pas de métastases. La taille de la tumeur reste ainsi un bon indicateur de l'état de la progression de la pathologie chez l'animal.

La mise en place d'un tel agencement rend possible la mesure du diamètre et de l'épaisseur de la tumeur sans sacrifier l'animal. On peut ainsi en déduire le volume approximatif. L'opération ne va toutefois pas sans difficultés : il faut prendre l'animal vivant dans sa main, bien

---

<sup>164</sup> Lynch M. and Jordan K., (1995), "Instructed Actions in, of and as Molecular Biology", Human Studies, 18: 227-244.

<sup>165</sup> Woolgar S., Latour B., (1996), *op.cit.* ; Latour B., (2001), *op.cit.*

<sup>166</sup> Lynch M., (1988), "Sacrifice and the Transformation of the Animal Body into a Scientific Object : Laboratory Culture and Ritual Practice into the Neurosciences", Social Studies of Science, 18 : 265-289.

le maintenir sans toutefois l’effrayer afin qu’il ne se débâte pas, puis opérer la mesure. A l’aide d’un pied à coulisse, on mesure tout d’abord le plus grand diamètre de la tumeur, puis son épaisseur, selon un plan perpendiculaire à celui précédemment mesuré. Une simple opération arithmétique permet de déduire de ces deux chiffres le volume de la tumeur.

Mais ces données sont condamnées à rester dans le laboratoire. Les chercheurs ne les présentent jamais parmi leurs *data*. Trop imprécise sûrement, trop soumise aux aléas d’un geste délicat. Elle est néanmoins précieuse, car elle permet de se rendre compte, dans le cours de l’expérience et sans sacrifier aucun animal, du bon déroulement du protocole : constate-t-on effectivement une différence de taille entre les tumeurs traitées et non traitées ? Est-on effectivement en train de produire une différence entre les différents groupes de souris ? Si tel n’est pas le cas (pour une raison quelconque, qui peut être liée tant à la nature du protocole qu’à un éventuel défaut de préparation des produits), peut-être l’expérience ne vaut-elle pas la peine d’être continuée...

La pesée des tumeurs constitue une donnée bien plus fiable, digne en tout cas d’être mentionnée dans un article ou une présentation. Elle nécessite néanmoins, comme nous l’avons vu dans l’exemple développé précédemment, le sacrifice des animaux. L’établissement d’une cinétique (graphique retraçant l’évolution du poids moyen des tumeurs sur une durée donnée) requiert donc de prévoir plusieurs groupes d’animaux, qui seront successivement sacrifiés : on traite de manière identique un nombre de groupes d’animaux égal au nombre de points dont on estime avoir besoin pour tracer la courbe, puis on les sacrifie chacun à une date donnée.

Ce type de données est très couramment utilisé dans les articles. Mais, au cours de la séance décrite ci-dessus, les deux chercheuses demeurent prudentes. Certains protocoles entraînent en effet de fortes régressions de la tumeur qui ne se traduisent ni en termes de

poids, ni en termes de taille. Le phénomène est simple : si la régression de la tumeur est très rapide, les cellules tumorales mortes restent sur place, forment parfois un peu de pus. Le nombre de cellules tumorales vivantes a considérablement diminué, sans que la taille et le poids de la tumeur en tant que tissu n'en aient été affectés. Le phénomène est assez rare, mais tout de même suffisamment fréquent pour inquiéter Lisa et Eléonore.

### 2.3.2.2 - Mesurer le transfert de gène : les vertus contestées de la cytométrie en flux

Au cours de son exposé, Lisa recourt à des données issues d'un second dispositif de mesure : la cytométrie en flux<sup>167</sup>. L'objectif de ce dispositif est de mesurer le pourcentage de cellules tumorales ayant subi la transduction. Pour se faire, un second transgène est intégré dans la cellule en plus du gène TK : il s'agit du gène de la GFP, ou Green Fluorescent Protein, un gène issu d'un animal marin, et qui va donner à la cellule l'exprimant une coloration verte.

Une fois les cellules ainsi marquées, deux solutions s'offrent aux chercheurs. La première consiste à examiner les cellules au microscope, après les avoir posées sur un support quadrillé. Soumises à une lumière spécifique, les cellules exprimant la GFP se colorent en vert. Le chercheur compte ensuite, dans quelques-uns des carrés du quadrillage, le nombre de cellules vertes et le nombre de cellules non colorées. Il peut ainsi établir le rapport entre nombre de cellules tumorales transduites et non transduites. Fastidieuse et imprécise, cette technique est de plus en plus rarement utilisée.

La seconde solution, aujourd'hui la plus répandue, consiste à recourir à la cytométrie en flux. Les cellules tumorales sont suspendues dans un mélange d'eau et de sel, destinés à assurer leur survie. Conditionnées sous formes de petites éprouvettes, elles sont aspirées par une machine (cytomètre, ou « FACS ») qui les soumet à un

---

<sup>167</sup> Sur le développement de cette technique, et son impact sur le travail des chercheurs en biologie, cf. Keating P., Cambrosio A., (1995), *op. cit.*

faisceau laser pour leur faire prendre leur éventuelle coloration verte. Le système mesure ensuite le rayonnement lumineux émis par chacune des cellules. Les données sont ensuite transmises à un ordinateur relié à la machine, et pourvu d'un logiciel qui va en permettre le traitement. Le chercheur fixe un seuil de rayonnement pour la longueur d'onde correspondant à la couleur verte, et discrimine les cellules sur la base de ce seuil. Une cellule dont le rayonnement est nul ou insuffisant sera considéré comme GFP-, c'est-à-dire n'ayant pas intégré les transgènes, une cellule au rayonnement suffisant sera, elle, considérée comme ayant intégré les transgènes c'est-à-dire, dans le cas qui nous intéresse, le gène GFP et le gène TK.

Ce système est fréquemment utilisé pour établir une cinétique de l'intégration par les cellules tumorales des transgènes : comme dans le cas précédent, différents groupes de souris sont sacrifiés à des moments différents, et l'on procède à la mesure par cytométrie pour chacune des tumeurs ainsi prélevées.

La cytométrie en flux permet donc (entre autres utilisations) de tester l'efficacité du processus de transduction, c'est-à-dire la capacité du vecteur rétroviral à faire exprimer les transgènes dont il est porteur par le nombre le plus élevé possible de cellules. Les cinétiques sont utilisées pour connaître le délai nécessaire au vecteur pour infecter le plus grand possible de ces cellules, et donc fixer le moment le plus propice à l'injection du GCV, qui va entamer la phase de destruction des cellules tumorales.

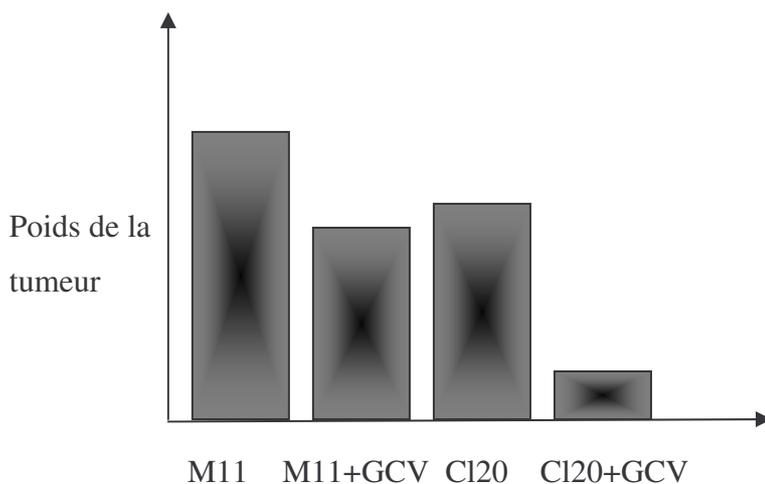
Toutefois, comme dans le cas de la mesure de la taille et du poids des tumeurs, la fiabilité du dispositif est sujette à caution. Plusieurs des chercheurs du laboratoire ont en effet constaté que le seul gène de la GFP semblait avoir un effet antitumoral. La situation est relativement problématique, puisque ce gène est censé être un gène marqueur, se contentant de colorer les cellules transduites, sans influencer sur le déroulement de l'expérience. A plusieurs reprises, Lisa et Eléonore ont constaté la présence de pus et de traces de nécrose dans des tumeurs où la seule GFP avait été transduite. Elles ont donc mis en place deux protocoles. Le premier, consiste à injecter dans les

tumeurs des souris soit un vecteur porteur de la seule GFP, soit un vecteur porteur de TK et GFP. Chaque groupe est ensuite divisé en deux, une première moitié étant traitée au ganciclovir, l'autre non. On se trouve donc face aux configurations suivantes :

Fig. 14 : Résultats de l'expérience sur l'effet anti-tumoral de la GCV

	GFP seule (vecteur M11)	TK + GFP (vecteur CI20)
GCV +	2 souris	2 souris
GCV -	2 souris	2 souris

Les résultats de l'expérience, présentés sous forme de tableau, sont les suivants :



Lisa et Eléonore constatent ainsi que la seule GFP (vecteur M11) semble avoir un léger effet antitumoral, qui est potentialisé par la présence de GCV (M11+GCV). Le statut de ce marqueur devient dès lors problématique, et fera l'objet d'une longue et intense discussion lors d'une réunion de laboratoire (faut-il continuer à l'utiliser ? Remplacer la GFP par un autre gène marqueur ? Recourir à une autre technique de marquage – la PCR quantitative – dont la maîtrise par les

chercheurs du laboratoire ne semble pas bien établie, malgré ce qu'affirme le directeur ?

L'un des principaux éléments qui ressortira de cette discussion sera un échange concernant les mécanismes de l'action antitumorale de la GFP : s'agit-il d'une propriété inhérente au gène (« ce serait trop beau », affirme l'un des chercheurs), ou plutôt de la capacité de la protéine à générer une réponse immunitaire ? La décision est prise, la prochaine expérience portera sur une configuration comparable à celle qui vient d'être décrite, mais réalisée cette fois-ci sur des souris « nude » : la dépendance de l'effet antitumoral de la GFP au système immunitaire pourra ainsi être éclaircie.

Ainsi, pour rendre compte de l'impact de leur protocole, les chercheurs ont eu recours à deux marqueurs, deux dispositifs de visualisation. Chacun à sa manière rend compte de l'efficacité du procédé de thérapie génique mis en place. D'un côté, cette efficacité est évaluée en termes de régression des tissus pathogènes (tumoraux). De l'autre, l'efficacité du protocole est jugée à l'aune de la capacité du dispositif de thérapie génique à fournir le transgène à un nombre important de cellules. Ce qui importe donc ici, c'est bel et bien la mise en relation des marqueurs. Ce qui leur donne leur sens n'est en effet pas un « référentiel externe », mais la manière dont ils permettent d'articuler les expériences les unes avec les autres. A un système expérimental répond non pas une vérité, une valeur en tant que telle, mais un autre système expérimental, une autre configuration. La lisibilité d'une expérience ne se construit pas dans la comparaison à un référentiel, mais dans la mise en relation<sup>168</sup>. Il ne s'agit pas de produire l'expérience qui va en tant que telle mettre un terme à la controverse quant à l'efficacité, l'utilité d'un protocole donné, mais de constater les similitudes et les différences existant

---

<sup>168</sup> Rheinberger H.J., (1997), *op. cit.*

entre les résultats issus de différentes expériences pour fonder une image pertinente des processus biologiques à l'œuvre.

### **2.3.3 - Les configurations expérimentales : faire parler les marqueurs.**

Ainsi les chercheurs disposent-ils désormais de deux marqueurs qui leur permettent de rendre compte, de deux manières distinctes, des effets du protocole qu'ils ont mis en place. Reste maintenant à les lier : dans quelle mesure un taux important de transduction des cellules entraîne-t-il une forte réduction de la tumeur, et éventuellement sa disparition ? Un vecteur efficace est-il condition suffisante à une action bénéfique d'une thérapie génique ?

Les marqueurs décrits ici vont permettre à la fois de rendre compte de quelques-uns des processus biologiques à l'œuvre dans un protocole expérimental de thérapie génique et d'établir des rapports, des liens entre ces processus : ils sont à la fois une manière de décrire ce qui est à l'œuvre et de faire se répondre les différentes expériences, les différents systèmes expérimentaux mis en œuvre dans le laboratoire.

Un examen de quelques-uns d'entre eux permet de constater qu'une telle mise en relation n'a rien de simple. De nombreuses entités, que le système de thérapie génique en tant que re-présentation pouvait jusqu'alors se permettre d'ignorer, vont devoir être prises en compte, vont venir influencer sur l'efficacité du protocole et la manière d'interpréter les résultats. Toutefois, l'utilisation de modèles animaux permet aux chercheurs de faire varier de nombreux paramètres. Sur la base de comparaisons entre différentes configurations, ils vont tenter de « purifier » les données qu'ils produisent, ou tout du moins de les rendre lisibles, exploitables par eux<sup>169</sup> : il s'agit de donner sens aux mesures effectuées en isolant, expérience après expérience, des

---

<sup>169</sup> L'un des termes de cette lisibilité concerne la commensurabilité des données issues des modèles animaux avec les cas cliniques, humains : les essais cliniques constituent l'horizon sur lequel se fondent toutes ces expériences. Ce point sera abordé dans le chapitre suivant.

variables et des phénomènes susceptibles de venir les affecter de façon stable et reproductible.

Chacun des protocoles animaux mis en place dans le laboratoire comprend en effet un (ou plusieurs) groupe(s) témoins servant d'étalon à la comparaison. Au sein d'un protocole « classique » de thérapie génique par gène-suicide, une souris se voit injecter des cellules tumorales, puis un vecteur porteur du gène TK et d'un éventuel gène marqueur (la GFP). Il s'en suit un traitement consistant en des injections de ganciclovir, censées amener une réduction du volume tumoral, voire la disparition de la tumeur.

Dans ce cadre, il est toutefois difficile de dresser les caractéristiques du « témoin neutre », témoin qui va permettre de « faire parler » les données, vis à vis duquel l'efficacité du protocole va être évaluée. S'agit de l'animal à qui l'on aura injecté les seules cellules tumorales ? Ou d'un animal qui aura reçu les cellules tumorales, puis le vecteur porteur des transgènes, mais se verra privé de GCV ? Ou, autre possibilité, d'un animal porteur de la tumeur à qui l'on aura injecté du GCV, sans pour autant lui avoir préalablement administré le vecteur et les transgènes ?

En fait, chacune de ces solutions apporte une réponse à une question différente. La configuration cellules tumorales seules permet la comparaison entre un animal traité et un animal non traité. Solution élégante sur le plan théorique, et qui permet de bien rendre compte de l'efficacité du protocole dans son ensemble. Elle renseigne pourtant bien peu sur les mécanismes mobilisés par ce protocole.

La seconde configuration, cellules tumorales + vecteur, sans GCV, permet, elle, d'évaluer l'impact de l'injection du vecteur et de l'insertion des transgènes dans l'ADN des cellules. Elle va permettre d'évaluer l'éventuelle régression tumorale due à la réaction du système immunitaire de la souris, conséquence de l'agression que constitue l'injection de cellules allogéniques (les cellules productrices de vecteur, en provenance d'une autre souris) dans l'organisme de

l'animal. Une donnée intéressante, puisque le vecteur utilisé chez les modèles animaux est le même que celui utilisé chez l'homme. Dans quelle mesure sa seule présence déclenche-t-elle une réaction immunitaire dirigée à la base contre les cellules productrices de vecteurs, mais qui peut éventuellement s'étendre aux cellules tumorales et entraîner la mort de certaines d'entre elles ? Une telle comparaison permet la prise en compte et la mise en évidence, aussi sommaires soient-elles, du facteur immunitaire dans les effets du protocole : l'utilisation des techniques virales de transfert de gènes engendre de manière systématique une réponse immunitaire qui, selon les cas renforce ou atténue l'impact du protocole. Les interactions ici à l'œuvre sont complexes, difficiles à circonscrire, et il est parfois très délicat de démêler l'effet du protocole proprement dit des manifestations immunitaires qui y sont liées.

L'une des manières d'approfondir cette question va donc être de procéder à une expérience comparable chez des souris « nude », c'est-à-dire dépourvues de tout système immunitaire. Une nouvelle série d'expériences est donc mise en place. Chez ces animaux, la seule présence du vecteur ne déclenchera aucune réaction immunitaire, et la régression de la tumeur (en présence de GCV) pourra être attribuée au seul système TK – GCV. Solution séduisante en apparence, mais irréaliste d'un point de vue clinique (un malade du cancer ne peut être privé de système immunitaire) et qui néglige un facteur crucial. Les interactions du système TK – GCV avec le système immunitaire constituent en effet une des conditions premières de son efficacité. De nombreux chercheurs ont montré que, chez le rat ou la souris, le fait de transduire simplement 10% des cellules tumorales avec le gène TK peut conduire à une disparition de la tumeur. L'efficacité du protocole est en effet aussi fondé sur ce que l'on appelle l'effet « Bystander », c'est-à-dire un phénomène immunitaire complexe qui fait que les cellules non transduites se trouvant à proximité des cellules transduites succombent-elles aussi à l'administration de GCV. Dans l'état actuel de l'efficacité des systèmes de vecteur employés en thérapie génique, il s'agit d'une donnée cruciale car l'on est bien loin

de parvenir à transduire l'intégralité des cellules constituant une tumeur. Le fait d'écarter l'influence du système immunitaire du déroulement de l'expérience ne conduit donc pas à une quelconque purification des données, mais revient à se priver d'un élément crucial quant à l'efficacité thérapeutique attendue. L'organisme confronté au protocole de thérapie génique joue un rôle central dans l'efficacité de ce dernier, et impose son influence, sa prise en compte. C'est avec sa « récalcitrance »<sup>170</sup> que les chercheurs doivent composer, avec la difficulté de le décomposer en entités et en fonctions. Difficile dans ces conditions de parler de contexte, de faire de l'immunité un élément de second plan. Si la liste limitée d'entités répertoriées dans les « *cartoons* » a un vertu illustrative certaine, elle ne vise pas à recenser l'ensemble des phénomènes et interactions biologiques mobilisées par le système de « gène-suicide ».

Ainsi, les deux marqueurs décrits ne prennent tout leur sens que dans des configurations expérimentales tout à fait précises. Ils ne « parlent » pas d'eux-mêmes, et ne sont susceptibles de fournir des données utiles que ramenés à des agencements élaborés, des comparaisons subtiles mettant en scène des groupes d'animaux traités de manière différente. Il s'agit à chaque fois de faire émerger un type précis de différence, qui passe par la prise en compte d'entités et d'interactions supplémentaires. Rendre compte de l'effet du protocole, c'est donc rendre compte de l'effet d'un composite aux contours complexes : de la capacité du vecteur à pénétrer les cellules tumorales, de la destruction de ces dernières sous l'effet de la prodrogue, de la réaction immune provoquée par la présence du vecteur, du rôle de l'immunité dans la propagation de l'action combinée du gène et de la prodrogue, de la réduction de la taille des tumeurs...

---

<sup>170</sup> Stengers I., (1997), *op. cit.*

Ces quelques exemples permettent d'illustrer la possibilité qu'offrent les modèles animaux de faire varier différents paramètres, sur la base d'un unique système d'intervention : le système TK – GCV. La capacité à mettre en place de multiples configurations permet, en rendant possibles de subtiles comparaisons, de produire des données plus fiables, plus « pures », c'est-à-dire non pas plus « fondamentales », mais tendant à se rapporter à un aspect plus clairement circonscrit des phénomènes biologiques et pathologiques constatés.

Purifier ne signifie pas en effet ici se rapprocher d'un référentiel, d'une formule édictée par avance ( celle de la santé, de la guérison ou du bon fonctionnement d'un organisme) mais procéder à la mise en relation de différents systèmes expérimentaux, en vue d'isoler le rôle de chacune des entités biologiques mobilisées dans le protocole. Il ne s'agit donc pas d'un travail de « réduction », au sens où il s'agirait d'exclure du champ des événements pertinents un certain nombre de phénomènes « parasites » pour se concentrer sur ce qui constituerait en dernier ressort l'essentiel du protocole. Mais d'une âpre négociation des chercheurs avec ces phénomènes, d'une tentative de prise en compte et de composition <sup>171</sup>: l'objectif est de faire avec l'ensemble des entités mobilisées par le protocole et leurs spécificités.

Il s'agit aussi, dans ces conditions, d'appréhender la complexité, la « non-neutralité » éventuelle des dispositifs de marquage et de visualisation sur la base desquelles opèrent les chercheurs. Au final, rares sont les interventions, les tentatives, les différences qui peuvent être isolées de manière stricte de l'organisme au sein duquel elles prennent place, et l'on se trouve confronté à une multiplication d'entités, à la prolifération de médiateurs qui à la fois potentialisent et redessinent les effets du protocole. A l'opposé de la liste fixe d'entités qui ornent les schémas et graphiques illustrant les principaux

---

<sup>171</sup> Cf. Stengers I., (1997), Cosmopolitiques - tome 2. L'invention de la mécanique : pouvoir et raison, Paris, La Découverte - Les empêcheurs de penser en rond.

ressorts du « système TK-GCV », la définition de ce qui importe, de ce qui mérite d'être pris en compte dans la réalisation et l'interprétation d'une expérience est donc au centre de nombreuses controverses.

Le système immunitaire, ici saisi à travers ses manifestations locales (sa capacité à reconnaître les cellules allogéniques des vecteurs, à activer des lymphocytes pour les détruire, l'effet « bystander ») mais aussi les effets inattendus du marquage à la GFP, les caractéristiques de la lignée tumorale utilisée dans les expériences sont autant d'éléments qui viennent perturber les relations simples entre entités qu'aurait pu suggérer une lecture simple des quelques schémas et relations causales qui illustrent les présentations du système TK-GCV. Aux éléments fondamentaux que mobilisait la représentation de la stratégie sont venues s'ajouter de nouvelles entités, qui n'ont rien d'un « contexte », ou d'une quelconque toile de fond. Ce sont au contraire elles, bien souvent, qui se trouvent au centre des controverses, des débats et des expériences.

Les chercheurs se trouvent ainsi contraints de mobiliser ces nouveaux venus lorsqu'ils tentent de les mettre en rapport les marqueurs qui fondent leur travail. La possibilité de faire varier de nombreux paramètres, propre aux manipulations animales, leur permet d'approcher de manière plus précise, plus circonscrite quelques-uns des phénomènes à l'œuvre. « Cerner » un protocole revient donc dans bien des cas à multiplier les expériences visant à en établir les principaux ressorts. Les effets d'une stratégie thérapeutique n'ont rien de pur et d'immédiat : toute tentative d'évaluation nécessite une recomposition, dans le laboratoire, de ses principaux ressorts. Les chercheurs ne visent pas ici à l'exhaustivité. Il ne s'agit pas de dresser une liste exhaustive de l'ensemble des entités et phénomènes concernés. A travers les expériences réalisées, les différentes manifestations sont au contraire questionnées et mobilisées de façon choisie, sélective. Ce qui à l'œuvre, c'est donc un travail de recension

et de mise en évidence des modalités d'existence, des effets des entités qui importent dans le bon fonctionnement du protocole.

Si le travail de laboratoire - effectué sur des modèles animaux - permet de nombreuses combinaisons, de nombreux montages visant à une telle recension, il en va tout autrement des essais cliniques. Le fait d'expérimenter sur et de soigner des patients humains oblige chercheurs et cliniciens à procéder sur la base d'un nombre limité de mesures et de marqueurs, à prendre en compte les dimensions éthiques, humaines, cliniques et éventuellement dramatiques qui participent de la tentative de soigner, au moyen d'un protocole expérimental, des patients atteints de maladies graves, mettant en jeu le pronostic vital.

#### 2.4 - Du gène à la pathologie: formatages et évaluations dans le cadre d'un essai clinique de thérapie génique.

Les matériaux traités dans cette troisième partie proviennent de quatre articles<sup>172</sup>, publiés entre janvier 1996 et novembre 1998 dans la revue Human Gene Therapy par les chercheurs du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires de l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Ils concernent deux essais cliniques, réalisés respectivement sur des patients atteints de glioblastome et de mélanome. Deux de ces articles ont été publiés en 1996, préalablement à la réalisation des essais, et décrivent les protocoles qui viennent alors d'être autorisés par les autorités compétentes<sup>173</sup>. Ils portent principalement sur le fonctionnement de la thérapie génique par gènes suicide, les caractéristiques des produits utilisés, le recrutement des patients, le « design » de l'étude et les principales

---

<sup>172</sup> Klatzmann et al., (1996a), *op. cit.* ; Klatzmann et al., (1996b), *op. cit.* ; Klatzmann et al., (1998a), *op. cit.* ; Klatzmann et al., (1998b), *op. cit.*

<sup>173</sup> AFSAPPS, CGG, CGB et CCPPRB : le rôle de chacune de ces instances sera détaillé dans la seconde partie de cette thèse.

questions éthiques qu'elle soulève... Les deux articles suivants, publiés à la fin de l'année 1998, présentent les principaux enseignements et résultats des essais, une fois ceux-ci réalisés.

Il ne s'agit pas encore ici d'interroger la forme « essai clinique » en tant que telle. L'accent sera mis sur la manière dont les investigateurs mesurent et évaluent les effets de leur protocole, sur les différents marqueurs utilisés et sur les configurations expérimentales qui permettent leur utilisation pertinente dans le cadre de traitements expérimentaux administrés à des malades. A travers ces articles, la thérapie génique du cancer fondée sur le recours aux « gènes suicide » est mise à l'épreuve en taille réelle, confrontée à des manifestations pathologiques « naturelles » et non à des tumeurs implantées, confrontée à des organismes humains, à de véritables patients. La réalisation de ces essais constitue un agencement délicat : la possibilité et l'efficacité de l'intervention thérapeutique par thérapie génique, l'obtention de données et de résultats lisibles, interprétables sont soumises à un formatage préalable du protocole, de ses méthodes et de ses objectifs, de la population de patients sur laquelle il va porter. L'objectif des acteurs est donc de rendre lisible, de mesurer ce qui se passe dans le cadre d'un essai clinique. La question est cruciale : elle a présidé aux disputes méthodologiques qui sont au fondement de la définition même de ce en quoi consiste un essai clinique<sup>174</sup>.

---

<sup>174</sup> C'est l'un des arguments centraux développé par Marks dans son travail sur les naissances des essais cliniques : Marks H., (1999), La médecine des preuves, Paris, Institut Synthélabo. Et derrière les enjeux techniques et méthodologiques, il arrive que se profilent polémiques et enjeux de société. Ainsi les controverses autour de l'usage du marqueur CD4 dans le cadre des essais des thérapeutiques anti-SIDA ont constitué un ressort important de la mobilisation des patients face à cette pathologie, contribuant à largement brouiller les frontières entre experts et profanes. La polémique autour du recours au marqueur "CD4" dans le cadre des essais clinique sur le VIH a été analysée aux Etats-Unis par Epstein : Epstein S., (2001), La grande révolte des malades, Paris, Les empêcheurs de penser en rond, et en France par Nicolas Dodier : Dodier N., (2003), Leçons politiques de l'épidémie de SIDA, Paris, Editions de l'EHESS.

Dans leurs grands traits, les protocoles des deux essais présentés ici sont comparables. Ils concernent tous deux des malades atteints de formes graves de cancer (mélanomes métastatiques et glioblastomes), à qui l'on a proposé un traitement fondé sur le système TK – GCV. Les personnes impliquées dans la réalisation des essais sont nombreuses, d'un côté les chercheurs en thérapie génique (et notamment David Klatzmann, coordinateur principal des deux essais), de l'autre, les cliniciens, associés notamment aux services de médecine interne et de neurochirurgie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Tous sont cités au titre de coauteurs des articles publiés. Les deux publications réalisées postérieurement à la réalisation des essais reprennent les catégories institutionnelles habituellement utilisées pour désigner les organisateurs d'un essai clinique : investigateur, co-investigateurs, méthodologiste, biologiste. Elles tentent de démêler, sur la base de différents marqueurs utilisés, des différentes mesures réalisées au sein des essais, les ressorts ayant conduit à un début d'effet thérapeutique chez certains patients.

#### **2.4.1 - Formats de la pathologie :**

Les résumés des protocoles débutent tous les deux par la description du type de pathologie concerné par les essais. Deux formes distinctes de cancer sont visées : le glioblastome, et le mélanome. Ces deux désignations, relativement anciennes, sont fondées sur une désignation des types de tumeurs inspirée sur l'anatomopathologie. Les deux maladies se caractérisent par leur virulence - l'issue pour les patients concernés est souvent le décès - et par leur capacité à échapper aux formes classiques de traitement. C'est notamment cette capacité qui fonde, dans l'argumentaire des investigateurs, le recours à la stratégie par « gènes suicide ». Son indifférence aux éventuelles résistances des cellules tumorales a été soulignée dans le chapitre précédent.

“Le mélanome malin est un cancer dérivé des éléments du système mélanogénique intra-épidermique. C’est une tumeur extrêmement maligne. Au cours des vingt dernières années, son incidence a plus augmenté que celle de n’importe autre cancer. (...) Si au moment du diagnostic, la tumeur a atteint la taille de 10 millimètres, la probabilité de décès est de 85%. (...) Ce pronostic extrêmement défavorable est du à la capacité de la tumeur à produire des métastases de façon précoce, et à la résistance de la maladie aux agents thérapeutiques systémiques tels que la chimiothérapie et l’immunothérapie.»<sup>175</sup>

« Le glioblastome représente environ 20% des tumeurs primaires du cerveau, et est la forme la plus maligne des tumeurs gliales affectant les adultes. Son taux d’occurrence est d’environ 2 cas pour 100 000 personnes. (...). Son pronostic est particulièrement défavorable puisque le taux de survie médian après chirurgie et radiothérapie intensive est d’à peu près 9 mois. Le recours à la chimiothérapie n’a augmenté de façon significative ni le délai de survie (11 mois environ), ni la qualité de vie (...). »<sup>176</sup>

La typologie des cancers qui fonde les deux essais n’a donc rien à voir avec une quelconque caractérisation génétique des tumeurs. Ces dernières sont au contraire caractérisées par leur localisation, leur malignité, leur capacité (ou incapacité) à produire des métastases, leurs grands traits épidémiologiques, ainsi que par l’incapacité des traitements « conventionnels » à en venir à bout. Ici, les investigateurs reprennent donc des catégories pré-existantes, solidement ancrées dans la tradition de l’oncologie clinique. Un certain nombre de

---

<sup>175</sup> « Malignant Melanoma is a cancer derived from elements of the intra-epidermic melanogenic system. It is an extremely malignant tumor. In the past twenty years its incidence has increased more than any other cancer. (...) If, at the time of diagnosis, the tumor is merely 10 mm wide, the probability of death is 85%. (...) The extremely poor prognosis results from this type of tumor’s capacity for early metastasis, and the particular resistance of this illness to systemic therapeutic agents, such as chemotherapy and immunotherapy. ». Klatzmann et al., (1996a), *op. cit.*

<sup>176</sup> « Glioblastoma represents about 20% of primary brain tumors and is the most malignant form of the glial tumors afflicting adults. Its occurrence rate amounts to 2/100,000 inhabitants. (...) Its prognosis is particularly grim since it has a survival median of about 9 months after surgery and high-dose radiation. The addition of chemotherapy has not significantly increased either survival span (median at 11 months) or quality of life (...) ». Klatzmann et al., (1996b), *op. cit.*

caractéristiques sont néanmoins mentionnées, qui ont entraîné le choix de ces deux pathologies précises. Elle concerne notamment la gravité des maladies concernées et la manière dont les tumeurs s'insèrent dans l'organisme des patients. Aux tumeurs peu spécifiées (si ce n'est en fonction de leur « agressivité ») qui avaient servies aux expériences réalisées sur de souris succèdent donc ici des formes de cancer largement décrites et caractérisées.

Concernant le mélanome :

« Le choix de cette tumeur a été guidé par les considérations suivantes :

- Son pronostic extrêmement défavorable,
- Sa localisation, qui simplifie la procédure thérapeutique (facilité des injections) et l'évaluation des effets locaux (sécurité et efficacité)<sup>177</sup>.
- La localisation superficielle et circonscrite des éventuels effets indésirables des traitements proposés. »<sup>178</sup>

Concernant le glioblastome :

« Les cellules normales du tissu cérébral environnant ne peuvent ni être transduites, ni sensibilisées à la toxicité du GCV car elles n'ont aucune activité mitotique » (c'est-à-dire qu'elles ne se divisent pas).<sup>179</sup>

---

<sup>177</sup> Les essais décrits ici sont des essais de phase I et II, c'est-à-dire destinés à évaluer la sécurité et l'efficacité des protocoles. Le protocole est le même pour tous les patients, si ce n'est quelques variations de doses (ici, quantité de cellules productrices de vecteurs injectée). Pas de placebo ni de traitements alternatifs : tous les patients reçoivent un traitement identique. Ces points seront plus largement abordés dans la seconde partie de cette thèse.

<sup>178</sup> « The choice of this tumor is directed by the following considerations: Its extremely grim prognosis, Its localization, which simplifies therapeutic procedures (ease of injections) and the evaluation of local effects, (safety and efficacy), The essentially superficial and circumscribed localization of the potential hazards of the proposed treatments. », Klatzmann et al., (1996a), *op. cit.*

<sup>179</sup> « The normal cells of the surrounding brain tissue can neither be transduced nor sensitized to GCV toxicity, in as much as they have no mitotic activity ». Klatzmann et al., (1996b), *op. cit.*

Les éléments ayant conduit les investigateurs à choisir ces types de tumeurs sont donc les suivants : tout d'abord, il s'agit dans les deux cas de formes de cancer particulièrement dangereuses, comme le reflètent les données épidémiologiques mentionnées, et pour lesquelles les types de traitement habituellement employés ne sont pas efficaces. La chimio, la radio et l'immunothérapie ne parviennent pas à éliminer certaines des cellules tumorales, et l'ablation chirurgicale des tumeurs conduit quasi inévitablement à leur récurrence dans les mois qui suivent. Le pronostic est donc suffisamment grave pour que les patients soient soumis à une thérapie expérimentale, sans que la dimension éthique du protocole puisse légitimement être contestée.

La seconde donnée mobilisée par les investigateurs est tout aussi cruciale. Il s'agit de la localisation des tumeurs. Dans le cas du mélanome, la localisation dermique ou subdermique permet des injections aisées, et tend à prévenir une dissémination incontrôlée des vecteurs porteurs du transgène. En ce qui concerne le glioblastome, une lourde procédure chirurgicale précède l'intervention par thérapie génique proprement dite. L'injection des vecteurs prend place après cette ablation de la tumeur. Elle a lieu dans les tissus environnants qui contiennent encore, dans l'immense majorité des cas, des cellules tumorales sources de récurrence. Le fait qu'il s'agisse de tissus cérébraux est ici central : les cellules constituant le cerveau ne se divisent pas chez l'adulte, ce qui empêche à la fois l'insertion du transgène (les rétrovirus n'infectent que les cellules en division) et la toxicité du GCV (le couple TK – GCV ne tue que les cellules en division). L'action du couple TK – GCV est donc strictement limitée aux seules cellules tumorales, qui se divisent rapidement, et épargne les tissus cérébraux.

Le choix de ces deux pathologies se fonde donc à la fois sur l'existence d'une population de patients pour lesquels aucun traitement efficace n'est disponible, et sur une situation pathologique

susceptible de donner lieu à une application sûre du protocole. Enjeux éthiques, thérapeutiques et « techniques » s'enchevêtrent donc pour circonscrire une « niche clinique »<sup>180</sup> propice au recours à la thérapie génique par gène suicide.

#### 2.4.2 - Des corps lisibles : formater les patients.

Toutefois, le formatage de l'essai clinique ne se limite pas au choix de la pathologie, aussi précise soit-elle. D'autres conditions ont encore à être remplies, qui concernent tant la viabilité des éventuels effets thérapeutiques de la procédure que la lisibilité de ses résultats. Ceci passe par un formatage des corps, par la sélection et le recrutement de patients aux caractéristiques compatibles avec la bonne réalisation de l'essai :

« Ils (les patients) ont été inclus s'ils montraient des signes histopathologiques de mélanome malin, s'ils avaient au moins deux tumeurs cutanées ou sous-cutanées, un score d'au moins 70 sur l'échelle de Karnovsky (...). Les patients devaient avoir reçu des thérapies standard infructueuses 4 à 6 semaines avant l'essai. »<sup>181</sup>

« Les patients, âgés de 18 à 65 ans, et avec un score supérieur à 70 sur l'échelle de Karnovsky, ont été inclus si atteints d'un glioblastome primaire récurrent, précédemment traité par chirurgie et radiothérapie conventionnelle. (...). La surface tumorale en contact avec le tissu sain environnant devait être inférieure à 50 cm<sup>2</sup>. »<sup>182</sup>

---

<sup>180</sup> Martin P., (1999), "Genes as Drugs: the Social Shaping of Gene Therapy and the Reconstruction of Genetic Disease", *Sociology of Health and Illness*, 21 (5) : 517-538.

<sup>181</sup> « They (patients) were included if they showed histopathological evidence of MM, had at least two measurable cutaneous or subcutaneous tumor modules, had a Karnovsky index  $\geq 70$ , and if they were free of clinically significant laboratory abnormalities. Patients had to have failed standard therapies at least 4 or 6 weeks before entry ». Klatzmann et al., (1998a), *op. cit.*

<sup>182</sup> « Patients 18-65 years of age and with a Karnofsky index  $\geq 70$  were included if they had a recurrence of primary glioblastoma, previously treated with surgery and conventional

Parmi ces éléments, l'indice de Karnovsky mesure, sur la base de quelques indicateurs (autonomie dans les gestes quotidiens, capacité à se mouvoir, douleurs...) l'état de santé général d'un individu. Comme l'affirment parfois avec ironie les praticiens des thérapies géniques (mais je doute que ce constat soit limité à cette seule spécialité), il s'agit d'avoir des malades en meilleure santé possible.

Le second élément porte sur la manière dont la(les) tumeur(s) ont investi le corps du patient. Elles doivent être d'une taille raisonnable : suffisamment grandes et nombreuses dans le cas du mélanome pour permettre à la fois une intervention et la comparaison entre tumeurs traitées et non traitées, suffisamment petite dans le cas du glioblastome pour que son ablation ne constitue pas un trop grand péril pour le patient, et que la surface à traiter ne soit pas trop importante.

Ensuite, et il s'agit ici de garantir la fiabilité du système expérimental que constitue l'essai clinique, les traitements qualifiés de « conventionnels » (radio, chimio et immunothérapie) doivent avoir été stoppés au minimum quatre semaines avant le début de l'essai, de manière à ce qu'il soit possible d'attribuer de manière quasi certaine un éventuel effet thérapeutique au seul protocole de thérapie génique. Pas question en effet d'intervenir sur un organisme déjà saturé d'entités thérapeutiques, au risque de ne plus pouvoir distinguer les effets de la thérapie génique de ceux des autres dispositifs. Qui plus est, radiothérapie et chimiothérapie diminuent de façon conséquente l'immunité des patients qui y sont confrontés. En conjonction avec le score Karnovsky, ce critère permet de sélectionner des individus qui, au moment du traitement, disposeront d'une immunité suffisante pour relayer l'action du protocole de thérapie génique, en provoquant l'effet « bystander » déjà décrit.

---

radiotherapy (...).the surface of tumor volume (STV) in contact with the surrounding healthy tissue had to be  $\leq 50 \text{ cm}^2$  ». Klatzmann et al., (1998b), *op. cit.*

Les critères de sélection des patients permettent donc d'établir à la fois la lisibilité des résultats du protocole (non « télescopage » de différentes thérapies antitumorales : il s'agit de conserver un contrôle, aussi relatif soit-il, sur la liste des entités à prendre en compte) et la possibilité de son succès : la thérapie génique par gène suicide repose à la fois sur le suicide direct des cellules tumorales au moyen du couple transgène-prodrogue, et sur le déclenchement de l'effet « bystander ». Dimensions thérapeutiques et expérimentales s'enchevêtrent donc dans la tentative des investigateurs de désigner, parmi les patients atteints de mélanome et de glioblastome, les plus susceptibles de profiter des effets du protocole et donc de constituer des cas probants.

#### **2.4.3 - Mesurer, attribuer les effets des protocoles :**

Douze patients de glioblastome ont donc finalement reçu un traitement par thérapie génique. Dans un premier temps, la tumeur a été ôtée chirurgicalement. Dans la cavité ainsi formée, on a procédé à l'injection, tous les centimètres, d'une solution contenant des cellules productrices de vecteurs. Une semaine a passé, le temps estimé nécessaire par les investigateurs pour que les transgènes parviennent au cœur des cellules. Pendant les quinze jours suivants, ces patients ont été traités au GCV. Aucun d'entre eux n'a souffert d'effet secondaire lié à la thérapie génique.

Dans le cadre du second essai, huit patients atteints de mélanome ont été traités. Ils ont reçus, selon le groupe auquel ils avaient été affectés, entre une et trois injections de cellules productrices de vecteurs. Là aussi, une semaine plus tard, le traitement au GCV a démarré, pour une période de quinze jours. Des effets secondaires bénins ont été constatés sur quelques-uns des patients : inflammation de la peau au lieu de l'injection, parfois des fièvres... En novembre 1998, les résultats des deux essais ont été publiés simultanément dans la revue *Human Gene Therapy* :

“Durant la période de traitement au GCV, la taille des tumeurs a décreu de manière modérée, tandis que les tumeurs témoins ont continué de croître. »<sup>183</sup>

“Une modification histologique des tumeurs traitées a pu être constatée chez deux patients, ainsi qu’une importante nécrose qui n’était pas détectable avant le traitement. »<sup>184</sup>

“Chez deux des patients, le gène HSV-TK1 a été détecté lors dans les biopsies des tumeurs traitées réalisées à la fin de la période de transduction. (...) De manière intéressante, chez le patient 2.1, atteint d’une tumeur primaire sur le pied et de métastases sur la jambe, une nécrose a été observée non seulement dans la tumeur traitée, mais aussi dans toute une série de métastases locales. »<sup>185</sup>

Le principal indicateur auquel ont recours les investigateurs est donc le même que dans le cadre des modèles animaux. Ils ont constaté, chez quelques-uns des patients, une légère régression de la taille des tumeurs, s’accompagnant parfois d’une modification de l’histologie de ces mêmes tumeurs (présence de nécrose). Dans le cadre de l’essai sur le mélanome, cette régression est évaluée sur la base de la différence de l’évolution de la taille des tumeurs traitées et non traitées.

---

<sup>183</sup> « Throughout the GCV period, tumor size only moderately decreased, whereas it continuously increased for control tumors ». Klatzmann et al., (1998a), *op. cit.*

<sup>184</sup> « Histological modification of the treated tumors could be seen in two patients with evidence of an important necrosis that was absent in the pretreatment tumor specimen »  
« For both patients, the HSV-1 TK gene was detected in treated tumor biopsies made at the end of the transduction period. Interestingly, in patient 2.1, who had a primary tumor of the foot with metastatic dissemination the leg, necrosis was observed not only in the treated tumor, but extended to a whole cluster of local metastases ». Klatzmann et al., (1998a), *op. cit.*

<sup>185</sup> Cette dernière phrase est à rapprocher de quelques-uns des articles publiés dans le laboratoire, qui portent sur l’existence d’un effet « bystander à distance », c’est-à-dire de mécanismes immunologiques capables de propager l’action du couple gène-suicide/prodrogue en des sites éloignés de la tumeur originellement traitée. Voir Kianmanesh A.R., Perrin H., Panis Y., Fabre M., Nagy H.J., Houssin D., Klatzmann D., (1997), “A "distant" bystander effect of suicide gene therapy: regression of nontransduced tumors together with a distant transduced tumor”, Human Gene Therapy, Oct 10, 8 (15) :1807-14.

Toutefois, malgré le protocole et les efforts déployés par les chercheurs et cliniciens, la pathologie n'a pas été vaincue

« Le suivi à long terme a permis de constater une progression de la maladie chez tous les patients. »<sup>186</sup>

L'ensemble des personnes inclus dans les deux essais a donc été confronté, à plus ou moins long terme à un retour en force des tumeurs. La thérapie génique n'est pas parvenue à enrayer complètement la maladie. Tel n'était pas toutefois son objectif « premier ». Dans l'état actuel de cette spécialité, les rémissions complètes sont de toute façon rares. L'efficacité des essais n'est d'ailleurs pas, dans bien des cas, mesurée à cette aune.

« Chez nos patients, nous n'avons que de légères indications d'efficacité (...) et la progression générale de la maladie n'a pas semblé influencée. En comparant le rythme de croissance des tumeurs traitées et non-traitées, nous avons néanmoins pu observer une diminution modérée de la taille des tumeurs durant le traitement au GCV. Cette réduction n'a pas été observé chez les tumeurs non-traitées, ce qui exclut tout effet antiprolifératif du seul GCV, et la progression des tumeurs a repris peu après la fin de l'administration du GCV ». <sup>187</sup>

“Un effet passager sur la taille des tumeurs peut être du à leur nécrose. Ce point est illustré par le patient 2.1, dont les tumeurs traitées se sont révélées à la fois grossir et se ramollir. Une analyse histologique plus poussée a mis en évidence une nécrose majeure des tumeurs, qui n'était pas présente avant le traitement. » <sup>188</sup>

---

<sup>186</sup> « All patients showed disease progression on long term follow up. » » Klatzmann et al., (1998a), *op. cit.*

<sup>187</sup> « In our patients, we observed only slight indications of efficacy (...), and overall disease progression did not seem influenced. When comparing treated and untreated tumors relative to time of tumor growth, we could nevertheless observe moderate tumor size reduction during GCV treatment since it was not observed in untreated tumors – which rules out an antiproliferative effect of GCV alone –and progression resumed shortly after cessation of GCV », Klatzmann et al., (1998a), *op. cit.*

<sup>188</sup> « A transient effect in tumor size may be triggered by its necrosis. This is illustrated by patient 2.1, whose treated tumors showed both a size increase and softening during GCV

L'effet du protocole de thérapie génique est ici décrit comme temporaire, léger, mais néanmoins réel. Les tumeurs ont quelque peu régressé, leurs compositions histologiques se sont modifiées dans certains cas, mais l'effet obtenu est finalement peu important, et, dans tous les cas, négligeable à long terme. Seules quelques traces, quelques indices révélés par les marqueurs discutés plus haut permettent de rendre compte de la différence créée par les protocoles. L'état de santé des patients n'a été bouleversé que de manière marginale, et le bénéfice thérapeutique semble se limiter à quelques mois d'espérance de vie supplémentaires. Reste toutefois à analyser les causes de cette efficacité limitée, à tenter de démêler les phénomènes complexes d'interaction entre le protocole et les entités pathologiques.

« L'efficacité limitée du traitement (...) peut être liée à la faible efficacité du transfert de gène, comme le suggère la difficulté à détecter des cellules tumorales porteuses du gène HSV1-TK par PCR. Il a été montré qu'une proportion de seulement 10% de cellules transduites par ce gène suffisait à l'élimination d'une population complète de cellules néoplastiques. Ceci met en évidence l'existence d'un puissant « effet bystander », du fait duquel les cellules voisines peuvent être tuées en même temps que les cellules transduites. Nos résultats semblent indiquer que nous ne sommes parvenus à transduire que moins de 1% des cellules tumorales des patients. Un niveau aussi faible de transfert de gène peut être lié à la faible demi-vie des cellules murines M11 chez l'humain, qui est due à leur destruction par les anticorps naturels (...) Une telle caractéristique fait office de mesure de sécurité supplémentaire, au cas où les cellules productrices de vecteurs s'échapperaient de la tumeur. (...) Nos résultats suggèrent de ce fait que la survie de ces cellules est trop courte pour parvenir à un taux de transduction suffisant. Finalement, il demeure possible que les effets cliniques relevés soient dus aux conséquences immunologiques de l'injection de cellules murines, et non au transfert de gène. »<sup>189</sup>

---

treatment. Further histological analysis revealed a major necrosis that was absent in pretreatment specimen ». Klatzmann et al., (1998b), *op. cit.*

<sup>189</sup>« The limited efficacy of the treatment (...) may be related to poor gene transfer efficiency, as suggested by the inconsistent PCR detection of the transduced HSV-1 TK in tumor cells. It has been shown that as low a proportion as 10% of HSV-1 TK transduced

La conclusion de l'article portant sur l'essai réalisé sur les patients atteints de mélanome tente d'établir les causes à la fois du relatif échec du protocole, et des légers effets constatés. La faiblesse de la régression des tumeurs est attribuée aux insuffisances du vecteur et du système de transduction : trop peu de cellules tumorales ont intégré le gène TK pour qu'un réel effet thérapeutique n'ait été atteint. Cette insuffisance est ramenée au fait que les cellules productrices de vecteurs qui ont été injectées dans l'organisme des patients sont des cellules murines, qui ont rapidement succombé sous les coups des anticorps du patient. La dernière phrase de la citation remet en cause, quant à elle, bien des aspects de l'évaluation du protocole. Etant donnée la faiblesse du taux de transduction constaté, étant donnée la nature des cellules productrices de vecteurs (des cellules murines), étant donnée la faible régression des tumeurs, il n'apparaît pas possible d'attribuer de manière certaine les effets constatés au système TK – GCV. Deux types d'explication cohabitent, sans que les investigateurs ne disposent des moyens de trancher: d'un côté, les tumeurs auraient diminué sous l'influence du gène suicide et de la prodrogue, de l'autre la seule présence des cellules murines dans l'organisme des patients aurait suscité une réponse immunitaire qui pourrait être la cause de la légère diminution des tumeurs. Malgré l'attention portée à la bonne construction du protocole, malgré le recours à de multiples marqueurs, les investigateurs ne parviennent

---

cells is sufficient for the complete elimination of a neoplastic cell population. This indicates the existence of a potent bystander effect by which neighboring cells can be killed together with HSV-1 TK transduced cells. Our results seemingly indicate that the transduction efficacy of our patients' tumor cells was less than 1%. Such a poor level of gene transfer might be related to the short half-life of the M11 murine cells in humans, owing to their rapid destruction by natural antibodies. (...) the above described property was regarded as an additional safety guard in case of packaging cell leakage outside the tumor. (...) Our results thus suggest that this survival might be too short to achieve a sufficient transduction efficacy. Finally, it remains possible that the observed clinical effects are due to the immunological consequences of injecting murine cells, and not to transgene transduction ». Klatzmann et al., (1998a), *op. cit.*

finalement pas à attribuer de façon claire les faibles signes cliniques relevés à la stratégie thérapeutique qu'ils ont mis en œuvre. Le vivant a manifesté sa « récalcitrance » et, à travers de multiples phénomènes, brouillé la signification des mesures. Il a « repris à son compte » quelques-uns des principaux phénomènes mobilisés dans le protocole de thérapie génique, sans égards aucuns pour les objectifs poursuivis par les chercheurs : les cellules productrices de vecteurs ont été détruites par le système immunitaire du fait de leur allogénéicité. Les tumeurs ont peut être elles-aussi été victimes de cette réaction de système immunitaire. Au final, ces tumeurs ont bel et bien régressé, mais il n'est plus possible, dans ces conditions, de procéder à la démonstration qui viendrait établir l'efficacité – même limitée – du protocole.

## 2.5 - Conclusion :

### *Qu'est ce qu'un marqueur ?*

Ce chapitre a conduit à soumettre à l'analyse l'usage et le recours aux marqueurs dans le cadre de la réalisation d'études précliniques et de protocoles de thérapie génique. Dans une optique proche de la « nouvelle anthropologie des sciences », il a permis de souligner l'importance des pratiques d'inscription, de mise en mesure, de quantification dans la conduite, au quotidien, de recherches scientifiques. Mais le recours au terme de « marqueur » a aussi pour ambition de questionner le statut et la nature de ces dispositifs de mesure. Marquer n'est pas dévoiler, n'est pas simplement rendre visible ce qui pré-existe : c'est mettre en place un agencement socio-technique qui permet de construire un « témoin fiable »<sup>190</sup>. Fiable au sens de « bien construit »<sup>191</sup>, dans la perspective d'une démonstration<sup>192</sup> donnée, et non pas neutre ou objectif, au sens il se contenterait de refléter de façon fidèle la réalité de phénomènes déjà là, déjà qualifiés et circonscrits. Comme le souligne Isabelle Stengers :

« la mesure expérimentale implique que le phénomène mesuré ait pu être reconnu comme un « témoin fiable », capable de résister aux épreuves qui exigent de lui la confirmation de la signification du témoignage que constituerait la mesure. »<sup>193</sup>

Le marqueur doit tenir et exister en tant que « témoignage », soumis à des épreuves susceptibles de confirmer ou d'infirmer sa portée et sa signification. Toutes les mesures, tous les marqueurs ne se valent donc pas pour les acteurs qui entendent avant tout, et en premier lieu, démontrer un point, une assertion. Se pose ainsi la question de l'évaluation de ces marqueurs et des résultats qu'ils sont susceptibles

---

<sup>190</sup> Stengers I., (1997), *op. cit.*

<sup>191</sup> Latour B., (2001), *op.cit.*

<sup>192</sup> Rosental C., (2003), *op. cit.*

<sup>193</sup> Stengers I., (1997), *op. cit.*

de produire. C'est en terme d' « obligation »<sup>194</sup> que Stengers formule le fait que « toutes les mesures ne se valent pas ». H. J. Rheinberger fournit un complément notable: ce n'est tant pas vis-à-vis d'un ou plusieurs référentiels externes formulés en dehors des réalités de la pratique expérimentale et des enjeux d'une démonstration donnée que s'évalue la pertinence des mesures, qu'en fonction de la capacité à circuler, à mettre en jeu et en risque d'autres expériences. La mesure doit pouvoir être extraite de l'agencement expérimental au sein duquel elle a été produite<sup>195</sup>, et venir alimenter et questionner d'autres expériences, d'autres travaux :

« Le fait que les traces produites durant une expérience vont s'avérer significatives dépend de leur capacité à être ré-insérées dans le contexte expérimental, et à produire des traces supplémentaires. Aucun travail expérimental ne peut échapper à cette action récursive, au processus itératif qui consiste à détacher une inscription de son référent passager, et à transformer le référent lui-même en une inscription. »<sup>196</sup>

*Faire tenir ensemble :*

Ainsi, la recherche en thérapie génique, la manière dont les acteurs fabriquent et mobilisent mesures et résultats expérimentaux apparaît

---

<sup>194</sup> « Capable, donc, d'imposer des obligations à tous ceux qui s'intéressent à lui. La création d'un témoin fiable implique une mise en scène active, qui à son tour crée un défi pour toutes les opérations de mesure : *toutes les mesures ne se valent pas* » : Stengers, I. (1997), *op. cit.*

<sup>195</sup> Il est possible, sur ce thème, de suivre Bruno Latour et d'évoquer la « mise en boîte noire » des conditions ayant présidé à la production de la mesure (sur ce point, cf. Latour, B., (1995), *La Science en action - Introduction à la sociologie des sciences* (réédition), Paris, Gallimard, nouvelle édition révisée par l'auteur), voire la transformation de la mesure et des points qu'elle entend prouver en « mobile immuable », c'est à dire en assertion capable de « tenir » et de circuler indépendamment de toute référence aux conditions de sa production (Latour B., (2001), *op. cit.*).

<sup>196</sup> « Whether the traces that are produced in an experiment will prove 'significant', depends on their capacity to become re-inserted into the experimental context and to produce further traces. No experimental work can escape this recursive action, this iterative process of detaching an inscription from its transient referent, and turning the referent itself into an inscription », Rheinberger H.J., (1997), *op. cit.*

comme une forme de « composition »<sup>197</sup> : il faut faire avec les gènes, les systèmes de transfert de gènes, l'immunité, les enjeux cliniques, les patients et leur état de santé. Les acteurs doivent donc produire et disposer de marqueurs adaptés, susceptibles de fonder la circulation entre ces différentes spécialités, préoccupations et enjeux. C'est le fruit d'un long et minutieux travail, de multiples expériences que d'y parvenir

L'argument pourrait sembler contre-intuitif, mais force est de constater que les acteurs sont ici bien loin de toute forme de déterminisme génétique, ou de tout discours sur le gène en tant qu'opérateur, entité aux propriétés et aux manifestations universelles, traversant de part en part le vivant. Le gène ne résout rien en tant que tel, et ne pose à lui seul que peu de questions susceptibles de les intéresser. Il participe en revanche d'un processus biologique et expérimental complexe, où prolifèrent les entités. Prolifération qui fait ressurgir sans cesse la question de la liste des entités qui obligent et qu'il convient de prendre en compte dans la perspective d'une démonstration, et *in fine* de la mise au point d'une thérapeutique susceptible de fonctionner.

---

<sup>197</sup> Stengers I., (1997), *op. cit.*

## **Chapitre 3**

### **De la construction d'équivalences : des modèles animaux aux cas cliniques.**

### 3.1 - Introduction

L'argument qui vient d'être développé met en parallèle deux configurations : l'une, expérimentale, réalisée dans un laboratoire, sur des souris, des animaux de laboratoire ; l'autre, clinique et expérimentale, réalisée autour de patients malades du cancer dans le cadre d'un essai clinique. Dans un cas, le cancer comme maladie « artificielle » : cellules tumorales injectées dans le flanc d'une souris ; dans l'autre, pathologie « naturelle », surgie dans la vie de quelques personnes, ayant bouleversé leur quotidien, mettant désormais leur existence en danger. Les deux agencements impliquent l'utilisation de différents marqueurs, dont j'ai tenté de décrire le fonctionnement et la portée, l'ambiguïté parfois. Il s'agit de rendre lisibles la pathologie et son évolution, le protocole et ses effets.

Malgré leurs évidentes différences, ces deux configurations, ces deux systèmes expérimentaux sont intimement liées. L'une (les expériences dans l'animalerie du laboratoire de la Pitié-Salpêtrière) précède en effet l'autre (les essais cliniques), et elle tente d'en reproduire les principaux aspects. Avant d'être appliqué à des patients, le protocole est (re)construit, cerné, disséqué dans le laboratoire de thérapie génique. Les expériences succèdent aux expériences pour essayer d'en cerner les principales caractéristiques. Des « animaux de laboratoire »<sup>198</sup> sont au centre de cette investigation. Ils sont élevés, amenés à reproduire les caractéristiques de certaines pathologies,

---

<sup>198</sup> Il faut prendre ce terme au sérieux, au sens où, par exemple, Donna Haraway le développe : les animaux de laboratoire ne sont plus aujourd'hui, sauf rares exceptions, des animaux « naturels » importés dans des laboratoires, mais des animaux créés et pour le laboratoire : lignées homogènes et dûment sélectionnées, aux caractéristiques bien définies. Ils seraient, pour la plupart d'entre eux, incapables de survivre dans un environnement « naturel » ou « normal » : certains sont privés de système immunitaire, d'autres développent de façon systématique, « programmée », des pathologies graves. Le laboratoire constitue donc, dans une certaine mesure, le biotope de prédilection de ces créatures, souris et rats formatés par l'homme. Sur ce point, cf. Haraway D.J., (1997), Modest Witness @ Second Millennium. FemaleMan© Meets OncoMouse, Feminism and Technoscience, New York and London: Routledge, et notamment le chapitre consacré à l' « oncomouse ».

parfois soignés au moyen de traitements comparables à ceux que l'on envisage de tester chez l'homme. Objet de test, d'analyse, de mesures aussi : leurs réactions aux différents protocoles sont soigneusement enregistrées, chacun des éventuels signes de rémission mesuré.

Pour les chercheurs en thérapie génique, le travail sur les modèles animaux précède et rend possible l'accès à la clinique. Lui seul permet de fonder les connaissances nécessaires à la réalisation d'un protocole clinique. C'est un « point de passage obligé »<sup>199</sup>, évalué et légalement sanctionné par les différentes instances en charge de l'autorisation des essais. Qu'elles soient menées sur des rongeurs, des chiens ou des primates, les « études précliniques » doivent permettre aux chercheurs de fonder, de justifier leur protocole et sa pertinence avant que celui-ci ne puisse être appliqué à de « vrais » patients.

L'expérimentation animale occupe donc une place prépondérante dans la recherche en thérapie génique depuis la naissance de la spécialité, au cours des années 1970. Les premiers travaux réalisés alors ont eu lieu dans des laboratoires de biologie moléculaire, souvent dédiés à l'étude des techniques du génie génétique. Rats, souris et autres animaux de laboratoire y étaient déjà très largement présents, « supports » d'expériences diverses, « objets » depuis plusieurs décennies d'un travail d'élevage en masse et de standardisation (établissement de lignées homogènes notamment) conséquent<sup>200</sup>. D'emblée, les chercheurs se sont donc tournés vers ces animaux pour tester l'action et l'éventuel potentiel thérapeutique de l'insertion dans leur patrimoine génétique de nouveaux gènes.

---

<sup>199</sup> Callon M., (1986), " Éléments pour une sociologie de la traduction. La domestication des coquilles Saint-Jacques et des marins-pêcheurs dans la baie de Saint-Brieuc ", L'année sociologique, n°36 : 169-208 ; Latour B., (1984), Les Microbes : guerre et paix, suivi de Irréductions, Paris, A.M. Métailié.

<sup>200</sup> Gaudillière J.P., (2001), "Making Heredity in Mice and Men : the Production and Uses of Animal Models in Postwar Human Genetics", in Gaudillière J.P., Löwy I., Heredity and Infection: the history of disease transmission, London-New York, Routledge.

Aujourd'hui encore, l'ensemble des recherches en thérapie génique demeure tributaire de ces modèles. Tous les laboratoires y ont recours, et il n'est pas un article qui ne mentionne une expérience réalisée sur des animaux. Les expériences *in vitro* demeurent très répandues, mais elles ne concernent bien souvent que des aspects très « fondamentaux » de la recherche, éloignés de toute préoccupation thérapeutique ou clinique directe. C'est notamment le cas des premières phases des travaux menés en vectorologie : mise au point de la séquence vectorielle, création de lignées de cellules productrices de vecteurs...<sup>201</sup> Mais, même dans ce genre de travaux, la nécessité se fait rapidement jour de tester les performances d'un vecteur dans un cadre proche de son éventuelle utilisation clinique future. Le nouveau vecteur quitte donc rapidement les éprouvettes pour être testé, mis à l'épreuve sur des animaux.

Les manipulations fondées sur l'utilisation d'animaux de laboratoire constituent donc une part non négligeable des travaux menés dans les laboratoires de thérapie génique. Les données issues de ces expériences sont au centre d'une majorité des publications de la discipline. Pour les chercheurs, ces animaux sont donc une ressource incontournable. Ils font fréquemment l'objet d'échanges entre laboratoires, et certaines entreprises spécialisées, disposant de vastes catalogues, les commercialisent. C'est autour de la notion de « lignée » que s'organisent ces échanges et ces achats. Au fil des générations, des lignées d'animaux, de souris notamment, aux profils génotypiques et phénotypiques stables ont été créées. Chacune d'entre elles dispose de caractéristiques précises, qui la différencie des autres : état du système immunitaire (les fameuses souris « Nude » en sont complètement dépourvues), capacité à développer tel ou tel type de

---

<sup>201</sup> Il est par ailleurs à noter que les « gènes thérapeutiques » mobilisés dans les protocoles de thérapie génique ne sont spécifiques à la discipline que dans la manière dont ils sont mobilisés : dans le cadre d'une transgénèse (c'est-à-dire rajoutés dans la séquence génétique d'une cellule), et en vue d'un objectif thérapeutique. Ils n'ont que très rarement été isolés et séquencés en vue explicitement de ce genre d'usage.

maladie, sensibilité à telle ou telle substance. Des lignées les plus « génériques » aux plus récentes, fruits d'opérations de modifications génétiques, disposant de caractéristiques parfois spectaculaires<sup>202</sup>, l'éventail des choix est large pour les chercheurs (tout comme celui des prix, la valeur marchande d'une souris étant directement fonction de sa lignée, de la complexité des dispositifs mis en jeu pour la créer lorsque l'animal est acquis auprès d'une entreprise commerciale).

Parallèlement, l'« entretien » et le « stockage » de ces animaux (dans la mesure où de tels termes sont appropriés lorsque l'on évoque des êtres vivants) mobilisent, dans les laboratoires qui y ont recours, un espace et un temps conséquents. Locaux adaptés, personnels qualifiés sont nécessaires, notamment lorsque, comme dans le cas étudié ici, certains des animaux sont porteurs de modifications génétiques volontairement induites, c'est-à-dire sont, au sens plein du terme, des organismes génétiquement modifiés. Enjeu fondamental pour la qualité des recherches conduites, mais aussi – difficile ici de trouver un terme approprié – « équipement » capricieux, nécessitant soins, espace et attention, la présence d'animaux constitue un aspect crucial du fonctionnement quotidien d'un laboratoire de thérapie génique.

Dans les laboratoires, donc, des animaux sont rendus malades, victimes par différents moyens de pathologies comparables à celles présentes chez l'être humain. Puis traités, soumis à des protocoles de thérapie génique, examinés, comparés dans le but de fournir des informations extrapolables à des cas cliniques humains. Bref, il s'agit, d'une manière ou d'une autre, de disposer de modèles *représentatifs* des effets attendus d'un protocole chez l'être humain. L'expérimentation animale doit donc fournir des données et informations susceptibles d'informer un protocole thérapeutique « grandeur nature », avant même sa mise en place. L'objectif est d'assurer la sécurité de la tentative, d'isoler et de décrire ses principaux mécanismes, de fonder son éventuelle efficacité.

---

<sup>202</sup> Cf. Donna J. Haraway, (1997), *op. cit.*

Monod affirmait que tout ce qui valait, d'un point de vue génétique, pour une bactérie valait aussi pour un éléphant<sup>203</sup>. L'aphorisme est demeuré célèbre. Pourtant, pour les praticiens des thérapies géniques, et par bien des aspects, une souris n'est pas un homme. Une souris n'est pas malade comme un homme. Une souris à qui l'on a injecté des cellules tumorales aux effets foudroyants n'est pas un patient qui, des mois durant, a développé une tumeur avant que celle-ci ne soit diagnostiquée... La mise en relation des deux situations demeure néanmoins possible, même si elle est des plus délicates. C'est ce savant exercice qui est au centre de ce texte, cet exercice quasi-obligé de la biomédecine moderne<sup>204</sup>, qui consiste pour les chercheurs à faire parler les animaux de laboratoire au nom des humains, des futurs patients, à dessiner les configurations expérimentales permettant de rendre comparables, instructives, commensurables des expériences réalisées sur d'autres espèces, dans d'autres contextes avec les tentatives envisagées de soigner des patients humains.

Il s'agit ici d'interroger la « représentativité » des modèles animaux utilisés dans le laboratoire de thérapie génique. Non pas en termes abstraits, mais en prenant au sérieux les écrits, les paroles et les actes des « acteurs eux-mêmes » : de manière située, locale. Un protocole clinique est en vue, une expérience sur des souris est en cours. Comment cette expérience a-t-elle été conçue ? Qu'est-ce qui, dans l'organisation du laboratoire, dans les caractéristiques des lieux où elle se déroule, des manipulations qu'elle nécessite, la rend possible et pertinente<sup>205</sup> ? Comment ces résultats vont-ils être analysés, discutés, repris ? Quels sont les agencements qui vont permettre à cette expérience de venir renseigner le protocole clinique futur ? Dans ce laboratoire, des animaux aux caractéristiques tout à fait particulières, insérés dans des dispositifs expérimentaux complexes, sont mobilisés pour définir, cerner, comprendre des protocoles cliniques qui n'ont

---

<sup>203</sup> Voir notamment Monod J., (1970), Le hasard et la nécessité, Paris, Seuil.

<sup>204</sup> Gaudillière J.P., (2002), Inventer la biomédecine. La France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965), Paris, La Découverte.

<sup>205</sup> Lynch M., (1988), *op. cit.*

pas encore eu lieu. Comment cette anticipation, cette extrapolation est-elle rendue possible ?

D'un point de vue méthodologique, prendre au sérieux la question de l'expérimentation animale et de la modélisation c'est se doter d'un descripteur efficace pour comprendre ce qui se joue dans le laboratoire de thérapie génique<sup>206</sup>. La manière dont les acteurs fabriquent, évaluent et commentent des modèles - c'est-à-dire tentent de reproduire, dans un format aisément manipulable, les phénomènes biologiques qui caractérisent leurs recherches - permet en effet de se pencher sur la manière dont ils désignent, mettent en forme et tentent de résoudre les interrogations attendant à la réalisation d'un protocole de thérapie génique. C'est en effet toute la complexité de l'univers clinique, toutes les contraintes avec lesquelles ils devront composer que les chercheurs tentent de re-produire à travers le recours à des modèles. Toutefois leur démarche ne doit pas être confondue avec la recherche DU meilleur modèle, celui qui reproduit l'ensemble des caractéristiques du réel, de la part du « grand monde » qu'ils souhaitent étudier. A la différence d'un modèle mathématique ou économique, les modèles ici développés ne fixent pas par avance la liste des entités pertinentes, des variables à étudier : il sont des « systèmes expérimentaux » et récalcitrants, qui ne réfèrent à aucun schème d'évaluation extérieur ou transcendant (la « santé », « l'organisme sain », ...), mais fonctionnent en réponse les uns aux autres.

La première partie de ce chapitre évoque les différents types de modèles animaux utilisés par les chercheurs en thérapie génique. Il s'agit, à travers l'analyse de la mise en scène de leurs caractéristiques

---

<sup>206</sup> Sur les notions de modélisation et de test comme opérateur de description des pratiques, et notamment des pratiques techno-scientifiques cf. notamment Pickering A., (1995), The Mangle of Practice, Chicago, University of Chicago Press ; Pinch T., (1993), « “Testing – One, Two, Three ... Testing” !: Toward a Sociology of Testing », Science, Technology and Human Values, Vol. 18 n°1, Winter : 25-41 ; Callon M., Lascoumes P., Barthe Y., (2001), *op. cit.*

respectives, de leur capacité à mimer une situation pathologique humaine, d'aborder les distinctions, les catégories et les méthodes qui fondent et informent les pratiques des chercheurs quant à leur utilisation. Dans un second temps, j'aborderai la manière dont, dans le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, l'un de ces modèles a été créé, puis mobilisé au sein d'un long processus de recherche, en vue de la réalisation d'essais cliniques.

### 3.2 – Thérapies géniques et modèles animaux : enjeux et spécificités

La première partie de ce chapitre consiste donc en un recensement, à travers notamment des données issues de la littérature spécialisée, des quelques-unes des principales exigences formulées par les chercheurs en thérapie génique à l'égard des animaux qu'ils utilisent dans leurs expériences. Il ne s'agit pas ici de dresser la liste de l'ensemble des modèles existants, mais de répertorier les principales caractéristiques de ces modèles, notamment au regard de leur capacité à « mimer » des pathologies humaines. Qu'ont donc de spécifique les animaux utilisés dans les protocoles expérimentaux de thérapie génique ? Que font-ils qui rend possible la production de données scientifiques fiables ? La réponse est à chercher dans deux directions : dans l'histoire de la discipline, dans la manière dont les thérapies géniques se sont emparées de, se sont construites autour de et avec l'utilisation des animaux de laboratoire. Mais aussi dans les caractéristiques mêmes de ces animaux, et dans la manière dont les chercheurs qualifient, évaluent et mobilisent ces caractéristiques.

Il s'agira donc aussi de mettre en évidence quelques-unes des spécificités des recherches en thérapie génique quant à la manière dont elles recourent à ces modèles. Cette discipline est en effet loin d'être la seule spécialité biomédicale à utiliser des animaux de laboratoire, à expérimenter autour des formes « mimées » de pathologies humaines qu'ils sont susceptibles de développer. Elle n'en

demeure pas moins tout à fait particulière dans les exigences qu'elle formule, du fait notamment de sa méthode (transgénèse en vue de l'expression d'un gène thérapeutique), de la nouveauté de ce genre de traitements, des enjeux de sécurité qu'elle soulève.

### **3.2.1 - Les études précliniques : étudier les thérapies géniques comme un processus**

Au tout début des années 1980, paraissent sous la plume de quelques pionniers<sup>207</sup> les premiers articles évoquant les essais cliniques de thérapie génique à venir. L'importance de l'expérimentation animale y est unanimement soulignée. Les animaux de laboratoire constituent un support de recherche pratique, immédiatement disponible dans bien des cas, et permettant de tester rapidement et à peu de frais des pistes de recherche. Mais surtout ils sont présentés comme une étape cruciale, incontournable sur le chemin devant mener aux premiers essais cliniques. L'enjeu est à la fois technique (les protocoles restent encore à affiner ou à préciser, voire dans un certain nombre de cas à inventer) et éthique : il s'agit de prouver, préalablement à tout essai clinique, que la modification du code génétique de certaines cellules constitue un outil thérapeutique suffisamment sûr pour répondre aux intérêts et au respect des patients.

Dès 1980, Fletcher et Anderson soulèvent la question de l'opportunité et des conditions du passage à la clinique. L'article, paru dans The New England Journal of Medicine s'intitule « Gene therapy in human beings : when is it ethical to begin ? »<sup>208</sup>. S'appuyant sur l'article

---

<sup>207</sup> Cf. Anderson W. F. and Fletcher J. C., (1980), "Gene Therapy in Human Beings : When is It Ethical to Begin ?", The New England Journal of Medicine, 30 (22) : 1293-1297 ; ainsi que Fletcher J. C., (1985), "Ethical Issues In and Beyond Prospective Clinical Trials of Human Gene Therapy", The Journal of Medicine and Philosophy, 10 : 293-309.

<sup>208</sup> Anderson W. F. and Fletcher J. C., (1980), *op. cit.* Traduit en français, le titre de cet article est "Thérapie génique chez l'être humain. Quand est-il éthique de commencer ?"

trois<sup>209</sup> du code de Nuremberg, les deux auteurs s'interrogent sur le type de garanties que doivent fournir aux futurs patients les études précliniques<sup>210</sup> préalablement à la réalisation d'un essai clinique et sur le rôle de l'expérimentation animale dans ces études. Il s'agit pour eux:

« d'expliquer ce qui doit encore être appris grâce aux études animales avant que les expériences sur les êtres humains ne puissent commencer »<sup>211</sup>.

Fletcher et Anderson estiment que les chercheurs devront s'abstenir de tout passage à la clinique avant qu'un certain nombre de conditions ne soit réuni,

« avant qu'ils ne puissent expliquer comment ils savent que les présupposés de la recherche sont probablement valables »<sup>212</sup>.

Préalablement à toute application d'un protocole de thérapie génique à un patient humain, il apparaît nécessaire de disposer d'éléments suffisamment solides. Le recours à la thérapie génique doit pouvoir être justifié, notamment à travers une compréhension claire des principaux mécanismes qu'elle met en jeu, cette justification :

« étant habituellement basée sur les résultats d'expériences menées sur des animaux »<sup>213</sup>.

L'argument demeure, à ce point de l'article, relativement général : les affirmations de Fletcher et Anderson semblent pouvoir s'appliquer à une gamme de traitements dépassant de loin les seules thérapies

---

<sup>209</sup> L'annexe 3 du Code Nuremberg porte sur la réalisation d'expériences médicales sur des sujets humains. Le texte complet est disponible en annexe.

<sup>210</sup> C'est-à-dire les études réalisées en laboratoire, préalablement à la réalisation d'un essai clinique.

<sup>211</sup> Anderson W. F. and Fletcher J. C., (1980), *op. cit.*

<sup>212</sup> Anderson W. F. and Fletcher J. C., (1980), *op. cit.*

<sup>213</sup> Anderson W. F. and Fletcher J. C., (1980), *op. cit.*

géniques. Plus loin, ils définissent les trois éléments principaux, caractéristiques de la thérapie génique, qui devront être étayés sur la base d'expériences animales préalablement à toute réalisation d'un essai clinique :

« *Acheminement* : le nouveau gène doit pouvoir être inséré dans les cellules cibles, et y rester (...) *Expression* : l'expression du nouveau gène doit pouvoir être régulée de façon appropriée (...) *Sécurité* : la présence du nouveau gène ne nuit pas à la cellule »<sup>214</sup>

Il s'agit donc de s'assurer, à différents niveaux, que la présence et l'action du gène thérapeutique demeurent sous contrôle. Ces trois catégories ont, depuis leur formulation originale par Fletcher et Anderson, largement été reprises par les chercheurs en thérapie génique. Elles inspirent aujourd'hui encore dans une large mesure certains pans de l'évaluation préalable des protocoles cliniques<sup>215</sup>. Ces trois catégories permettent de saisir l'une des spécificités du travail préclinique en thérapie génique. Les investigateurs manipulent ici une entité thérapeutique : le transgène, dont l'action et la propagation doivent demeurer sous contrôle. Les exigences formulées par Anderson et Fletcher ne portent donc pas que sur la dimension thérapeutique au sens strict. Il ne s'agit pas simplement de soigner en premier lieu des animaux, puis de répéter la procédure sur des patients. Comme le souligne Guénet<sup>216</sup>, l'enjeu est bel et bien de

---

<sup>214</sup> Il est ici à noter qu'Anderson et Fletcher n'utilisent pas le terme « transgène », aujourd'hui largement répandu pour désigner le « nouveau gène ». La citation est à nouveau issue de Anderson W. F. and Fletcher J. C., (1980), *op. cit.*

<sup>215</sup> Le système français d'autorisation des essais cliniques de thérapie génique est abondamment décrit dans le chapitre 4 de ce travail.

<sup>216</sup> Guénet J.-L., (1991), "Animal Models of Human Genetic Diseases", in Cohen-Haguenaer O., Boiron M., Human Gene Transfer, John Libbey, 219: 195-207 : « the criteria set forth by drs Anderson and Fletcher do not require researchers to demonstrate that gene therapy can cure a genetic disease in animals. Instead, the criteria focus on the *process* of gene therapy ».

renseigner, de comprendre et de cerner un protocole en vue de son application thérapeutique à l'échelle d'un patient humain :

« Les critères mis en place par les docteurs Anderson et Fletcher ne requièrent pas que les chercheurs démontrent que la thérapie génique peut soigner une maladie génétique chez des animaux. Ces critères insistent plutôt sur le processus de la thérapie génique. »

Ainsi, le fait de soigner un animal grâce à un protocole de thérapie génique n'est en aucun cas suffisant. Une telle réussite permet d'apporter la « preuve de principe », la confirmation que la stratégie thérapeutique (au sens défini dans le chapitre précédent) employée est susceptible de réussir. Il s'agit d'une étape cruciale, mais absolument pas suffisante pour justifier à elle seule la réalisation d'un essai clinique.

Ce qu'il importe de faire, c'est de construire les « témoins fiables »<sup>217</sup> qui permettront de cerner le processus de thérapie génique. Le recours aux animaux de laboratoire ne participe pas d'une équivalence complète, « figée » entre le dispositif expérimental mis en place dans le laboratoire et la situation clinique visée. Le modèle animal n'est pas une version « réduite », mais fidèle d'un cas clinique. L'objectif n'est pas de soigner dans un premier temps un animal pour ensuite soigner de manière comparable les patients. Il s'agit de mettre en place un système expérimental à même de renseigner les processus et phénomènes qui fondent les protocoles de thérapie génique.

L'objectif du recours aux modèles animaux n'est donc pas de reproduire, de mimer le réel, mais de constituer un système expérimental qui permet de poser des questions judicieuses. Il ne s'agit pas tant de dégager des lois que de caractériser des processus, des interactions. Pourtant la question du modèle en tant que reproduction, que représentatif du « grand monde » ne saurait être écartée. Elle est en effet centrale dans la réflexion que mènent les acteurs sur la qualité des modèles qu'ils développent. Il ne s'agit

---

<sup>217</sup> Stengers I., (1997), *op. cit.*

toutefois pas tant d'évoquer une tentative de reproduction qui suppose l'identité, au moins superficielle, entre le réel et sa copie, qu'un processus de dé-monstration<sup>218</sup>, qui permet d'appuyer le fait que les deux termes (le « réel » et le « modèle ») ne sont pas *a priori* identiques, ni même comparables, mais bel et bien rendus tels, sur un point qui est susceptible de donner lieu à controverse, au terme d'un travail expérimental et argumentatif.

### **3.2.2 - Mise en équivalence : maladies monogéniques et cancers chez l'homme et chez l'animal**

La mise en place d'études pré-cliniques nécessite bien souvent de disposer d'animaux ayant développé une pathologie comparable à celle que l'on souhaite traiter chez un patient humain. Deux exemples vont permettre de mieux appréhender la complexité de cette mise en équivalence. Le premier porte sur les maladies monogéniques. Le second, issu de mon terrain au Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, concerne les cancers

#### *3.2.2.1 - Du gène à la pathologie, de l'animal à l'humain ...*

L'utilisation de modèles animaux de maladies monogéniques est loin d'être le fait des seuls spécialistes des thérapies géniques. Le recours à ces modèles a constitué un phénomène majeur dans l'avènement de la génétique médicale, et constitué un élément important dans la recherche portant sur les mécanismes biochimiques de ces maladies. Déjà anciennes, les tentatives de modélisation de ces pathologies ont dans un premier temps consisté à tenter de trouver chez la souris des équivalents des pathologies humaines. L'élevage en masse de souris de laboratoires a, pour ce faire, constitué une ressource centrale.

---

<sup>218</sup> Rosental C., (2003), *op. cit.*

« La plupart des modèles animaux de maladies génétiques humaines connus sont la conséquence de mutations spontanées qui furent accidentellement découvertes dans ces sites où des lignées consanguines sont élevées en grande quantité. »<sup>219</sup>

Ce type de modèle est généralement appelé “modèle spontané” : l'élevage en grand nombre de souris a permis de constater l'existence chez certains individus de phénotypes et de manifestations cliniques comparables à des pathologies humaines. Le croisement de souris dotées de ces phénotypes a permis de stabiliser des lignées d'animaux modèles, systématiquement atteints de la pathologie.

« De nombreuses mutations ont aussi été produites chez les souris grâce au traitement des géniteurs à l'aide d'agents mutagènes tels que des radiations ou des produits chimiques. »<sup>220</sup>

Certains modèles ont été sciemment créés. En exposant les animaux à des mutagènes comme dans la citation ci-dessus. Parfois en insérant dans l'ADN de souris saines le gène lésé, responsable de la pathologie chez l'humain. Ou, plus récemment, en empêchant l'expression d'un gène précis (souris knock-out). Il s'agit des « modèles induits ».

Cette distinction, si elle permet de rendre compte de la manière dont ont été créés les modèles (« repérage » d'un phénotype pathologique puis stabilisation de la lignée, ou induction de ce phénotype préalablement à la mise en place de la lignée), ne renseigne pas pour autant sur les modes et les méthodes de mise en équivalence interspécifiques qui fondent le recours à ces modèles. L'origine de la lésion génétique déclenchant la pathologie n'a rien à voir avec cette tentative de mise en équivalence. La « nature » du gène lésé

---

<sup>219</sup> « Most of the known animal models of human genetic diseases were the consequence of spontaneous mutations which were accidentally discovered in those facilities where inbred strains are bred in large quantities », Guénet J.-L., (1991), *op. cit.*

<sup>220</sup> « Many mouse mutations have also been produced after treatment of progenitors with mutagenic agents such as radiations or chemicals », Guénet J.-L., (1991), *op. cit.*

(entendons ici par nature simplement la séquence caractéristique de ce gène, c'est-à-dire sa capacité à induire la production par l'organisme d'une protéine particulière) ne suffit pas, non plus, à fonder cette comparabilité, comme le montrent les quelques exemples suivants.

Le strict respect de la chaîne d'équivalence « un gène / une enzyme / une fonction » n'est en effet que de peu d'aide dans cette tentative de fonder une comparabilité interspécifique. Un être humain et une souris porteurs du même gène lésé ne seront porteurs de symptômes cliniques comparables que dans un nombre limité de cas. La qualité du modèle, fondée sur la proximité des manifestations pathologiques chez l'homme et la souris, reste donc à établir.

« Une part importante de l'évaluation d'un nouveau modèle consiste à déterminer précisément la proximité entre la maladie animale et la maladie humaine (...). Des maladies qui produisent des symptômes physiques identiques chez deux espèces peuvent être très différentes au niveau biochimique. »<sup>221</sup>

Ce n'est donc pas systématiquement la manifestation d'une même étiologie qui va provoquer, chez l'homme et l'animal, des phénomènes pathologiques comparables. Nichols distingue plusieurs éléments susceptibles de causer une telle différence en termes d'étiologie ou, au contraire, de provoquer des manifestations différentes sur la base d'une lésion génétique « identique » :

- « 1 - Des variations dans les parcours biochimiques entre la souris et l'homme.
- 2 - Des variations dans les parcours développementaux entre la souris et l'homme.

---

<sup>221</sup> « an important part of assessing each new animal model is to determine how closely the animal disease is related to the human disease (...) Diseases that produce identical physical symptoms in two species may be very different at the biochemical level ». Nichols E.K., (1988), Human Gene Therapy, Harvard University Press, Cambridge. Voir notamment la section : Progress Reports : Experiments in Animals.

3 – La différence entre temps absolu et temps physiologique, ainsi que le rythme des processus pathologiques. »<sup>222</sup>

Deux manières de fonder l'équivalence entre pathologies d'origine génétique chez l'homme et l'animal sont donc distinguées. La première (homologie) fondée sur la reconnaissance d'un même élément causal (un gène lésé, ou absent) de la pathologie chez les deux espèces, même si les manifestations cliniques ne sont pas toujours strictement comparables. La seconde (analogie) fondée sur la ressemblance des signes cliniques de manifestation de la pathologie, dans l'ignorance des mécanismes génétiques et biochimiques à l'origine de ces manifestations.

« Les généticiens spécialistes de souris classent généralement les modèles animaux des pathologies humaines en deux types : homologue, quand le produit d'un même gène est déficient (ou absent) chez les deux espèces, et analogues quand, au contraire, le modèle est reconnu sur la base d'une pathologie similaire, sans que son déterminisme génétique ne soit précisément connu. »<sup>223</sup>

Le tableau suivant résume ces deux manières de poser une telle équivalence :

---

<sup>222</sup>,» 1 - variations in biochemical pathways between mouse and man, 2 - variations in developmental pathways between mice and man, 3 - absolute time versus physiological time and rate of pathological processes". Nichols E.K., (1988), *op.cit.*

<sup>223</sup> "Mouse geneticists generally classify animal models of human diseases in two types :homologous, when the same gene product is defective (or absent) in both species and analogous, when, on the contrary, the model is recognized on the basis of a similar pathology with no precise knowledge of its genetic determinism". Nichols E.K., (1988), *op.cit.*

-	ELEMENT CAUSAL	MANIFESTATIONS CLINIQUES
<b>HOMOLOGIE</b>	Identique : le même gène est absent ou lésé chez l'homme et la souris	Différentes chez l'homme et la souris
<b>ANALOGIE</b>	Non déterminé	Comparables chez l'homme et la souris

Fig. 15 : Deux manières de fonder l'équivalence entre pathologies humaines et animales.

Je ne m'attarderai pas ici sur les controverses entourant la valeur respective des différents modèles de principales pathologies monogéniques. Un constat s'impose néanmoins, l'équivalence entre pathologie humaine et animale est dans le cas des maladies monogéniques sujette à controverse. Et ce, même si l'étiologie de ces dernières est clairement fondée et se rapporte à une caractéristique – la lésion d'un gène- dont la portée dépasse les différences d'espèce. Cette équivalence doit donc être établie de manière locale, spécifique à chaque pathologie. Chaque modèle est ainsi sujet à controverse, à évaluation en fonction du type d'utilisation auquel on le destine, du type d'expérience dans lequel il se trouve engagé. Ainsi un modèle adapté à l'investigation des principaux ressorts biochimiques d'une pathologie peut s'avérer difficilement exploitable pour évaluer un traitement de cette même pathologie. Un modèle spécifique donne prise à un certain nombre de travaux, d'expériences reposant sur ses caractéristiques les plus comparables à une pathologie humaine, mais il ne constitue pas un modèle réduit, une reproduction à l'échelle inférieure de l'ensemble des éléments qui constituent une situation pathologique.

#### 3.2.2.2 - Des cancers et des animaux :

« En ce qui concerne les cancers, on peut en fait distinguer trois types de modèles animaux. D'abord les modèles spontanés, lorsque la même maladie est

présente chez les animaux et chez l'homme. Des chiens avec des tumeurs du cerveau par exemple. Là, on s'adresse d'habitude à l'animalerie de Maisons-Alfort. Mais ce genre d'expériences est très difficile à mettre en place : les animaux ne sont jamais malades en même temps, ils n'ont jamais exactement le même type de maladie, et puis c'est dur d'en trouver suffisamment pour avoir des statistiques valables. On a rarement recours à ce genre d'animaux.

Ensuite viennent les modèles chimio-induits. On va déclencher, grâce à des substances cancérigènes, un cancer chez le chien. Ce cancer n'arrive pas tout seul, mais on va le laisser reproduire le cours naturel de la maladie. C'est aussi compliqué à mettre en place.

La troisième sorte de modèle, ce sont des animaux sur lesquels on va transplanter des tumeurs. C'est ce que fait la grande majorité des chercheurs, notamment sur les souris. *Là, l'animal est un véritable tube à essai vivant.* On lui injecte des cellules tumorales en un endroit donné, et la tumeur se développe à cet endroit précis. Mais elle n'établit pas du tout le même rapport avec l'organisme que dans le cadre d'une maladie naturelle. Elle est très agressive, se développe très rapidement – c'est plus pratique pour les manipulations – et n'est pas du tout vascularisée de la même manière qu'une tumeur classique. (...) Donc ces modèles sont très bons du point de vue de la pratique mais pas bons en ce qui concerne leur pertinence. »<sup>224</sup>

A travers cette citation, Thierry Laurannier, chercheur en charge notamment des études précliniques au laboratoire de la Pitié-Salpêtrière, met en balance la « pertinence » du modèle, c'est-à-dire sa proximité supposée avec une situation pathologique humaine « réelle », et son « coût », en termes de contraintes pesant sur la mise en place de l'expérience. D'un côté, les modèles spontanés, disponibles seulement lorsque la pathologie est présente de manière naturelle chez l'animal et chez l'homme, impliquent un lourd travail de constitution du panel expérimental. Il faut trouver suffisamment d'animaux pour pouvoir produire des données fiables, et à être à même de gérer la diversité des situations de ces animaux : les types de cancer dont ils sont victimes ne sont pas exactement les mêmes, le stade de développement de la maladie au moment de l'expérience peut lui aussi varier, tout comme l'état clinique général de l'animal.

---

<sup>224</sup> Entretien avec Thierry Laurannier, hôpital Pitié-Salpêtrière, 05 décembre 2000.

L'utilisation de modèles spontanés, sous ces aspects, semble donc se rapprocher de l'organisation d'un essai clinique, elle aussi soumise aux aléas du recrutement de patients et de la prise en compte de la diversité de leurs situations respectives.

Toutefois, ces modèles spontanés permettent aux chercheurs de travailler sur des formes « réalistes » de la pathologie. Ce « réalisme » est ici jugé à l'aune de différents critères : la tumeur s'est développée progressivement, dans un rapport complexe avec l'organisme de l'animal. La tumeur a peu à peu établi sa vascularisation, comme dans un cas clinique ; sa localisation n'est pas seulement le fruit de l'arbitraire du chercheur au moment de la rédaction du protocole. Enfin, l'état clinique de l'animal – qui peut influencer de manière décisive sur la réussite ou l'échec du protocole thérapeutique – a été altéré sur une période et d'une manière comparable à celui d'un malade confronté au déroulement de la pathologie.

A l'opposé du spectre, les expérimentateurs recourent à des souris, plus faciles à héberger dans un laboratoire, plus faciles à manipuler aussi, à qui l'on injecte des cellules cancéreuses. La lignée tumorale a été choisie pour sa capacité à développer des tumeurs de taille conséquente en un temps record. L'injection a lieu sur le flanc, site simple d'aspect, où la tumeur reste visible et peut être facilement mesurée. Au final, l'expérience dure quelques semaines tout au plus, contre plusieurs mois au minimum pour la précédente. Mais la manière dont elle rend compte notamment de l'évolution de la pathologie, de ses interactions avec l'organisme de l'animal, apparaît difficilement transposable, généralisable à un quelconque cas clinique.

Cet exemple permet d'illustrer la variabilité des critères d'équivalence entre pathologies humaines et animales, et le fait que l'importance accordée à ces critères est variable selon les circonstances. Dans le cas des cancers, différents modèles sont souvent disponibles, de qualité inégale. Mais leurs coûts respectifs de mise en œuvre sont eux aussi tout à fait inégaux. La pertinence d'un modèle doit aussi être rapportée aux exigences des chercheurs à son égard, c'est-à-dire au

type d'informations qu'ils entendent en tirer. La différence entre le laboratoire et la clinique ne peut donc être rapportée à la seule différence entre animaux et humains. Dans un cas il s'agit de fournir des éléments de preuve, dans l'autre de soigner. Dans un cas, le temps est compté car les patients souffrent, et sont susceptibles de périr de la maladie, dans l'autre le temps est compté car d'autres expériences sont à réaliser, d'autres points à préciser, d'autres travaux à mener à bien. Dans un cas la pathologie s'est développée d'elle-même, dans l'autre elle est ce que les chercheurs avaient besoin d'en faire. C'est donc à nouveau un processus de dé-monstration qui est à l'œuvre, plutôt qu'une logique d'imitation et de reproduction : il ne s'agit pas tant pour les expérimentateurs d'être le plus exact, le plus proche possible de la réalité anticipée du cas clinique dans le recours à un modèle donné que de se doter des moyens de prouver, de dé-montrer un point, une assertion, une hypothèse concernant le protocole sur lequel ils travaillent.

### **3.2.3 - Mettre en scène la thérapeutique : de quelques différences entre humains et souris**

La modélisation de la pathologie ne constitue toutefois qu'un aspect de la démarche expérimentale fondée sur l'utilisation de modèles animaux. Une fois la situation pathologique de l'animal spécifiée, reste à mettre en place le protocole thérapeutique expérimental. L'objectif n'est pas, comme cela a déjà été souligné, de soigner l'animal à tout prix, mais de produire, sur la base d'une confrontation du protocole à la pathologie induite chez l'animal, des données susceptibles de venir informer un éventuel protocole clinique. L'animal doit être soigné selon des techniques transposables à l'homme, et révéler, à travers la manière dont il réagit au traitement, quelques éléments susceptibles d'informer le protocole à venir, la connaissance de la pathologie.

Comme dans le cas de la modélisation de la pathologie, cette « transposabilité » est fondée à travers un certain nombre de pratiques

expérimentales, dont il s'agit ici de décrire quelques-uns des principaux traits. Trois éléments majeurs entrent ici en ligne de compte :

- La possibilité de réaliser sur les animaux choisis les manipulations nécessaires à l'opération de transgénèse proprement dite : par exemple accéder à un organe délicat d'accès.
- La capacité de différentes espèces animales à fournir aux chercheurs un « terrain génétique et immunologique » comparable à l'homme
- Enfin, la différence de temporalité entre organismes de différentes espèces (temps « physiologique » contre temps « absolu »).

Qu'il s'agisse de la préparation d'un terrain favorable au protocole de thérapie génique ou à la manifestation de son effet thérapeutique (ablation d'une tumeur par exemple, la thérapie génique anticancéreuse n'intervenant que pour détruire les cellules tumorales résiduelles), ou de délivrer les vecteurs en un site peu accessible de l'organisme, la réalisation d'un protocole exige parfois des opérations chirurgicales délicates et minutieuses. Or ces dernières sont particulièrement ardues à réaliser sur des animaux de petite taille. C'est ainsi que les expériences menées sur des cancers oculaires le sont fréquemment sur des rats, dotés d'une rétine et d'une cornée d'une taille bien plus conséquente que celles des souris. Les protocoles visant à améliorer la reconstitution tissulaire (muscles, ligaments endommagés suite à un traumatisme) sont souvent testés sur des lapins, la faible taille des muscles de souris rendant délicates l'injection des cellules modifiées et la constatation du rétablissement des tissus. Bref, la taille, la physiologie des animaux jouent dans leur capacité à être utilisés dans le laboratoire comme modèles de l'évaluation d'une thérapie.

Parallèlement, tout protocole de thérapie génique est fondé sur une opération de transgénèse. Dans le cas des vecteurs viraux (les plus couramment employés et, au jour d'aujourd'hui, les plus efficaces), la réussite de cette opération de transgénèse est grandement dépendante des caractéristiques immunologiques de l'organisme concerné : le système immunitaire combat la présence de cellules étrangères, en l'occurrence les vecteurs ou cellules productrices de vecteurs, et procède parfois à leur destruction, réduisant à néant les effets du protocole. La capacité du système immunitaire à détruire ces vecteurs est largement conditionnée par la présence, au sein de l'organisme, de séquences virales endogènes, reliquats collectés au fil de l'évolution d'infections ayant affecté la lignée.

L'utilisation de modèles animaux dans l'objectif de tester l'efficacité d'un système de transgénèse apparaît donc dépendante de la proximité entre espèces en termes de séquences virales endogènes. Considérés sous cet aspect, les primates non humains apparaissent comme les animaux les plus proches de l'homme.

Ainsi, Dunbar utilise des singes rhésus pour tester l'efficacité de différents systèmes de transduction des cellules souches hématopoïétiques :

« Il est crucial de passer du modèle murin à des modèles animaux de grande taille pour tester le niveau d'expression relatif des différents vecteurs avant de prendre des décisions concernant la fabrication de vecteurs en vue d'applications cliniques. Les mécanismes qui inhibent les rétrovirus humains sont peut-être très différents chez la souris et chez d'autres animaux, car les souris, du fait du grand nombre de rétrovirus endogènes présents dans leur génome, sont susceptibles d'avoir des mécanismes évolués pour empêcher leurs effets. »<sup>225</sup>.

---

<sup>225</sup> « It would be crucial to move from the murine model to large animal models for testing relative levels of expression from different vector constructs before decisions regarding vector design for clinical applications. Mechanisms of silencing of human retroviruses may be quite different in mice compared with other animals, as mice may have evolved pathways for shutting down the large number of endogenous retroviruses contained in their

Enfin, l'un des principaux avantages de l'utilisation de petits animaux (souris notamment) dans le cadre des recherches précliniques réside dans la rapidité avec laquelle il est possible de procéder à une « séquence expérimentale » (développement de la pathologie, réalisation du protocole, recueil des résultats). La temporalité de cette séquence doit néanmoins être réfléchie, afin toujours de garantir la représentativité des données récoltées vis-à-vis d'une situation clinique humaine.

Dans le cadre d'un protocole anti-cancéreux, combien de temps doit-on laisser une tumeur se développer sur le flanc d'une souris ? Quand procéder à l'injection des vecteurs, puis de l'éventuelle prodrogue conditionnant l'effet du gène thérapeutique ? Quel délai fixer pour l'observation clinique des conséquences de l'intervention ?

Si la question des doses (quantité de cellules productrices de vecteurs, quantité de prodrogue...) est généralement résolue sur la base d'une simple règle de trois : on injecte généralement à la souris une quantité de cellules ou de molécules par kilo (ou par gramme en l'occurrence) égale ou légèrement supérieure à celle que l'on prévoit d'utiliser chez l'homme, la question du temps se pose en termes plus complexes.

« Les processus physiologiques ont tendance à se dérouler plus rapidement chez les petits animaux que chez les plus gros. Par exemple, les battements du cœur de la souris sont dix fois plus rapides que ceux de l'homme. De ce fait, il est généralement admis que les processus pathologiques se déroulent à un rythme proportionnel à l'espérance de vie. Néanmoins, plusieurs exemples suggèrent que certains de ces processus pathologiques sont liés de façon plus étroite au temps absolu. »<sup>226</sup>

---

genomes ». Dunbar C. E., (2001), "The Use of Nonhuman Primate Models to Improve Gene Transfer into Hematopoietic Stem Cells", *Journal of Internal Medicine*, 249 : 329-338.

<sup>226</sup> « Physiological processes tend to occur faster in small animals than in larger ones. For exemple, mouse heart rates are ten times those of man. Thus, it is usually assumed that pathological processes occur at similar rates as defined by life span, however, several examples suggest that some pathological processes are more closely related to absolute time ». Guénet J.-L., (1991), *op. cit.*

Comme le suggère cette citation, l'ambiguïté est de mise concernant cette question, et personne ne se risque à formuler des conclusions. La temporalité de l'exécution des différentes phases d'un protocole expérimental est ainsi dans la plupart des cas le fruit d'un savoir localisé. Il ne semble pas exister de règle, de savoir formalisé concernant ce point. Cette temporalité est ainsi l'objet de tests successifs dans les laboratoires, sous la contrainte de différents éléments : procéder aux expériences le plus rapidement possible, assurer une comparabilité entre la séquence de l'expérience et une séquence clinique envisagée, ne pas précipiter le processus afin de ne pas masquer d'éventuels effets secondaires (effets immunitaires induits notamment). Les réponses apportées par les chercheurs à cette interrogation demeurent donc variables et locales, soumises aux impératifs de démonstration qu'ils se sont fixés.

#### **3.2.4 - Conclusion : De l'adéquation du modèle animal aux questionnements soulevés par la recherche**

Il faut donc, au terme de cette première exploration, poser avec soin la différence entre modèle et reproduction. Ce qui importe aux praticiens des thérapies géniques, ce n'est pas tant de recréer à l'identique les phénomènes susceptibles de se manifester lors d'un essai clinique que de mettre en scène, de démontrer, point après point, la nature et les ressorts de ces phénomènes pertinents, ou tout du moins de ceux qu'ils jugent et construisent comme pertinents dans la perspective d'un essai clinique.

Il ne s'agit donc pas de trouver LE modèle, celui qui permettrait de poser, sans détour aucun, l'équivalence entre le laboratoire et le « grand monde », mais de procéder à autant de « mises en équivalence », locales, discutables, évaluables en fonction d'un objectif donné (démontrer tel ou tel point). La pertinence des modèles ne se juge donc pas à l'aune d'un « réalisme » considéré dans son acception la plus générale mais à travers leur capacité à prouver de

manière claire et circonscrite une assertion précise. Entre donc de fait dans cette évaluation de la pertinence des modèles une prise en compte du « coût » que supposent leur développement et leur utilisation. Tous les modèles ne se valent pas, toutes les démonstrations ne nécessitent pas le même genre de modèles, et la démarche des praticiens des thérapies géniques participe donc d'une économie (au sens de réflexion sur les modalités d'acquisition et d'utilisation de ressources rares et coûteuses) des modèles, c'est-à-dire d'une tentative de mise en adéquation du type de modèle utilisé et de la nature de la preuve et de la démonstration à produire. C'est une telle démarche que la partie suivante de ce chapitre analyse, en soumettant à l'étude la mise au point par les chercheurs du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires d'un modèle portant précisément sur ... une pathologie immunitaire.

### 3.3 - Trajectoire de recherche : de la création d'un modèle animal à la mise en place d'un essai clinique. Le protocole de la maladie du « greffon contre l'hôte ».

Lorsque David Klatzmann, le directeur du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires évoque son propre laboratoire, l'une des premières caractéristiques qu'il mentionne est le mélange, distinctif du lieu selon lui, de travaux fondamentaux et de recherches appliquées :

« Une des caractéristiques de ce labo, c'est qu'on y fait à la fois du pratique et du fondamental. On a la possibilité d'aller de A à Z. C'est une des marques que j'ai essayé d'imprimer à cet endroit. (...). Moi j'aime le théorique et l'appliqué. Ce sont des satisfactions différentes, mais les deux sont importantes. »<sup>227</sup>

---

<sup>227</sup> Entretien avec David Klatzmann, hôpital Pitié-Salpêtrière, 21 février 2001.

Les préoccupations des chercheurs de ce laboratoire varient ainsi d'un bout à l'autre de la chaîne des éléments nécessaires à la mise en place de protocoles de thérapie génique. Certains travaillent à la mise au point de nouveaux vecteurs, en manipulent le code génétique, en scrutent le comportement jusque dans les moindres détails pour en améliorer les performances. D'autres investiguent les caractéristiques de certaines sous-populations de cellules immunitaires, dans l'espoir de les utiliser comme vaccin. D'autres enfin conçoivent et mettent en œuvre des protocoles cliniques. La récente mise en service d'une unité de transfert de gènes, le « Centre de Thérapie Génique », répondant aux sévères exigences encadrant l'utilisation clinique des produits de thérapie génique, constitue pour ces derniers une avancée primordiale. Ils disposent désormais, sur le site même de l'hôpital, d'une structure permettant de réaliser des essais cliniques sur de petites cohortes de patients. Certains des chercheurs du laboratoire ont même, dans les années passées, œuvré à la création d'une lignée de souris, d'un « modèle animal ».

Et David Klatzmann de poursuivre :

« Un bon exemple de tout ça, c'est l'utilisation du gène TK dans les lymphocytes T. C'est le fruit de dix ans de travaux. On a un essai qui va bientôt démarrer sur la GVHD, et on est en train d'en préparer un sur les rejets de greffe »<sup>228</sup>.

Les travaux sur la GVHD (Graft Versus Host Disease, ou « maladie du greffon contre l'hôte ») m'ont déjà été présentés par plusieurs des membres du laboratoire. La variété des points qui ont été développés à leur propos apparaît caractéristique de la diversité des préoccupations des individus qui peuplent ce laboratoire. La GVHD, cette pathologie qui survient suite à une greffe de moelle osseuse dans le cadre notamment de protocoles anti-leucémiques, m'a été décrite par un jeune clinicien, en charge du recrutement des patients. Un doctorant, spécialiste des vecteurs répliatifs, m'a cité en exemple le

---

<sup>228</sup> Entretien avec David Klatzmann, hôpital Pitié-Salpêtrière, 21 février 2001.

protocole sur le GVHD au moment de m'expliquer ce qu'était un « promoteur »<sup>229</sup>. Enfin lorsque j'ai interrogé le chercheur en charge des études précliniques sur ce dossier précis, c'est tout naturellement que celui-ci m'a décrit la mise au point d'une lignée de souris transgéniques, et la manière dont les animaux ainsi « créés » ont été utilisés pour développer les éléments nécessaires à la mise en place du protocole GVHD.

Cet exemple permet donc non seulement de saisir la manière dont un protocole de thérapie génique est pensé, étudié puis mis en place, participant de l'articulation de différents enjeux thérapeutiques et expérimentaux, mais aussi de se pencher sur le rôle que va jouer, dans ce processus, le recours à un modèle animal. Le cas est d'autant plus intéressant que les souris qui ont été utilisées pour démêler les ressorts de la GVHD (illustrés à travers le « dilemme des lymphocytes T », sur lequel je reviendrai), pour établir jusque dans les moindres détails les modalités du protocole clinique, ont été pensées, créées sur place, sur mesure. Elles sont les fruits de quelques-uns des plus importants travaux menés dans le laboratoire au cours de la dernière décennie. Enfin, cas rare certainement, les données concernant les différentes étapes de ce processus - depuis la création du modèle jusqu'au protocole de l'essai clinique - sont disponibles en un lieu unique. Dans le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière, les personnes mêmes qui ont contribué à créer les modèles et les expériences au fondement du protocole anti-GVHD participent aujourd'hui de la controverse quant à leurs mérites, leurs enseignements, leurs éventuelles limites. Je vais donc m'efforcer dans les pages qui viennent de retracer les principales étapes qui ont mené à la mise en place du protocole « ILD-TK1 ». Présenté pour autorisation à

---

<sup>229</sup> Un promoteur est une séquence génétique qui limite l'expression d'un gène à un type donné de tissus ou de cellules. Dans le cas présenté, l'expression du gène TK est limitée aux seuls lymphocytes T.

l’Afssaps<sup>230</sup> à la fin de l’année 2001, ce protocole clinique vise à empêcher la survenue de la GVHD en recourant à des lymphocytes T génétiquement modifiés, chez des patients qui viennent de subir une greffe de moelle osseuse.

Les acteurs évoqués dans cette histoire sont nombreux : des chercheurs, des gènes, un promoteur. Mais aussi de nombreuses souris : rendues malades, greffées, irradiées, génétiquement modifiées, elles ont subi un sort peu enviable afin de permettre, après une décennie d’efforts et de recherches, au laboratoire de soumettre un protocole clinique.

### **3.3.1 - Un gène, un promoteur, une lignée de souris, une pathologie : création d’un modèle pré-clinique**

En 1998, quelques-uns des chercheurs du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires publient dans la revue Transgenic Research un article intitulé « Fertile Homozygous Transgenic Mice Expressing a Functional Truncated Herpes Simplex Thymidine Kinase  $\Delta$ TK Gene »<sup>231</sup> : « souris fertiles, homozygotes et transgéniques exprimant une version tronquée, mais fonctionnelle du gène de la thymidine kinase :  $\Delta$ TK ». L’article résume les principales étapes de la « fabrication » d’une lignée de souris transgéniques exprimant dans leurs lymphocytes T le gène  $\Delta$ TK, (un proche cousin du gène TK, déjà largement abordé dans le chapitre précédent).

Parallèlement, à partir de 1995 environ, plusieurs des chercheurs du laboratoire travaillent à la mise au point d’un protocole clinique portant sur une maladie auto-immune : la GVHD, ou maladie du greffon contre l’hôte. Cette pathologie se manifeste suite à une greffe de moelle osseuse : certains des lymphocytes contenus dans la moelle

---

<sup>230</sup> Sur le rôle de l’Afssaps dans l’autorisation des protocoles cliniques de thérapie génique, voir le chapitre 4 de cette thèse.

<sup>231</sup> Cohen, J., Boyer O. et al. (1998), "Fertile homozygous transgenic mice expressing a functional truncated Herpes simplex thymidine kinase DeltaTK gene", Transgenic Research, 7 : 321-330.

s'attaquent à l'organisme de l'hôte - le patient récemment greffé - et mettent son existence son danger à court terme. Le recours à des lymphocytes génétiquement modifiés, porteurs du gène TK, permet de parer à cette agression. La thérapie génique entraîne de manière sélective la mort de la population de lymphocytes qui en est responsable. Plusieurs articles sont publiés sur ce thème<sup>232</sup>, sur la base d'expériences réalisées sur des modèles animaux. Les souris porteuses du gène  $\Delta$ TK font office de « donneur » dans les expériences qui fondent ces articles<sup>233</sup>. En 1997, dans un article intitulé « Prevention of Graft-Versus-Host Disease in Mice Using a Suicide Gene Expressed in T Lymphocytes »<sup>234</sup>, paru dans la revue *Blood*, les investigateurs exposent la manière dont ils sont parvenus, dans un groupe de souris, à prévenir le déclenchement de la GVHD. La preuve de principe est faite :

« Notre système expérimental amène la preuve de principe d'une stratégie thérapeutique de prévention de la maladie du greffon contre l'hôte à l'aide de lymphocytes T génétiquement modifiés. »<sup>235</sup>

Le modèle qui a servi à apporter cette preuve de principe est complexe, et passe par le recours à différentes lignées de souris. Il s'agit dans un premier temps de déclencher chez cet animal une

---

<sup>232</sup> Cohen J., Boyer O. et al., (1997), "Prevention of Graft - Versus - Host Disease in Mice Using a Suicide Gene Expressed in T Lymphocytes", *Blood*, 89 (12), June : 4636-4645 ; ainsi que Cohen J., O. Boyer, et al., (1999), "Suicide Gene-Mediated Modulation of Graft-Versus-Host Disease", *Leukemia and Lymphoma*, 34 (5-6) : 473-480 et Cohen J., Lacroix-Desmazes S. et al., (1999), "Immunological Defects after Suicide Gene Therapy of Experimental Graft-versus-Host Disease", *Human Gene Therapy*, 10 : 2701-2707.

<sup>233</sup> Elles les dispensent de procéder à un transfert de gènes, toujours délicat à réaliser, lorsqu'ils ont besoin de lymphocytes T porteur du gène TK pour les greffer sur d'autres animaux.

<sup>234</sup> Cohen J., Boyer O., et al., (1997), *op. cit.*

<sup>235</sup> « Our experimental system provides the proof of concept for a therapeutic strategy of GVHD prevention using genetically engineered T Cells », Cohen, J., Boyer O., et al. (1997), *op. cit.*

pathologie équivalente à la GVHD, dans des conditions les plus proches possibles de ses manifestations cliniques.

“Souris FVB BM-Grafted B6 : un modèle de GVHD mortelle (...) Nous avons développé un modèle de GVHD amenant une mortalité de 100% chez les souris FVB après une greffe de moelle. (...) . Les souris irradiées par 10 Gy qui se sont vues injecter 10.7 cellules de moelle osseuse sans lymphocytes ont survécu de manière prolongée. Celles qui ont été privées de l'injection sont mortes dans les seize jours. (...) Quand nous avons ajouté 10.7 lymphocytes T périphériques CD3+ à la greffe de moelle, tous les animaux sont morts de GVHD entre le jour 7 et le jour 34. »<sup>236</sup>

Pour ce faire, des souris d'une première lignée (B6) sont irradiées, de manière à détruire l'ensemble des cellules de leur système immunitaire. Elles se voient ensuite injecter des cellules de moelle osseuse issues de souris d'une seconde lignée (FVB). Le recours à deux lignées différentes (donneurs issus de la lignée FVB, receveurs issus de la lignée B6) permet de reproduire l'écart existant, en termes de compatibilité immunologique, entre donneurs et receveurs humains. Il est en effet, dans bien des cas cliniques, difficile de trouver un donneur de moelle compatible. L'un des objectifs du protocole clinique envisagé est de pallier cette difficulté en rendant plus sûre (c'est-à-dire moins susceptible de provoquer une GVHD) une greffe en provenance d'un donneur non compatible. En irradiant, puis en injectant aux souris des cellules souches hématopoïétiques en provenance d'une autre lignée, les chercheurs reproduisent donc la configuration à l'origine du déclenchement de la GVHD, celle à

---

<sup>236</sup> FVB BM-grafted B6 mice : a model of lethal GVHD

“We developed a model of GVHD resulting in 100% mortality soon after BMT using FVB mice. (...) When 10-Gy-irradiated B mice were reconstituted with 10.7 FVB BM cells, we observed prolonged survival, whereas all ungrafted animals died before day 16 (...).When 10.7 CD3+ peripheral T cells from mice of FVB genetic background were added to the FVB BMT, all animals died of GVHD between days 7 and 34”, Cohen, J., Boyer O., et al. (1997), *op. cit.*

laquelle ils entendent, à travers leur protocole, apporter une solution thérapeutique.

Le modèle va néanmoins être soumis à différents tests, visant à prouver sa fiabilité, sa concordance en termes d'interactions biologiques avec les principales caractéristiques de la GVHD. Plusieurs groupes de souris ont été irradiés. Celles qui ne sont pas greffées rapidement meurent des suites de l'irradiation, c'est-à-dire de la destruction de leur système immunitaire. C'est la situation des patients traités pour une leucémie, chez qui une greffe de moelle est impérative en termes de reconstitution immunitaire, et donc de survie, suite à l'irradiation.

D'autres souris sont ensuite irradiées, puis greffées avec des cellules de moelle osseuse « T déplétées », c'est-à-dire débarrassées des lymphocytes T susceptibles de déclencher la GVHD. Elles voient leur survie prolongée. Elles parviennent à reconstituer un embryon d'immunité, survivent un peu plus longtemps, mais meurent tout de même rapidement. Dans le cadre d'une greffe de moelle, et plus particulièrement suite à une irradiation anti-leucémique, les lymphocytes T jouent un rôle crucial dans la prise de la greffe et le rétablissement du patient. Leur élimination pure et simple empêche certes la GVHD mais compromet la bonne marche de la greffe et de la reconstitution immunitaire.

Enfin, les souris irradiées puis greffées avec des cellules de moelle osseuse et des lymphocytes T meurent de manière systématique, et dans un délai relativement bref. Leur décès reproduit les conséquences fatales à court terme pour l'être humain d'une GVHD non traitée.

Différentes vérifications sont ensuite réalisées par les chercheurs pour s'assurer que les souris de ce dernier groupe sont bien mortes de GVHD, et pas d'une quelconque autre cause. La pertinence du modèle est à ce prix : il faut que le système reproduise les éventuelles conséquences morbides de la pathologie chez l'homme. Dans ce but,

ils procèdent à différents examens histologiques, scrutant dans les tissus des animaux morts les signes caractéristiques de la GVHD :

« Un examen histopathologique de la rate et du foie de ces animaux a révélé des lésions caractéristiques de la GVHD telles que (1) une rupture de l'architecture, une nécrose et une congestion de la rate (2) des nécroses à la périphérie du foie (...) »<sup>237</sup>

L'examen histopathologique est formel : les souris sont bien mortes de GVHD. Un premier pas a donc été franchi : le laboratoire dispose désormais d'un modèle de la pathologie convaincant. Les principales variables qui président au déclenchement de la GVHD chez l'homme ainsi que ses éventuelles conséquences morbides ont été reproduites chez l'animal. Les entités participant de cette pathologie ont été identifiées et modélisées avec succès.

En recourant à deux lignées d'animaux non compatibles d'un point de vue immunologique, l'équipe du laboratoire de l'hôpital Pitié-Salpêtrière est donc parvenue à « modéliser » les principaux ressorts de la GVHD, telle qu'elle survient chez certains patients humains.

« L'injection d'un mélange de moëlle osseuse allogénique et de lymphocytes T périphériques à des souris irradiées de façon mortelle fournit un modèle expérimental de GVHD. »<sup>238</sup>

Les chercheurs sont parvenus à déclencher chez la souris une pathologie comparable à la GVHD, sur la base d'un enchaînement

---

<sup>237</sup> « Histopathologic examination of spleen and liver of these animals showed characteristic GVHD lesions such as (1) architecture disruption, necrosis, and congestion in the spleen ; (2) hepatic peripheral necrosis ; (3) mononuclear portal infiltrates ; and (4) endothelialitis of portal or centrobular veinules », Cohen J., Boyer O. et al., (1997), *op. cit.*

<sup>238</sup> « Infusion of allogeneic bone marrow plus peripheral T cells to lethally irradiated mice provides an experimental model of GVHD », Cohen J., Boyer O. et al., (1999), "Would suicide gene therapy solve the "T-cell dilemma" of allogeneic bone marrow transplantation ?", *Immunology Today*, 20 (4) : 172-176.

d'événements similaires à celui qui se déroule chez les patients humains : une greffe de moelle, contenant des lymphocytes T, opérée sur un organisme immunodépressif suite à une irradiation<sup>239</sup>.

### 3.3.2 - Modéliser la thérapeutique

Bien évidemment, la seconde partie des études pré-cliniques consiste en la mise en place d'un système expérimental mettant en scène le protocole de thérapie génique. Dans le cas ici présenté, ce protocole consiste en la transduction des lymphocytes T greffés au moyen du gène TK, dans le but de détruire ceux d'entre eux responsables de la GVHD. Afin de ne pas avoir à réaliser de manière systématique la délicate opération de transduction, dans le but de disposer facilement des lymphocytes porteurs du gène TK, les chercheurs du laboratoire, et plus particulièrement Hervé Blanchard, ont créé une lignée de souris transgéniques :

« l'approche pré-clinique a ici d'abord consisté à établir une lignée de souris transgéniques exprimant le gène TK dans leurs lymphocytes T. »<sup>240</sup>.

L'expression du gène TK a été limitée à ce seul type de lymphocytes au moyen du promoteur (séquence conditionnant l'expression d'un gène) du gène CD4 humain, placé en amont du gène d'intérêt. Ce promoteur avait préalablement été caractérisé au sein du laboratoire même, donnant lieu à une série de publications et à un dépôt de

---

<sup>239</sup> L'équivalence entre lymphocytes T humains et murins n'est pas ici discutée en tant que telle, mais postulée sur la base de la ressemblance des symptômes cliniques qu'ils entraînent lors d'une GVHD. Cette équivalence n'a fait, à notre connaissance, l'objet d'aucune controverse dans le cadre de la mise en place de ce protocole au sein du laboratoire, ou lors de la mise en place de protocoles comparables au sein d'équipes concurrentes. Le modèle créé ne porte pas sur l'ensemble des caractéristiques des lymphocytes humains et murins. Son intérêt réside dans sa capacité à reproduire, dans des conditions expérimentales adaptées, les principaux éléments constitutifs de la GVHD.

<sup>240</sup> Entretien avec Hervé Blanchard, hôpital Pitié-Salpêtrière, 04 avril 2001.

brevets<sup>241</sup>. Lorsque David Klatzmann évoque l'ancienneté des travaux ayant mené au protocole sur la GVHD, c'est à ce promoteur qu'il fait référence. Son équipe a longuement travaillé sur le gène CD4, un gène qui n'est exprimé que dans les lymphocytes T matures. Ces recherches étaient à l'origine liées à un travail sur le SIDA. Le VIH s'attaque en effet au système immunitaire humain en détruisant les lymphocytes exprimant ce gène, d'où l'importance de la mesure du taux de CD4 dans l'évaluation de l'état clinique des malades atteints de cette pathologie<sup>242</sup>. Ces travaux ont conduit à isoler et séquencer le promoteur de ce gène, l'élément de contrôle qui fait qu'il n'est exprimé que dans ce type particulier de cellules. Ce promoteur a ensuite été accolé au gène TK, régulant son expression de manière identique. Différents travaux ont permis de prouver la fiabilité du promoteur, de vérifier qu'il faisait bien de l'état « lymphocytes T » des cellules transduites un préalable incontournable à l'expression du gène régulé<sup>243</sup>.

---

<sup>241</sup> Ce promoteur a fait l'objet de dépôts de brevet auprès de l'Office européen des brevets, de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle, ainsi que d'un « United States Patent ». Il est désigné par ces brevets comme « séquences régulatrices issues du gène CD4 et à expression spécifique dans les lymphocytes T matures. ». Conformément à la législation en vigueur sur le dépôt de brevets concernant des gènes, ce n'est pas une séquence qui est déposée en tant que telle, mais une séquence assortie d'une analyse de sa fonction, ici le ciblage de cellules spécifiques.

<sup>242</sup> Sur la manière dont ce marqueur s'est imposé, en France sous la pression notamment des organisations de malades, comme un témoin fiable de l'état d'un patient et de l'avancée de la pathologie dont il est atteint : Dodier N., Barbot J., (2000), "Le temps des tensions épistémiques : le développement des essais thérapeutiques dans le cadre du sida (1982-1996)", *Revue française de sociologie*, XLI(1) : 79-118.

<sup>243</sup> Salmon P., Giovane A., Wasyluk B. and Klatzmann D., (1993), "Characterization of the human CD4 gene promoter: Transcription from the CD4 gene core promoter is tissue-specific and is activated by Ets proteins", *Proc Natl Acad Sci USA*, 90 : 7739-7743 ; ainsi que Salmon P., Boyer O., Lorès P., Jami J. and Klatzmann D., (1996), "Characterization of an intronless CD4 minigene expressed in mature CD4 and CD8 T cells, but not expressed in immature thymocytes.", *Journal of Immunology*, 156 : 1873-1879.

La création de la lignée a donné lieu à un important travail de manipulation, dépassant quelque peu le cadre des expériences habituellement réalisées dans le laboratoire :

« On prend des ovocytes de souris fécondés depuis un jour seulement, les noyaux n'ont pas encore fusionné. Puis on insère de l'ADN (promoteur + gène TK) directement dans le noyau de la cellule grâce à un micro-pipette et à un microscope électronique. C'est une opération délicate, très précise. Les deux noyaux fusionnent ensuite et l'on obtient parfois - de manière très aléatoire, ça ne concerne qu'un souris née sur 10 - que la séquence ADN rajoutée s'insère quelque part, c'est-à-dire n'importe où. C'est une manipulation très lourde, qu'on ne réalise plus ici. On le faisait avant, mais aujourd'hui, ça se fait au laboratoire de micro-injection de la Pitié.

Il faut ensuite tester les différentes souris, vérifier si elles « marchent » ou pas. Deux principaux paramètres entraient ici en ligne de compte : le pourcentage de cellules exprimant TK (25, 50, 75 ou 100%). En plus, il y a aussi possibilité de diffusion incontrôlée du gène TK : les souris meurent après quelques jours de traitement au GCV, car TK s'est diffusé dans d'autres organes : des cellules autres que les lymphocytes sont tuées. »<sup>244</sup>

L'établissement de la lignée a aussi demandé un travail sur le gène TK lui-même car, dans sa version « complète » il rendait les souris mâles infertiles. Une version tronquée de ce gène ( $\Delta$ TK) a donc été mise au point au sein du labo<sup>245</sup>. La suppression d'une partie de la séquence du gène a permis de remédier aux problèmes de fertilité, sans altérer sa capacité à tuer les cellules en division mises en présence de ganciclovir.

La conjonction des travaux sur le promoteur CD4 humain (permettant de limiter l'expression du gène promu aux seuls lymphocytes) et sur le gène  $\Delta$ TK a donc permis l'établissement d'une lignée de souris

---

<sup>244</sup> Entretien avec Hervé Blanchard, hôpital Pitié-Salpêtrière, 04 avril 2001.

<sup>245</sup> Cohen J., Boyer O. et al., (1998), "Fertile homozygous transgenic mice expressing a functional truncated Herpes simplex thymidine kinase DeltaTK gene", Transgenic Research, 7 : 321-330.

transgéniques, porteuses au sein de leurs lymphocytes du gène suicide et qui vont, dans les travaux sur la GVHD, être utilisées en tant que donneurs. L'existence de cette lignée permet donc de s'affranchir du travail systématique de transduction (prélever des lymphocytes T sur une souris « classique », puis y insérer le gène TK au moyen d'un vecteur viral) préalablement aux expériences visant à tester le protocole anti-GVHD. L'existence de la lignée permet donc aux chercheurs de disposer facilement des lymphocytes porteurs du gène TK. Elle leur permet de multiplier les expériences, en considérant comme un problème annexe, ou en tout cas n'influant pas directement sur ce qu'ils ont à tester, le fait de transduire le gène TK dans des lymphocytes.

A travers la création de cette lignée, ce sont différents travaux menés au sein du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires qui se trouvent incarnés dans les organismes de quelques souris. Les recherches conduites par différentes équipes ont permis de stabiliser plusieurs entités : le promoteur du gène CD4, le gène  $\Delta$ TK. Les souris manipulées par Hervé Blanchard et ses collègues exhibent désormais, de façon stable, d'une génération à l'autre, les caractéristiques entraînées par la présence de ces entités. Les expressions d'« organisme expérimental », d'« animal de laboratoire » prennent ici leur sens le plus fort. Quelques rongeurs recèlent dans leurs lymphocytes le résultat de plusieurs années de travaux. Le laboratoire a déposé des brevets à la fois sur le promoteur et le gène  $\Delta$ TK, s'assurant ainsi la propriété de ces entités. L'existence de la lignée, et les méthodes de sa création ont fait, cela a déjà été mentionné, l'objet d'une publication. Ce sont donc ici non seulement des brevets, des articles mais aussi un animal, un être vivant « inédit » qui incarnent quelques-unes des réussites des chercheurs du laboratoire.

Un dernier test reste néanmoins à effectuer afin de fonder la pertinence de l'utilisation de la lignée de souris « TK positives » dans

les travaux sur la GVHD. Il s'agit de montrer que les lymphocytes porteurs de TK restent aptes à provoquer la pathologie chez les souris greffées, que l'introduction du transgène n'a pas altéré leur capacité à s'attaquer à l'organisme du receveur. Dans le cadre de l'évaluation pré-clinique du protocole, la différence – la non survenue de la GVHD – doit en effet être provoquée par la conjonction de la présence du gène et de la prodrogue qui l'active, et non obtenue par défaut au moyen de lymphocytes déficients :

“Des résultats similaires (la mort des souris) ont été obtenus aussi bien en utilisant des souris recevant des lymphocytes T porteurs du gène TK ou  $\Delta$ TK que des souris recevant des lymphocytes non transgéniques. Cette observation prouve notamment que les lymphocytes exprimant TK ou  $\Delta$ TK sont tout à fait capables d'induire une GVHD mortelle en l'absence de GCV. »<sup>246</sup>

Sont donc mises à l'essai deux configurations : des souris traitées au moyen de lymphocytes porteurs de TK ou  $\Delta$ TK, mais qui ne recevront pas de GCV ; des souris greffées avec des lymphocytes « classiques » puis traitées au GCV. Dans les deux cas, le résultat est identique : les souris meurent de GVHD. Le gène TK seul n'empêche pas donc la GVHD, pas plus qu'une simple injection de GCV ne prévient la maladie. L'entité sur laquelle doit porter l'expérience – la conjonction TK-GCV est ainsi constituée à travers l'élimination successive de différentes hypothèses dont les conséquences pourraient être confondues avec celles du protocole. La « pureté », la qualité des résultats expérimentaux, s'établit dans la multiplication et la mise en relation des résultats d'expériences.

---

<sup>246</sup> « Similar results (la mort de souris) were obtained using either PBS-treated mice receiving EpTK or Ep $\Delta$ TK peripheral T cells or GCV-treated mice receiving FVB nontransgenic peripheral T cells. Notably, this observation also indicates that that TK and  $\Delta$ TK-expressing cells in the absence of GCV are fully competent to induce a lethal GVHD », Cohen J., Boyer O. et al., (1999), *op. cit.*

Jusqu'ici, chacune des entités biologiques mobilisées dans ce modèle joue son rôle. La maladie se déclenche bien lorsque tous les éléments de la stratégie censée la contrer ne sont pas en place. La situation est conforme à la manière dont elle survient chez les patients concernés. Dans ces conditions, et dans ces conditions seulement, empêcher la GVHD chez les souris au moyen de la conjonction lymphocytes TK + GCV revient bien à établir la preuve de principe du fonctionnement de la stratégie.

La preuve de principe est finalement établie en comparant le sort de deux groupes de souris. Tous deux irradiés, tous deux injectés au moyen de cellules souches hématopoïétiques (équivalent de la greffe de moelle) et de lymphocytes T génétiquement modifiés.

Le graphique ci-dessous est extrait d'une présentation donnée par Hervé Blanchard dans le cadre d'un séminaire du laboratoire<sup>247</sup>.

---

<sup>247</sup> Notes et matériaux du 21 avril 2001, hôpital Pitié-Sapêtrière, Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des pathologies Immunitaires, réunion « Thérapie génique ».

## Modèle expérimental de GVH utilisant les LyT-TK

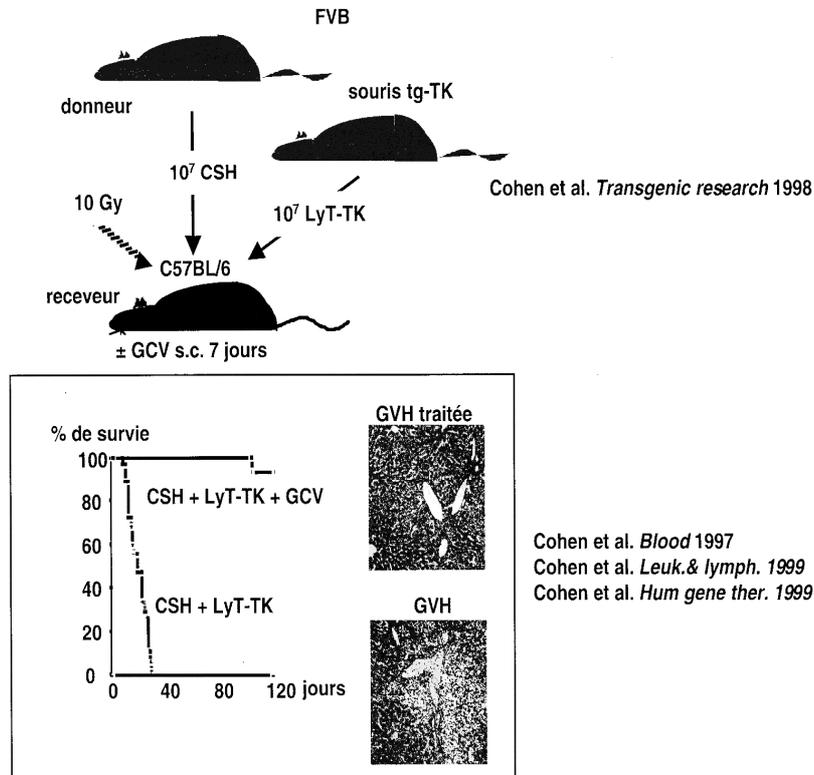


Fig. 16 : Modèle expérimental de GVH utilisant les lymphocytes T « TK positifs ».

Le premier groupe est traité au GCV, le second ne l'est pas. Comme l'indique le graphique ci-dessus, la différence créée en terme de survie des animaux est nette. 80 jours après le début de l'expérience, toutes les souris traitées sont vivantes, tandis que l'ensemble de celles qui ne l'ont pas été sont mortes. Les chercheurs sont parvenus, sur la base d'un système expérimental approprié, à créer une différence nette et reproductible, à en décrire les principaux mécanismes. La preuve a été amenée que la thérapie génique fondée sur le recours au gène suicide TK est susceptible, chez la souris, d'empêcher le développement de la GVHD, et une telle conclusion constitue non seulement matière à publication, mais aussi un élément central dans la perspective de réaliser, à terme, un essai clinique sur la base de ce protocole.

## **Quelques éléments d'ethnographie : qu'est ce qu'un animal de laboratoire ?**

L'animalerie du second étage est l'un des points clés du laboratoire. C'est ici que sont stockés les animaux utilisés dans la majorité des expériences en cours. Ici aussi ont lieu la plupart des manipulations les concernant. Deux techniciens sont en charge de l'entretien de la pièce et de la prise en charge des animaux au quotidien : nourriture, nettoyage des cages... Le lieu est fréquenté, nombreux sont les chercheurs qui ont besoin de s'y trouver pour procéder à leurs expériences, au point qu'il faut s'inscrire, réserver un créneau horaire pour son utilisation. Cette animalerie est un P2<sup>248</sup> : second niveau sur l'échelle de confinement biologique, qui en comporte quatre. L'entrée dans les lieux est soumise à un protocole rigoureux.

L'expérience d'aujourd'hui porte sur les capacités immunitaires d'un groupe de souris. Elle s'insère dans la série de travaux sur la GVHD et son traitement par thérapie génique : il s'agit de vérifier que des souris qui ont vu leur système immunitaire reconstitué par la greffe et les lymphocytes génétiquement modifiés disposent d'une immunité fonctionnelle. Afin de s'assurer de cela, Monique et Lisa vont leur greffer un morceau de peau en provenance d'autres animaux. Si les cobayes parviennent à le rejeter, preuve aura été faite du bon fonctionnement de leurs défenses immunitaires.

Une quinzaine de souris sont concernées par l'expérience. Monique a apporté dans l'animalerie les outils et produits nécessaires à la greffe. Après avoir retiré des étagères les cages contenant les animaux prévus, elle s'empare d'une petite seringue, et injecte dans le ventre d'une première souris le liquide contenu. « C'est du tribromoéthanol, de l'alcool quoi ... Les souris tombent en coma éthylique. Il faut quand même faire attention à bien doser l'anesthésiant : bien

---

<sup>248</sup> Ce sigle réfère à la classification mise en place par la commission de génie génétique : Commission de génie génétique, (2000), Principes de classement et guide officiels de la commission de génie génétique, Avril.

endormir la souris, mais ne pas la tuer ». Monique pose la seringue, puis se munit d'une minuscule pincette, à l'aide de laquelle elle sort la langue de l'animal. « Afin d'éviter qu'elle ne s'étouffe » me précise-t-elle. Elle attrape un petit flacon en plastique muni d'un embout spécial, puis dépose une goutte de liquide dans la bouche demeurée ouverte de la souris : « du dropam, un stimulant respiratoire. Avec ça la souris conserve une bonne respiration, ample et régulière. Ca lui évite le stress respiratoire du à l'anesthésie. ».

Couchée sur le flanc, l'animal dort maintenant sur la paille. Monique lui pince la patte, « la partie la plus sensible » ; il ne réagit pas, il est bel et bien endormi. La greffe peut commencer. Monique pulvérise, au moyen d'un spray, un peu d'alcool désinfectant sur le dos de la souris, entre ses deux pattes antérieures. Puis s'empare d'un ciseau, soulève la peau à cet endroit, et en découpe un carré d'environ un centimètre de côté. « Les petites greffes prennent souvent assez mal, c'est pour ça qu'on découpe un bon morceau de peau. ». Elle applique ensuite sur la chair nue un autre morceau de peau, issu d'une lignée d'animaux différents, qu'elle avait préalablement préparé, puis s'emploie à le coudre au moyen d'une petite aiguille aimantée, qu'elle manipule à l'aide d'une pince. « C'est du matériel chirurgical, le fil tombe une fois que la greffe a pris. Mais attention, il faut faire ça proprement, si la peau greffée est boudinée, elle ne va jamais prendre. » Un nœud spécial, puis quelques gouttes de bétadine appliquées au moyen d'un papier absorbant, afin de stériliser la plaie, viennent conclure la manipulation. « Reste plus qu'à espérer qu'elle se réveille maintenant... ». Monique réunit les déchets de la manipulation puis les jette dans une poubelle spécifiquement destinée à cette usage. Ils seront incinérés.

Après un bref séjour sous une lampe, destiné à la réchauffer, la souris est placée dans une cage à part : « On ne la laisse pas endormie au milieu des autres, sinon elle va se faire dévorer. Les souris ont une sérieuse tendance au cannibalisme. A la bagarre aussi... On est souvent obligé d'isoler les mâles. »

Pendant la manipulation, mon œil s'est arrêté sur un curieux schéma qui orne le mur au-dessus de la paillasse. Une souris y est dessinée, des numéros sont inscrits à côté de chacun de ses doigts. 1, 2, 3, ... mais aussi 10, 100, 1000 : un code, manifestement... J'interroge Monique à propos de ce curieux document : « Normalement, pour numéroter les souris, on leur coupe les doigts. C'est un peu barbare, mais c'est la seule solution fiable. Elles perdent toutes les autres marques ... Parfois, à la place, on leur perce les oreilles, mais comme elles arrêtent pas de se battre, elles se les déchirent... ».

Jamais au cours de mon séjour dans le laboratoire je n'ai assisté à une telle séance de marquage. Jamais non plus je n'ai entre-aperçu de souris porteuses de telles marques. L'équipe semble rechigner face à la cruauté du système... Numérotations supplémentaires et temporaires des cages, marquage des animaux à l'aide de marqueurs de différentes couleurs : chacun semble y aller de sa petite astuce pour éviter d'avoir recours à la mutilation des souris. Pas de cruautés inutiles donc : le sujet n'est pas vraiment proposé à plaisanteries d'ailleurs, ou en tout cas pas en ma présence.

Pourtant, le destin tragique de ces animaux n'est ignoré de personne. Conçu comme faisant partie de la logique des choses, il est évoqué sans réticence apparente : « Bien peu de souris sortent vivantes de cette animalerie... Pour la plupart, elles meurent ou sont sacrifiées. Il arrive qu'on en fasse parvenir aux équipes d'autres laboratoires. Mais ce sont très rarement des souris en provenance de cette animalerie-ci. Plutôt des animaux de l'ANAC (l'animalerie générale de l'hôpital Pitié-Salpêtrière) : c'est là que sont conservées les lignées transgéniques. Ils offrent beaucoup plus de garanties sanitaires qu'ici. Ils sont certifiés : tout est contrôlé là-bas, contrôle bactériologique et sanitaire. Comme eux, on envoie régulièrement des souris au CDTR d'Orléans, qui vérifie qu'elles ne sont pas porteuses de pathogènes. Il y a quelques mois, il y a eu un problème dans l'animalerie du rez-de-

chaussée. Une épidémie d'hépatite. On a été obligé de sacrifier tous les animaux. Certaines lignées ont été perdues à cette occasion. ».

Désignant l'une des cages, « Donc maintenant on a des « souris sentinelles », elles sont très fragiles, elles attrapent tout ce qui passe. Si elles meurent, c'est très mauvais signe. Ce sont les seules souris que l'on conserve longtemps ici... C'est donc celles-là qu'on envoie pour contrôle à Orléans. C'était un peu le problème jusque-là : la plupart des animaux ne restent pas ici, donc ce n'est pas intéressant pour les contrôles. Et ceux qui restent, c'est dans le cadre d'expériences bien précises, on ne peut donc pas les envoyer à Orléans. D'où le recours aux souris sentinelles... »<sup>249</sup>.

Pour conclure ce bref encadré, je me contenterais de renvoyer aux travaux de Donna Haraway sur l'« *oncomouse* »<sup>250</sup> -cette souris créée afin de développer, de façon « naturelle » et en un laps de temps record, un cancer - et de citer ce passage issu d'un ouvrage de Ph. Pignarre<sup>251</sup> :

« Voilà pourquoi l'animal de laboratoire est un être très étrange : les générations de rats et de souris élevés et destinés à être sujets d'expérimentations puis sacrifiés ont comme caractéristique principale d'être des *hybrides*, de véritables créations humaines. C'est ce qui permet aux animaux de laboratoire d'occuper également une place hybride dans le processus d'invention. Les chercheurs n'ont rien besoin d'apprendre de singulier sur les rats *en tant que vivant en société de rats* ou sur les souris *en tant que souris vivant en société de souris*. C'est d'abord au sens où les humains et les rats ont quelque part une histoire commune, sont le résultat de l'évolution biologique qui a croisé des éléments communs, qu'ils intéressent les chercheurs. Mais c'est surtout parce que l'univers et la biologie des rats et des souris peuvent justement être perturbés de manière calculée par l'intrusion

---

<sup>249</sup> Notes du 06 avril 2001, hôpital Pitié-Sapêtrière, Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des pathologies Immunitaires.

<sup>250</sup> Haraway D.J., (1997), *op. cit.*

<sup>251</sup> Pignarre Ph., (1997), *op. cit.*

des humain. Les pharmacologues travaillent à l'opposé des éthologues qui fuient les hybrides comme un artefact les empêchant de produire des résultats de manière rigoureuse, même s'ils savent qu'ils ne peuvent jamais complètement éliminer ce risque. »

### **3.3.3 - Stabilisation du système expérimental et ouverture.**

Dans le cadre des recherches menées autour du protocole de thérapie génique de la GVHD par gène-suicide, l'établissement de la « preuve de principe » constitue la première étape. Le modèle expérimental mis en place dans cet objectif implique un recours important à l'expérimentation animale. Plusieurs lignées d'animaux ont été mobilisées pour reproduire les principales interactions biologiques à l'origine de la GVHD. Il a fallu créer une nouvelle lignée de souris. Il a fallu procéder à de nombreuses expériences pour garantir la représentativité du modèle. La création de ce modèle a représenté pour le laboratoire un investissement important, et il se trouve désormais doté des « outils » nécessaires à la poursuite de ces travaux. Désormais, l'équipe dispose d'une plate-forme expérimentale stable, d'un modèle pertinent auquel elle va pouvoir recourir dans la perspective de réaliser des essais cliniques. L'établissement d'une lignée, la publication d'articles portant sur le modèle et ses performances constituent donc un moyen de stabiliser, d'incarner les travaux, les résultats des recherches conduites. Trois lignées de souris, et un protocole expérimental permettant de reproduire les principales interactions à l'origine de la GVHD : les chercheurs du laboratoire de la Pitié-Salpêtrière sont parvenus à résumer, à incarner plusieurs pans de leur recherche dans une entité hybride, un savant mélange de corps, de gènes et de savoirs. Cette entité est, qui plus est, reproductible, transportable et éventuellement commercialisable : des souris « TK-positives » sont disponibles pour les laboratoires qui en font la demande. Elle est propriété du laboratoire : le promoteur, le gène  $\Delta$ TK ont été brevetés. La création de ce modèle expérimental

représente donc un aboutissement en soi : la « matérialisation »<sup>252</sup>, la stabilisation temporaire et incarnée de recherches qui n'existaient jusqu'alors que sous des formes moins concrètes : la séquence d'un promoteur, celle d'un gène, des articles sur les mécanismes de la GVHD.

En même temps, le modèle expérimental de GVHD constitue une ouverture, une plate-forme d'expérimentation qui va permettre de mettre à l'épreuve les caractéristiques du protocole de thérapie génique en vue d'essais cliniques. Une « version » de la pathologie et de son traitement est désormais aisément disponible, et éventuellement susceptible d'être « mise en boîte noire ». En parvenant à une telle stabilisation, fut-elle temporaire, les chercheurs se dotent des moyens d'engager une nouvelle chaîne expérimentale, de mettre à l'épreuve d'autres agencements, de tester les caractéristiques de nouvelles entités. Ce processus ne sera toutefois pas sans conséquence sur le modèle lui-même : sa portée, sa pertinence, ses éventuelles limites vont faire l'objet de controverses.

### **3.3.4 - La définition d'un protocole clinique comme mise à l'épreuve du modèle expérimental**

Ainsi l'équipe du laboratoire de thérapie génique dispose-t-elle désormais d'un modèle expérimental fiable de son protocole anti-GVHD. La preuve de principe de l'efficacité de la stratégie thérapeutique sous-jacente a été apportée chez l'animal. Il est désormais temps d'envisager la réalisation d'un ou plusieurs essais cliniques. Durant la période de mon enquête, plusieurs projets d'essais cliniques étaient à l'étude dans le laboratoire. Je me concentrerai ici sur l'un de ces projets, qui a abouti à la définition du protocole ILDTK1.

---

<sup>252</sup> Le terme est ici entre guillemets car utilisé faute de mieux : il apparaît en effet ambigu de désigner un être vivant comme une forme de matérialisation.

Quelques-unes des données utilisées ici sont issues du dossier concernant l'essai clinique ILD-TK1, tel que présenté par l'équipe d'investigateurs au comité en charge de la recherche de l'hôpital Pitié-Salpêtrière (l'un des financeurs du protocole). Le protocole ILD-TK1 porte sur une population de patients « à risque », particulièrement exposés à la survenue d'une GVHD. Les investigateurs souhaitent prévenir l'apparition de la pathologie, empêcher son apparition, et non pas la traiter une fois survenue.

Lorsqu'un patient atteint d'une hémopathie maligne (maladie du sang impliquant des cellules tumorales : leucémie ou myelodysplasie par exemple), le traitement habituellement préconisé consiste en une irradiation, qui va détruire les cellules tumorales, suivie d'une greffe de moelle. Les cellules ainsi greffées vont reconstituer le système immunitaire du patient.

En cas de rechute leucémique, on injecte au patient des lymphocytes T du donneur. Ces derniers peuvent à eux seuls entraîner une nouvelle rémission de la maladie et faciliter la prise de la greffe. Toutefois, ces lymphocytes T sont aussi susceptibles de déclencher une GVHD (ou maladie du greffon contre l'hôte) : ne reconnaissant pas l'organisme au sein duquel ils se trouvent comme faisant partie du « soi », ils s'attaquent à l'ensemble des constituants de l'organisme du patient.

Les investigateurs distinguent trois types d'effets provoqués par l'injection de lymphocytes T à un patient venant de subir une greffe de moelle osseuse. Le premier est activement recherché, et désigné par le terme GVL : Graft Versus Leukemia. Il consiste en l'élimination par les lymphocytes des cellules leucémiques résistantes à l'irradiation, les responsables de la rechute. Le second est l'effet GVI (Graft Versus Infection) : ici, les lymphocytes T préviennent une éventuelle infection virale, et favorisent la prise de greffe. Le dernier effet consiste en la GVHD.

La « prise » sur laquelle se fonde le protocole TK-GCV peut être définie comme la conjonction du constat d'un différentiel de vitesse de division :

« Le principe est que les lymphocytes T responsables de la GVHD vont commencer à se diviser suite à leur activation par les antigènes de l'hôte, et proliférer à une vitesse différente que les lymphocytes T responsables des effets bénéfiques GVL et GVI et de l'aide à la prise de la greffe. »<sup>253</sup>

et de la capacité du système HSV-TK/GCV à induire de manière sélective l'apoptose<sup>254</sup> des cellules sur la base de ce différentiel.

L'utilisation de cette prise a finalement permis de redéfinir les modalités de traitement de la GVHD, en rendant possible de distinguer entre effets bénéfiques et délétères de l'ILD, en écartant le spectre de la GVHD pour des patients déjà en situation délicate, dont un clinicien affirmait qu'il « n'aurait pas de mal à les recruter, vu que les hôpitaux ne savaient pas quoi faire d'eux ».

La réunion porte sur les essais cliniques que l'équipe souhaite mener sur des patients atteints de GVHD. Au centre de la discussion se trouve la temporalité du traitement au GCV qui viendra déclencher les effets du protocole de thérapie génique. L'objectif est de prévenir la GVHD, tout en conservant l'effet antileucémique maximal.

Trois options sont discutées, qui ont été testées sur le modèle animal précédemment décrit : le traitement par GCV le jour-même de la greffe, un traitement étalé sur 6 jours (traitement « standard »), ou

---

<sup>253</sup> « The rationale is that the T cells responsible for GVHD will commence cell division following activation by host alloantigens and may proliferate with different kinetics that T cells responsible for beneficial GVL, GVI and engraftment-supporting effects » Cohen J., O. Boyer, et al., (1999), *op. cit.*

<sup>254</sup> C'est-à-dire la mort programmée des cellules. Pour une description de ce phénomène, et de la manière dont il conduit à reconsidérer certains comportements des cellules, voir Ameisen J. C., (2003), La sculpture du vivant : le suicide cellulaire ou la mort créatrice, Paris, Seuil.

alors un traitement décalé dans le temps, administré 6 jours après la greffe. C'est cette dernière option qui s'est avérée la plus efficace chez les souris (taux de survie maximal). Mais quelques points demeurent sujets à controverse : on a injecté aux souris utilisées dans l'expérience des cellules tumorales en quantité en vue de simuler la rechute leucémique dont souffrent les patients que l'on souhaite inclure dans l'essai. Certains des chercheurs s'inquiètent du réalisme de cette option :

« Hervé Blanchard : Et il faut se rappeler que chez les patients, la tumeur a été irradiée. Chez la souris, c'est très compliqué de refaire ça. On pourrait par exemple essayer de tuer un pourcentage fixé par avance de cellules tumorales, mais c'est beaucoup trop compliqué, l'investissement est beaucoup trop important. Donc chez la souris, on reste avec nos tumeurs pour l'instant.

On avait un très beau modèle, mais on l'a perdu à cause de la contamination dans l'animalerie. C'était un modèle très élégant que nous avait offert Slavin. Une dizaine de cellules tumorales suffisait à entraîner une leucémie. (...)

Aurélien Mercier : Une remarque quand même. Notre modèle, c'est une tumeur massive. En clinique, il y aura peu de cellules tumorales, juste celles qui n'auront pas été détruites par les radiations, c'est-à-dire notamment certaines cellules souches. Un modèle où quelques cellules tumorales suffisent à déclencher la leucémie serait plus proche des cas cliniques.

HB : oui, mais comme je l'ai déjà dit, la seule lignée qu'on avait, et qui correspondait à ça, elle a été plombée [contaminée].

AM : c'est pas possible de récupérer d'autres animaux ?

HB : Faudrait redemander à Slavin.

AM : Une autre possibilité, c'est de refaire des manipulations avec une autre tumeur. Parce que si un jour on fait un essai [clinique] sur ce protocole, on n'aura pas affaire à un type précis de tumeur. Ca vaut donc le coup d'essayer avec une autre tumeur. »<sup>255</sup>

Une variable a été ajoutée, le modèle a été affiné en multipliant les expériences. Les souris greffées sont désormais porteuses de tumeurs. Il s'agit de mettre en place, au sein du modèle expérimental, une

---

<sup>255</sup> Notes et matériaux du 21 avril 2001, hôpital Pitié-Sapêtrière, Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des pathologies Immunitaires, réunion « Thérapie génique ».

caractéristique cruciale des situations cliniques visées : les patients à qui l'on va injecter des lymphocytes ont vu leur leucémie rechuter. L'injection a pour but de contrer cette rechute, et la thérapie génique, qui vise à bloquer la GVHD associée à ce traitement, ne doit pas interférer avec cet effet anti-tumoral.

Une différence est pointée par certains des chercheurs réunis autour de la table. Ils remettent en question la pertinence des données présentées. Les souris sont atteintes de formes de cancer qui n'ont que peu à voir avec celles dont vont souffrir les patients. Et le laboratoire ne dispose plus des animaux au comportement le plus proche de ces patients.

La solution proposée est le recours à une autre *version*, une autre lignée de tumeurs. Pas nécessairement beaucoup plus proche de la situation de patients leucémiques, comme pourrait l'être le modèle de Slavin : simplement différente. On ne connaît pas tout de la manière dont le type de tumeurs joue sur les données présentées. Et ce questionnement n'est pas au centre des investigations menées. Une seconde série d'expériences permettrait néanmoins d'établir le point suivant : les effets suscités par le protocole ne sont pas liés à une lignée tumorale précise. Il s'agit de montrer que la thérapeutique proposée est capable de composer avec la diversité des situations pathologiques qui vont être rencontrées au moment des essais cliniques. C'est un traitement « générique » qui est recherché : il s'agit de réduire le risque que le protocole envisagé ne fonctionne que sur un type donné de cellules tumorales.

La réunion continue. La discussion porte maintenant directement sur la capacité des données présentées (décalage dans le temps du traitement au GCV) à être extrapolée à des cas cliniques.

« Thierry Laurannier : Dans le cadre d'un essai clinique, comment on reprend ces *data* ?

Jean Justin : on pourrait décaler le traitement, ça augmente l'effet GVL, même si on ignore les mécanismes intimes. En plus, ça va avec les données de J. qui montrent que décaler le traitement, ça augmente aussi la reconstitution immunitaire. Moi, je crois que ce qu'il faut faire, c'est attendre quelques jours, puis traiter préventivement. C'est un type de traitement inédit en plus. Parce que Tiberghien et Bordignon, ils traitent lors de l'apparition des signes de la maladie, c'est une méthode curative, pas préventive.

ThL : il faudrait alors distinguer un traitement pour les cas à haut risque de GVHD, et un pour les cas à faible risque. Et puis, c'est de toute façon mieux de travailler sur du préventif, parce que constater une GVHD chez un patient, c'est difficile à faire de manière systématique.

Sophie Lebras : Oui, mais décaler le traitement de quelques jours, ça fait combien de temps chez un homme ? Est-ce qu'on peut vraiment se baser sur ces *data*, c'est-à-dire comparer la cinétique des lymphocytes T chez l'homme et la souris ?

JJ : On ne sait pas, il n'y a eu que du curatif fait chez l'homme pour le moment.

SL : un homme, ça meurt en combien de temps d'une GVHD ?

Hervé Blanchard : Je crois que c'est pas la bonne manière d'aborder ces *data*. Nous, on fixe des modèles et on travaille dessus. Sur les souris, ça peut sembler toujours pareil, alors que c'est très varié dans les faits. Il ne faut pas se précipiter sur cette question.

SL : on peut quand même essayer d'évaluer le temps d'activation des lymphocytes T. Et peut-être traiter au GCV au bout de 8 à 10 jours chez l'homme.

AM : c'est l'essai clinique qui va répondre à ça.

HB : effectivement. C'est d'ailleurs exactement ce qu'avait répondu David [Klatzmann] sur cette question. »<sup>256</sup>

La comparaison humain / animal est explicitement au centre de l'interrogation : comment les deux espèces se comportent-elles face à la GVHD ? à quelle vitesse leurs lymphocytes T respectifs sont-ils capables de déclencher la maladie ? Les données manquent : le protocole est novateur, aucun traitement préventif de la maladie n'a encore été réalisé sur des patients humains. Et le modèle animal semble à la fois trop distant et trop homogène pour rendre compte de ce point. Seuls les humains, les patients pourront témoigner : la

---

<sup>256</sup> Notes et matériaux du 21 avril 2001, hôpital Pitié-Sapêtrière, Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des pathologies Immunitaires, réunion « Thérapie génique ».

controverse autour du modèle animal, de ses caractéristiques contribue donc à la définition d'une frontière inter-spécifique, à la différenciation de ce qui peut être montré chez l'animal et ce qui doit être testé chez l'homme. L'essai clinique envisagé n'est pas seulement thérapeutique : il est aussi le lieu où pourront être résolues quelques-unes des interrogations au sujet desquelles les modèles animaux expérimentaux ne semblent pas en mesure de répondre.

### 3.4 - Conclusion du chapitre :

Au terme de ce chapitre, il convient de revenir sur quelques-unes des caractéristiques des modèles animaux que l'enquête a permis de mettre en évidence. Tout d'abord ils ne constituent pas des reproductions, des « modèles-réduits » des phénomènes à propos desquels ils entendent renseigner les chercheurs. Ils se caractérisent plutôt par leur capacité à servir de support à la production d'inscriptions, concernant un phénomène, une variable. Ces inscriptions seront ensuite mobilisées dans le cadre d'une démonstration. Comme le souligne H.J. Rheinberger<sup>257</sup>, cette capacité repose sur deux éléments : le premier, pratique, porte sur le fait qu'il s'agit d'entités aisément manipulables dans le laboratoire, susceptibles de donner lieu à de multiples expériences<sup>258</sup>. Le second élément concerne le fait qu'un modèle doit pouvoir permettre de poser des questions claires, c'est-à-dire d'isoler sur la base des expériences conçues, des variables, des entités et la manière dont elles influent dans le déroulement des phénomènes. Il faut que le modèle se prête à la mise en œuvre d'une démonstration. Selon les termes d'Isabelle Stengers, il doit être en

---

<sup>257</sup> « The language games of scientific practice suggests that 'model' things are substances, reactions, systems, or organisms particularly well suited for the production of inscriptions. The power of these 'material generalities' resides in their ability to be disseminated through the network of an experimental culture. More precisely, they constitute such networks through their spreading. Models are, to use laboratory language again, 'ideal' objects of research in two respects : First, they are particularly well suited for experimental manipulation. This is the practical meaning of 'ideal'. Second, they are 'idealized' objects in the sense that they become, to a certain extent and in some respects, standardized, reduced, purified, isolated, shortened, and mono-functionalized entities that can be transported and subjected to local modifications. Models embody questions "accessible to laboratory experimentation" », Rheinberger H.J., (1997), *op. cit.*

<sup>258</sup> Ainsi, comme je l'ai souligné, le recours aux primates dans l'expérimentation en thérapie génique est un fait rare. Elle ne se justifie que dans le cas de problématiques cruciales (la dangerosité éventuelle de certains vecteurs) à propos desquelles la proximité en termes physiologiques et génétiques entre humains et primates apparaît comme un élément crucial de la validité de l'expérience.

mesure de « raconter »<sup>259</sup> quelque chose à propose de ce qu'il entend modéliser. Cette mise en équivalence entre les modèles mobilisés dans la phase pré-clinique et les essais cliniques envisagés participe d'un phénomène d' « entre-capture »<sup>260</sup>, c'est-à-dire d'un processus de double constitution d'identité. Le modèle se construit en vertu des caractéristiques de situations pathologiques et cliniques anticipées, et l'essai clinique se fabrique « aux limites » du modèle, c'est-à-dire en tentant d'interroger ce à quoi le modèle, mobilisé dans des études pré-cliniques, n'est pas parvenu à répondre.

Quant au fonctionnement du laboratoire, la création d'un modèle animal expérimental procède d'une forme de stabilisation, d'incarnation des travaux menés, des résultats obtenus. Il constitue un « output » à part entière de la recherche, susceptible de circuler sous forme de publications ou de cession (à titre gratuit ou moyennant rémunération) d'animaux modifiés. Dans le cadre de ce laboratoire, où se croisent différents types de préoccupations, d'axes de recherche, un tel modèle animal constitue un élément fondamental dans la coordination des différentes équipes : depuis les cliniciens, les généticiens jusqu'aux vectorologues et aux biologistes moléculaires, tout le monde a son mot à dire sur ce modèle. Objet-frontière<sup>261</sup>, il donne matière à évaluation, à prise de position à l'ensemble des disciplines et des types de recherches conduites dans le laboratoire. Mais il ne peut être défini seulement en terme de coordination des

---

<sup>259</sup> « Le modèle ne se définit plus par contraste avec une théorie. Le modèle ne se définit plus par ses simplifications, ou par des hypothèses *ad hoc*. Il ne correspond plus à une pratique dont l'enjeu est de « prouver » - puisque la validité d'une telle preuve ne vaudra de toute façon que pour « tel cas ». Un modèle, en désignant ses réquisits, fait un pari et prend un risque : ce qu'il requiert de la réalité est nécessaire et suffisant pour « raconter » ce qu'il ambitionne de mettre en scène. ». Stengers I., (1997), *op. cit.*

<sup>260</sup> Stengers I., (1997), Cosmopolitiques. Tome 1 : La guerre des sciences, Paris, La Découverte / Les empêcheurs de penser en rond.

<sup>261</sup> Star S. L. et Griesemer J., (1989), "Institutional Ecology, "Translations", and Boundary Objects : Amateurs and Professionals in Berkeley's Museum of Vertebrate Zoology, 1907-1939", Social Studies of Science, vol. 19 : 387-420.

acteurs présents : du fait de sa capacité à démontrer, du fait de sa récalcitrance, il est susceptible d'obliger les acteurs, et de les conduire à reformuler les questions et les propositions qui fondent leurs travaux.

## Conclusion partie A :

Dans le tome 6 de Cosmopolitiques, Isabelle Stengers oppose la biologie moléculaire et ses praticiens - coupables à ses yeux de réductionnisme<sup>262</sup> - au « créateur d'artefacts techniques »<sup>263</sup>. Par artefacts, elle entend ces « êtres qui, s'ils réussissent à exister, auront surmonté des épreuves qui renvoient non aux exigences des collègues, mais à la possibilité d'une performance fiable, dotée de signification pour un collectif essentiellement hétérogène et par rapport à des contraintes essentiellement disparates. ». Il semble possible, au terme de la première partie de cette thèse, d'affirmer que les praticiens des thérapies géniques appartiennent résolument à la seconde catégorie.

Il ne va pas de leurs travaux, des expériences et des protocoles qu'ils mettent en place comme de développements logiques, éventuellement prévisibles d'un arsenal théorique. La mise en œuvre de thérapies géniques, à travers les mesures, les modèles qui les fondent, participe de la construction de stratégies thérapeutiques complexes, soumises à des contraintes et des enjeux hétérogènes<sup>264</sup>. Elle suppose la prise en compte de nombreuses entités, depuis les gènes, les vecteurs qui fondent les protocoles jusqu'aux éléments pathologiques et cliniques qui vont permettre de justifier de la pertinence de ces protocoles.

C'est là très certainement l'une des principales spécificités de ces thérapeutiques expérimentales : elles impliquent de mobiliser

---

<sup>262</sup> Ce qui les conduit à absolutiser, selon les cas, différentes entités: la protéine pour Monod, le gène pour Dawkins, l'individu parfois. Voir, pour ces auteurs, Monod J., (1970), *op. cit.*, Dawkins R., (1996), Le gène égoïste, Paris, Odile Jacob ainsi que Dawkins R., (1982), The Extended Phenotype: The long reach of the gene, Oxford University Press: Oxford.

<sup>263</sup> Stengers I., (1997), *op. cit.*

<sup>264</sup> Ce point justifie à lui seul l'approche, inspirée de la « nouvelle anthropologie des sciences », qui a été mise en œuvre dans ces trois premiers chapitres : il ne s'agit pas de traiter des thérapies géniques comme de l'application à des « cas concrets » de savoirs, de théories développées par ailleurs, mais de décrire des processus de recherche, qui se caractérisent par des allers-retours incessants entre théorie et pratique, entre description, mesure, interprétation et fabrication de systèmes expérimentaux.

simultanément des éléments qui, dans le développement de formes plus classiques de médicaments, participent de problématiques disjointes. Les questions soulevées par le transfert de gènes, l'expression de ces derniers, les mécanismes moléculaires d'une pathologie, la manière dont ils sont liés avec l'état de santé d'un patient doivent être traités conjointement, avec pour horizon la mise en oeuvre de protocoles pertinents. Comme le suggère le premier chapitre de cette thèse, cette hétérogénéité des contraintes, des actants et des acteurs impliqués dans un protocole clinique conduit à la réalisation d'essais cliniques dont les enjeux semblent différer de ceux menés sur des entités thérapeutiques plus conventionnelles. C'est ce point que la seconde partie de cette thèse interroge plus spécifiquement, en se penchant sur les textes, les pratiques et les phénomènes sociaux qui participent de la constitution des thérapies géniques cliniques comme d'une forme particulière d'expérimentation thérapeutique sur l'homme.

**Partie B :**  
**Les thérapies géniques :**  
**territoires de la pratique clinique**

## Introduction : Qu'est ce qu'un essai clinique ?

Dans la première partie de cette thèse, je me suis interrogé sur le type d'expérimentations à l'oeuvre en thérapie génique. L'analyse a permis de déployer les éléments constitutifs d'une stratégie thérapeutique fondée sur un transfert de gènes. Elle a notamment souligné la multiplicité et l'hétérogénéité des phénomènes et des entités que les chercheurs doivent prendre en compte et soumettre à expérience.

Cette seconde partie traite de la mise en clinique des protocoles de thérapie génique. Elle vise, en lien avec la proliférations d'entités décrite dans la première partie, à analyser les spécificités de ces protocoles et des conditions de leur mise en œuvre. Dans cet objectif, l'analyse s'appuie parfois sur la référence aux formes standards, « consacrées » de l'essai clinique. Il me faut donc ici évoquer brièvement cette notion. Le terme d'essai clinique désigne en effet un type particulier de recherche thérapeutique sur l'homme, formalisé au cours du XXème siècle, et dont certaines des caractéristiques ont récemment été soumises à critique.

### **L'émergence de la forme « essai clinique ».**

La pratique de l'expérimentation sur l'homme constitue une donnée fondamentale, et particulièrement ancienne, de la médecine<sup>265</sup>. A l'opposé, le terme d'essai clinique désigne un ensemble de règles et pratiques qui sont apparues récemment, à la faveur notamment de lois rendant obligatoires l'évaluation préalable de la sécurité et de l'efficacité des médicaments commercialisés dans de nombreux pays.

Si l'on peut retrouver des comptes-rendus d'expérimentation de thérapeutiques conduites sur des êtres humains datant de l'antiquité grecque<sup>266</sup>, la naissance des essais cliniques est à dater, selon Harry

---

265 Isambert, F. A. (1987), « L'expérimentation sur l'homme comme pratique et comme représentation », *Actes de la recherche en sciences sociales*, 68: 15-30.

266 Voir Isambert, F. A. (1987), *op. cit.*. La pratique de l'expérimentation sur l'homme s'est maintenue jusqu'à des dates relativement récentes. Les chercheurs expérimentaient alors

Marks<sup>267</sup>, de la seconde moitié du XVIII<sup>e</sup> siècle. C'est à ce moment que sont réalisés les premiers essais contrôlés, c'est-à-dire visant à comparer l'effet de l'administration d'un produit thérapeutique avec les conséquences de son absence. Le médicament utilisé semble aujourd'hui des plus banals : il s'agit de citrons, distribués à certains marins de l'armée anglaise en vue de prévenir l'apparition du scorbut. Mais la méthode mise en place par Lindt, le médecin britannique en charge de l'essai, est loin de se généraliser rapidement. Il faut attendre les années 1930 pour que la pratique des essais cliniques ne se développe de façon conséquente.

Jusqu'à cette date, l'évaluation de la qualité d'un médicament est en effet laissée au seul marché : les fabricants de médicaments, déjà organisés en industrie pharmaceutique, sont autorisés, aux Etats Unis, à vendre tout type de produit, sans même devoir en dévoiler la composition. Si les médecins font office d'intermédiaires entre producteurs et consommateurs de médicaments, mettant leur expérience à disposition des patients afin de trier entre bons et mauvais produits, les charlatans sont aussi légions, marchands

---

soit sur eux-mêmes et leurs proches, soit, plus fréquemment, sur des pauvres, des marginaux, des exclus de toute sorte (fous, prisonniers, ...). L'une des dernières expérimentations de ce type – si l'on excepte les atrocités commises au nom de l'expérimentation médicale dans les camps nazis, dont la nature relève d'une toute autre problématique que celle développée ici – semble être celle qui s'est déroulée à Tuskegee, aux Etats-Unis, entre 1932 et 1972, dans le cadre d'une étude sur la syphilis. Alors que la pénicilline est largement disponible dès les années 1940, les médecins ont volontairement laissé la maladie se développer chez certains membres de la communauté noire locale, en vue d'étudier ses phases avancées. Cette affaire, qui a éclaté sur la scène publique aux Etats-Unis au début des années 1970, est notamment décrite dans : Jones J., (1993), Bad Blood: The Tuskegee Syphilis Experiment, New York, Free Press. Elle continue à peser dans une certaine mesure sur la manière dont la communauté noire américaine perçoit la pratique de l'expérimentation clinique : voir Freimuth, V., Quinn S. et al., (2001). "African Americans' Views on Research and the Tuskegee Syphilis Study." Social Science and Medicine, (52): 797-808.

<sup>267</sup> Marks, H. (1999), La médecine des preuves. Histoire et anthropologie des essais cliniques. Paris, Les empêcheurs de penser en rond, Institut Synthélabo.

ambulants qui n'hésitent pas à proposer des remèdes miracles. Marks décrit en détail la mobilisation, face à cette situation, de ceux, adeptes de la « médecine des preuves », qu'ils nomment les « réformateurs thérapeutiques » :

« les réformateurs thérapeutiques ont travaillé à un but commun : s'assurer que les pratiques thérapeutiques des médecins étaient gouvernés par la science et non par « les idoles du marché » ou les caprices de l'opinion clinique »<sup>268</sup>.

Ces « réformateurs thérapeutiques » se heurtent à des résistances, notamment de la part de certains médecins qui n'apprécient pas de voir remise en cause leur liberté de prescrire les médicaments qu'ils ont à disposition. Ces derniers jugent que leur pratique de la médecine, et elle seule, doit fonder l'évaluation des médicaments.

Néanmoins, les réformateurs thérapeutiques obtiennent, aux Etats-Unis, que l'évaluation de la sécurité d'un médicament soit le préalable obligatoire à sa commercialisation<sup>269</sup>. Ils œuvrent, parallèlement, pour faire de l'essai clinique le moyen privilégié de cette évaluation. Pour eux, il ne suffit pas que la qualité d'une thérapeutique soit garantie par les opinions des spécialistes et des praticiens : il faut qu'elle ait fait l'objet d'une démonstration scientifiquement fondée.

---

<sup>268</sup> Marks, H. (1999), *op. cit.*

<sup>269</sup> Au terme du « Federal Food, Drug and Cosmetic Act » de 1938. Marks souligne la dimension utilitaire du calcul à la base de cette évaluation : « Pour déterminer l'innocuité d'un médicament, les responsables de la FDA allaient appliquer un calcul utilitaire : un médicament « sans danger » était celui dont l'usage proposé allait davantage bénéficier aux patients qu'ils ne les affecterait. ». Il ne s'agit donc pas de juger de l'inoffensivité en tant que telle d'une substance thérapeutique, mais bel et bien de la pertinence de sa prescription dans une situation donnée. Toujours selon Marks, ceci ouvre la voie à l'évaluation de la qualité des médicaments proposés : « Aux yeux des responsables de la FDA, de telles assertions exigeaient une évaluation du mérite thérapeutique. Même un médicament inerte, mais inefficace, autorisé sur le marché serait nocif, s'il empêchait le patient d'être traité avec un médicament plus efficace, bien que plus toxique. » Marks, H. (1999), *op. cit.*

Les « réformateurs thérapeutiques » sont finalement parvenus à leurs fins. L'essai clinique constitue aujourd'hui le mode central d'évaluation de la qualité des produits médicamenteux. Cette victoire, remportée principalement après la seconde guerre mondiale, s'est faite parallèlement au développement des agences nationales de santé – susceptibles d'encadrer des procédures à l'échelle du territoire d'une nation.

Il faut donc bien, au terme de ce premier argument distinguer essai clinique et expérimentation sur l'homme. L'expérimentation sur l'homme désigne toute forme d'expérience menée sur des sujets humains en vue de qualifier les propriétés, éventuellement thérapeutiques, d'une substance. L'essai clinique désigne un dispositif méthodologique, appuyé à une réglementation, qui vise à évaluer la sécurité et l'efficacité d'un médicament en vue de sa commercialisation<sup>270</sup>. Ce dispositif se développe dans le cadre de la prise en charge par l'Etat de la validation de la qualité des médicaments, que Nicolas Dodier a appelé la « modernité thérapeutique d'Etat »<sup>271</sup>.

### **L'essai clinique comme dispositif de production de la preuve : placebo et double aveugle**

---

<sup>270</sup> Isambert adopte une perspective critique à propos de cette distinction. Pour lui, la mise en scène par de nombreux auteurs (dont notamment Claude Bernard) des cruautés du passé participerait d'une tentative rhétorique de justifier les formes contemporaines de l'expérimentation : « La fixation affective sur les horreurs du passé rejoint l'appréciation rassurante d'une modernité humanisée conquise sur la barbarie d'antan ». Isambert F., (1987), *op. cit.*

<sup>271</sup> Dodier N., (2003), Leçons politiques de l'épidémie de sida, Paris, Editions de l'EHESS.

Les preuves (sécurité, efficacité) qu'est censé apporter l'essai clinique se fondent sur deux principales techniques, qui fondent sa scientificité : le double-aveugle et le recours au placebo<sup>272</sup>.

Le recours au placebo consiste à diviser en deux la cohorte des patients inclus dans l'essai. Une moitié des patients reçoit le médicament que l'on souhaite tester, et l'autre un placebo (ou éventuellement un médicament concurrent, et déjà bien connu, de celui testé). Cinquante pour cent des patients reçoivent donc, en lieu et en place du médicament, une substance inerte, sans propriétés thérapeutiques connues, conditionnée de façon identique au médicament.

La pratique du double-aveugle vient souvent compléter ce dispositif : ni le médecin qui délivre le produit, ni le patient qui le reçoit ne savent s'il s'agit du médicament ou du placebo. Aucun des deux ne sait si, à l'issue du tirage au sort qui préside au partage de la cohorte (la fameuse « randomisation »), le patient a été affecté au groupe « traité » ou au groupe « placebo ».

C'est le recours simultané au placebo et au double aveugle que l'on désigne habituellement comme essai clinique « Golden Standard ». L'objectif de ce dispositif est d'éliminer toute suggestion thérapeutique liée à la relation médecin – malade et au fait qu'un médicament – ou en tout cas quelque chose y ressemblant fortement –

---

<sup>272</sup> Je n'entrerais pas ici directement dans la problématique des essais « multicentriques », c'est-à-dire réalisés en un pluralité de lieux, par différentes équipes cliniques. L'objectif de ce procédé est de détacher les propriétés du médicament des caractéristiques du site où il est administré : conditions matérielles et humaines de prise en charge des patients, population de patients représentées... Le recours aux essais multicentriques, telle qu'aujourd'hui pratiqués, concerne surtout des protocoles menés sur de larges populations de patients, et constitue en premier lieu une forme de raffinement des l'impératif de « neutralité du mode d'administration » postulé par le recours à l'essai en double aveugle et contre placebo.

a effectivement été délivré<sup>273</sup>. En soumettant patients traités et patients « placebo » à la même procédure d'administration, il s'agit de neutraliser la variable que constitue le fait pour un médecin ou un soignant, pourvu d'autorité et éventuellement d'empathie, de délivrer un produit présenté comme thérapeutique à une personne éventuellement influençable.

Ce système expérimental vise donc à mettre à jour les effets du seul médicament, indépendamment du contexte de son emploi. Il s'appuie souvent, dans cet objectif, sur un traitement statistique des données, qui vise à mettre en évidence leur significativité. Les différents types de réponse au traitement sont catégorisés, les cas relevant de chacune des catégories sont sommés<sup>274</sup>. L'écart entre les réponses des patients traités et des patients « placebo » est l'indicateur qui va permettre de juger de l'efficacité du traitement. L'analyse statistique est ensuite mobilisée afin de déterminer la probabilité que le hasard ne soit à l'origine d'une telle distribution des réponses.

### **Limites et critiques du dispositif**

Les vertus et les limites des essais cliniques ont largement été commentées d'un point de vue éthique. Mais les sciences sociales et la philosophie se sont aussi emparés de la question d'un point de vue méthodologique, qu'il s'agisse de dénoncer une forme de science par trop pragmatique, centrée sur les effets plutôt que les causes<sup>275</sup>, ou - au contraire - de déplorer que les formes contemporaines d'essais cliniques laissent sous silence les éventuels aspects bénéfiques des « à-côtés » entourant l'administration d'une thérapeutique.

Ainsi, Isambert, tenant de la première position, considère que les essais font la part trop belle aux seuls effets. L'expérimentation

---

<sup>273</sup> Pignarre Ph., (1997), Qu'est-ce qu'un médicament ? La Découverte, Paris.

<sup>274</sup> Matthews J., (1995), Quantification and the quest for medical certainty. New York, Princeton University Press.

<sup>275</sup> Isambert F. A., (1987), *op. cit.*

médicale n'atteint pas, selon lui, les critères de scientificité qui sont ceux de sciences plus « dures » :

« (La) méthodologie se présente avec deux principes. L'un est l'analogie comme ressort de l'extension des applications d'un remède déjà connu, ou révélé par le hasard des circonstances. L'autre est la comparaison entre plusieurs remèdes, ou avec l'absence de remèdes, et ce, dans des conditions semblables. « Médecine expérimentale » donc ? Oui, si on restreint le sens du terme à son aspect pratique. Non, si on veut par là rattacher la médecine aux sciences expérimentales. Analogie des cas et des remèdes d'une part, similitude des conditions d'autre part, sont appréciées dans une logique strictement pragmatique, ne faisant pas appel aux ressorts cognitifs d'une expérimentation replacée dans le cadre d'une science hypothético-déductive (...) l'essai reste, dans la plus pure ligne de ses prédécesseurs, une recherche d'effets plus qu'une détermination des causes. ».<sup>276</sup>

Cette perspective semble relever d'une certaine idéalisation de ce en quoi constitue, dans les faits et en action, une science hypothético-déductive. Elle n'est pas sans contraster avec celle que propose Isabelle Stengers lorsqu'elle pointe, d'une toute autre manière, les limites des essais cliniques.

L'expérimentation - y compris l'expérimentation clinique - doit en effet pour elle participer d'une mise en risque. Non au sens où il s'agirait de faire courir aux patients des risques inconsidérés au sein de protocoles particulièrement aventureux, mais au sens où l'expérimentation doit laisser place à et prendre en compte ce qui « oblige », c'est à dire ce qui crée une différence. Or, dans le cadre des essais cliniques, l'effet placebo et les conditions d'administration de la thérapeutique créent effectivement des différences. Or, ce sont ces différences mêmes que les investigateurs s'évertuent à chasser, à faire disparaître en vue de garantir l'objectivité du protocole. Pour Stengers, il ne conviendrait pas tant, toujours dans un souci d'objectivité, d'essayer *a priori* de les éliminer que de tenter de les

---

<sup>276</sup> Isambert F. A, (1987), *op. cit.*

faire entrer dans le cadre de l'expérience, dans le cadre du défi qui consiste à créer une thérapeutique efficace<sup>277</sup>.

Ces deux analyses mettent en scène la dimension située, et contestable, de l'essai clinique en tant que dispositif de production de la preuve. Mais il ne s'agit pas là des critiques qui, dans la période récente –celles ou précisément où ont émergé les essais de thérapie génique – ont le plus contribué à faire évoluer la pratique des essais cliniques.

L'épidémie de SIDA a en effet donné lieu à des mobilisations et des remises en cause sans précédent autour de la pratique des essais cliniques. Pour la première fois, les modalités d'organisation des essais ne font pas l'objet d'affaires *a posteriori*, suite à la révélation de manquements ou d'abus, mais de critiques sur le vif, formulées par les patients eux-mêmes<sup>278</sup>.

Très tôt, les malades du SIDA, mobilisés en associations, considèrent en effet les médicaments expérimentaux, les modalités de leur prescription et de leur évaluation comme autant de thèmes à propos desquels ils sont partie prenante, et donc habilités à se prononcer. Leurs revendications portent notamment sur la mise en circulation des molécules thérapeutiques par les laboratoires pharmaceutiques et les conditions d'inclusion et de maintien des patients dans les essais. Ces revendications nouvelles vont de pair avec la constitution d'une expertise portant sur l'organisation des essais et les caractéristiques des différentes molécules testées<sup>279</sup>.

---

<sup>277</sup> Ce point est notamment développé dans : Stengers I., (1999), « Le médecin et le charlatan », in Médecins et sorciers, Les empêcheurs de penser en rond, Paris.

<sup>278</sup> Voir notamment Dodier N., (2003), *op. cit.*, Epstein S., (2001), La grande révolte des malades, Paris, Les empêcheurs de penser en rond ainsi que Rothman D., Edgar H., (1992), « Scientific Rigor and Medical Realities : Placebo Trials in Cancer and AIDS Research », in Fee E., Fox D (ed.), AIDS, the Making of a Chronic Disease. Los Angeles, University of California Press: 194-206.

<sup>279</sup> Epstein S., (2001), *op. cit.*

Au terme d'une controverse, parfois violente, avec les groupes pharmaceutiques et les autorités sanitaires, ces associations parviennent finalement à se hisser au rang d'interlocuteurs légitimes quant à l'organisation des protocoles, et à favoriser la diffusion de l'information concernant les molécules et les essais.

Au terme de cette brève évocation de quelques-unes des caractéristiques de l'essai clinique, trois points apparaissent à souligner plus particulièrement dans la perspective de l'argument que je souhaite développer à propos des essais de thérapie génique. Tout d'abord, la notion d'essai clinique est une qualification juridique. Elle désigne une manière légalement encadrée d'organiser l'expérimentation sur l'homme. Ensuite, l'essai clinique est un dispositif de production de la preuve, c'est-à-dire une méthodologie qui a pour but de produire des résultats scientifiquement fondés. Enfin, au moment même où sont réalisés les premiers essais cliniques de thérapie génique, la procédure « golden standard » fait l'objet, dans un certain nombre de cas, de violentes critiques.

**Chapitre 4 :**  
**Des « choses expérimentales » aux**  
**« Produits de Thérapie Génique » : une**  
**saisie par le droit**

## 4.1 -Introduction

Les thérapies géniques, en proposant de soigner au moyen de gènes, constituent une innovation majeure<sup>280</sup> dans le champ de la biomédecine<sup>281</sup>. Historiquement, la possibilité de telles thérapeutiques a commencé à être évoquée dans le courant des années 1950<sup>282</sup>. Jusqu'à la fin des années 1970, les connaissances et les techniques ne permettent toutefois pas d'envisager de façon concrète le procédé. Le « comment » des thérapies géniques reste mal défini.

De la fin des années 1950 au milieu des années 1970, rares sont les travaux visant explicitement au développement de cette technique. Le terme de « thérapie génique » lui-même n'est alors pas utilisé<sup>283</sup>. Les quelques chercheurs qui évoquent la possibilité d'une intervention sur la séquence génétique de cellules humaines utilisent plus volontiers celui d'« ingénierie génétique humaine »<sup>284</sup> (*genetic human engineering*). Ce terme désigne à la fois la possibilité de soigner des patients atteints de maladies génétiques au moyen d'un transfert de gène, et celle d'opérer des modifications génétiques (thérapeutiques ou bénéfiques) transmissibles de génération à génération au sein de populations humaines.

La perspective de telles manipulations n'est alors pas sans susciter peurs et résistances. Le flou autour des techniques susceptibles de

---

<sup>280</sup> Voir l'introduction de cette thèse.

<sup>281</sup> Pour un point sur l'origine de ce terme, et les allers-retours complexes entre pratiques et problématiques biologiques et médicales qu'il souligne et problématise, cf. Keating P., Cambrosio A., (2003), Biomedical Platforms: Realigning the Normal and the Pathological in Late Twentieth-century Medicine, Cambridge, MIT Press.

<sup>282</sup> Pour un historique des débuts des thérapies géniques, traité d'un point de vue journalistique, et avec une foule de détails et d'informations pertinentes, cf. Lyon J. and P. Gorner, (1996), Altered Fates. New York, Norton.

<sup>283</sup> Cf. sur ce point Martin P., (1998), « From Eugenics to Therapeutics : the Impact of Opposition on the Development of Gene Therapy in the USA ». The Social Management of Genetic Engineering. R. Wheale, R. V. Schomberg and P. Glasner, (Eds) Aldershot.

<sup>284</sup> Martin P., (1998), *op. cit.*

rendre réalisable la modification du patrimoine génétique humain se combine aux relents eugénistes de certaines propositions<sup>285</sup>. Ceci a pour résultat que l'idée d'une telle manipulation, fut-elle à but thérapeutique, ne rencontre au final qu'un faible soutien au sein de la communauté scientifique durant ces deux décennies.

Quelques trois décennies plus tard, en 2002, plus de 600 essais cliniques de thérapie génique ont été réalisés de par le monde. Le premier essai autorisé remonte à plus de dix ans<sup>286</sup>. Le terme de thérapie génique est très largement usité, tant par les spécialistes que par les différents média qui relaient les avancées et les échecs de la technique. Des travaux portant sur des pathologies variées sont réalisés dans de nombreux laboratoires, cela a été souligné dans le premier chapitre de ce travail. Et, malgré de nombreuses déconvenues en termes thérapeutiques, certaines thérapies géniques commencent à faire preuve d'efficacité<sup>287</sup>. Ainsi, malgré les hésitations de la recherche, malgré quelques imprudences et accidents, la pratique clinique des thérapies géniques ne fait plus aujourd'hui l'objet de controverses en tant que telle.

En un peu plus de deux décennies, les thérapies géniques sont donc entrées dans les mœurs, les laboratoires et, prudemment, dans certains services cliniques. Le recours à la manipulation du génome humain comme technique thérapeutique s'est imposé comme une piste de recherche à part entière, relayée par de nombreux chercheurs, des laboratoires importants, des institutions publiques et des firmes de biotechnologie. Ce développement s'est accompagné de la mise en

---

<sup>285</sup> Martin P., (1998), *op. cit.*

<sup>286</sup> L'article faisant état des résultats du premier essai clinique de thérapie génique (réalisé en 1990) a été publié en 1995 par un équipe du NIH dirigée par les professeurs Anderson, Blaese et Culver : Blaese M. R., Culver K. et al., (1995), "T Lymphocyte-Directed Gene Therapy for ADA-SCID : Initial Trial Results After 4 Years", Science, 270 : 475-480.

<sup>287</sup> Voir notamment l'éditorial publié dans la revue Human Gene Therapy par French Anderson : Anderson W. F., (2001), "Excitement in Gene Therapy", Human Gene Therapy, 12 : 1483-1484.

place, dans la majorité des pays industrialisés, d'un ensemble de lois et de règlements régissant l'accès à la clinique des protocoles de thérapie génique.

Ainsi, en France, la réalisation d'un protocole clinique de thérapie génique répond aux exigences fixées par le législateur aux termes de la loi du 28 mai 1996<sup>288</sup>. Cette loi définit les thérapies géniques à travers une nouvelle catégorie d'entités, hybride entre produits biologiques issus du corps humain, artefact technique et médicament : les « produits de thérapie génique et cellulaire », et soumet leur expérimentation chez l'être humain à un processus préalable d'autorisation. Toute expérimentation clinique impliquant le recours à un produit de thérapie génique doit ainsi affronter une procédure d'autorisation préalable complexe, à l'inverse d'essais portant sur des molécules ou des techniques thérapeutiques « classiques », qui ne sont soumis au crible de l'expertise qu'a posteriori, et en cas de problème sanitaire manifeste.

La naissance et la mise en place de la législation entourant la pratique clinique des thérapies géniques sont au centre de ce chapitre. Il s'agit d'interroger la manière dont les thérapies géniques ont été « saisies par le droit » et constituées, en une poignée d'années, en une forme de pratique clinique expérimentale, légitime et spécifique. Pour ce faire, il faudra notamment être attentif au montage législatif qui préside aujourd'hui en France à l'encadrement de tels essais, et à la manière dont il a contribué à reconfigurer, à requalifier les entités expérimentales issues du laboratoire.

#### **4.1.1 - La législation comme opérateur de transformation dans le développement des recherches en biotechnologies**

---

<sup>288</sup> La loi du 28 mai 1996 (n°96-452 du JO du 29/05/96 page 7912) définit le statut des produits de thérapies géniques et cellulaires, et les modalités de l'encadrement de leur expérimentation clinique.

Dans son ouvrage Governing Molecules<sup>289</sup>, Herbert Gottweis décrit l'émergence, aux Etats-Unis et dans un certain nombre de pays européens, de législations entourant l'utilisation des techniques issues du génie génétique. S'appuyant sur un historique détaillé des controverses auxquelles a donné lieu la mise en place de ces lois, il développe l'argument suivant : l'existence d'un arsenal réglementaire et législatif contraignant de fait la capacité des chercheurs à expérimenter, à créer et à manipuler des organismes génétiquement modifiés n'a pas constitué une entrave au développement des biotechnologies. Au contraire, ce sont ces législations qui ont fourni le cadre nécessaire à ce développement, à son acception par les gouvernants et l'opinion publique, mais aussi à sa mise en scène en tant que facteur de modernisation et de progrès social<sup>290</sup>.

Gottweis fonde notamment son point sur la transition qui s'est opérée, au cours des années 1970, entre une première phase de débat incluant non seulement les scientifiques et les autorités en charge de réguler ces pratiques, mais aussi le grand public et un certain nombre de forces politiques (notamment les embryons de ce qui allait devenir, en Europe, les partis écologistes) et une seconde phase, mobilisant un nombre plus restreint d'acteurs (scientifiques et experts principalement). Alors que la controverse portait dans un premier temps sur l'utilité, la nécessité et la légitimité de procéder à des opérations de recombinaison génétique, ce sont les risques liés à ces mêmes opérations qui sont au centre de la seconde phase du débat. L'émergence, à la fin des années 1970, du facteur « risque » comme principal point de controverse aurait ainsi conduit à une marginalisation progressive des oppositions éthiques et politiques aux biotechnologies, et à la monopolisation du débat par les scientifiques et les experts gouvernementaux.

D'une controverse portant sur les enjeux sociaux et éthiques des biotechnologies, on serait donc passé à une controverse plus

---

<sup>289</sup> Gottweis H., (1998), Governing molecules: the discursive politics of genetic engineering in Europe and the United States, Cambridge MA, MIT Press.

<sup>290</sup> Gottweis H., (1998), *op. cit.*

restreinte, mettant en scène des enjeux tels la réduction du risque de prolifération des entités biologiques (au moyen de systèmes de confinement physique et biologique), ou la sécurité des personnels travaillant en des lieux où sont manipulés des OGM. Arguments éthiques et politiques auraient été temporairement balayés au profit de ce que Gottweis décrit comme un consensus partiel, technocratique et fondé sur le recours à des mesures strictement techniques. Ce n'est que plus tard, au cours des années 1980, parallèlement notamment à la montée en force des partis écologistes dans un certain nombre de pays européens et à l'émergence du questionnement bioéthique, que les interrogations soulevées par les biotechnologies ont à nouveau pu être posées en termes politiques.

Le travail de Gottweis fournit un certain nombre de pistes quant à l'analyse de l'impact des dispositifs législatifs sur le développement des biotechnologies. Il ne s'agit plus de distinguer d'un côté la ou les sciences, et de l'autre, l'état de la réglementation, vue comme un simple carcan, un garde fou qui tracerait la frontière entre applications légitimes et illégitimes des biotechnologies. Ce qui est à l'œuvre est un processus plus complexe, un processus d'entre-définition<sup>291</sup> : les pratiques innovantes développées dans les laboratoires imposent quelques-unes de leurs spécificités au législateur. En retour, la réglementation<sup>292</sup> et son évolution contribuent de façon cruciale à modeler, à in-former et à rendre visible les pratiques de laboratoire.

---

<sup>291</sup> Ce concept est ainsi défini par Michel Callon : « le fait est donné par le réseau qui le porte, lequel n'existe que par le fait autour duquel il se forme » (Callon M., (1986), "Éléments pour une sociologie de la traduction. La domestication des coquilles Saint-Jacques et des marins-pêcheurs dans la baie de Saint-Brieuc", *L'année sociologique*, n°36 : 169-208).

<sup>292</sup> Lois et règlements seront ici considérés sur le même pied : il ne s'agit pas tant de s'attarder ici sur ces distinctions juridiques que de saisir la manière dont ces textes, qui s'imposent à la pratique des thérapies géniques, participent de sa mise en forme.

Néanmoins, dans son ouvrage, Gottweiss semble négliger deux points : il limite tout d'abord son analyse de la performativité des dispositifs réglementaires aux seules représentations entourant les recherches en biotechnologie, n'abordant que de loin la manière dont les pratiques concrètes, quotidiennes, des chercheurs ont été redéfinies. Ensuite, en assimilant de façon précipitée la mise en place de dispositifs de confinement, de prévention de la dissémination des OGM à des mesures strictement techniques, en les réduisant à une simple et objective émanation du pouvoir détenu par les scientifiques, les représentants des firmes et des gouvernements, il se prive de la possibilité d'analyser les dimensions sociales, controversées de ces pratiques, et la manière dont elles ont contribué à façonner ce en quoi consistent, aujourd'hui, les recherches en biotechnologie.

#### **4.1.2 - Analyser la portée performative d'un dispositif réglementaire : les cas des essais cliniques de thérapie génique en France**

La loi du 28 mai 1996 soumet les essais cliniques de thérapie génique à une autorisation préalable, délivrée par différentes instances. Chaque essai est ainsi simultanément évalué par un CCPPRB, l'Afssaps, la CGG et la CGB<sup>293</sup>, respectivement en charge de ses aspects éthiques, cliniques et médicaux, et enfin des éventuels risques liés à la manipulation et à la dissémination des OGM utilisés dans l'essai.

**L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a été créée par la loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. L'Afssaps emploie**

---

<sup>293</sup> Ces acronymes sont détaillés dans l'encadré qui suit ce paragraphe, au sein duquel je décris les principales caractéristiques de chacune de ces institutions.

aujourd'hui 931 personnes. Son budget de fonctionnement s'élève à 87,26 millions d'euros pour 2003. (...)

L'Afssaps a hérité des compétences de l'Agence du médicament élargies à tous les produits de santé. Elle garantit, au travers de ses missions de sécurité sanitaire, l'efficacité, la qualité et le bon usage de tous les produits de santé destinés à l'homme (Article L 5311-1 du Code de la santé publique): les médicaments, les matières premières à usage pharmaceutique, les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic in-vitro, les produits biologiques et issus des biotechnologies (produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale, produits de thérapies génique et cellulaire, produits thérapeutiques annexes, produits cosmétiques... (...))

L'Afssaps est une autorité sanitaire déléguée, placée sous la tutelle du ministre chargé de la Santé. Elle prend des décisions au nom de l'Etat. Les décisions de l'Agence reposent sur des avis fondés et motivés élaborés en concertation selon deux principes essentiels : le processus contradictoire et la transparence. (...)

L'Afssaps exerce quatre métiers : l'évaluation scientifique et médico-économique, le contrôle en laboratoire et le contrôle de la publicité, l'inspection sur sites, l'information des professionnels de santé et du public.

L'encadrement des protocoles de thérapie génique dépend de la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques, l'une des six directions opérationnelles de l'Agence

Ces informations sont issues du site internet de l'Afssaps : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/1/1000.htm>

**La commission de génie génétique (CGG)** dépend du ministère de la Recherche. La loi du 13 juillet 1992 définit dans son article 3-1 ses missions : elle est chargée d'évaluer les dangers et les risques que présentent les organismes génétiquement modifiés et les procédés

utilisés pour leur obtention, ainsi que les dangers et risques potentiels liés à l'utilisation de techniques du génie génétique.

Elle est donc à la source de l'évaluation des risques présentés par la mise en œuvre du génie génétique et celle des OGM construits quelle que soit leur utilisation ultérieure, soit confinée soit en dissémination volontaire. (...) La CGG propose les mesures de confinement souhaitables pour prévenir les risques liés à l'utilisation de ces organismes, procédés et techniques.

Elle est composée de dix-neuf scientifiques dont les compétences sont reconnues à la fois dans les domaines du génie génétique et de la protection de l'environnement. Elle inclut un parlementaire, membre de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. Le Président est nommé par arrêté, sur proposition des membres de la CGG (...)

La commission a publié en 2000 un imposant rapport, qui détaille le niveau de confinement requis pour la réalisation d'opérations de recombinaison génétique : Commission de génie génétique, (2000), Principes de classement et guide officiels de la commission de génie génétique, Avril 2000 : « Ce document doit être considéré comme un instrument scientifique permettant aux expérimentateurs d'appréhender la nature et le niveau (la classe) des dangers et des risques présentés par les expérimentations de recombinaison génétique *in vitro*. Il énonce également les prescriptions de confinement permettant de maîtriser ces derniers. »

Ces informations sont issues du site internet de la commission de génie génétique:

<http://www.recherche.gouv.fr/commis/genetique/default.htm>

**La Commission du génie biomoléculaire** est placée sous la tutelle des ministères de l'Agriculture et de l'Environnement. Elle est composée d'experts scientifiques et de représentants de la société civile, et a pour mission d'évaluer, au cas par cas et avant toute

autorisation, les risques pour la santé publique et l'environnement, liés à la dissémination d'organismes génétiquement modifiés (OGM). Elle a été créée au titre du Décret n° 93-235 du 23 février 1993. Cette instance consultative est obligatoirement saisie par l'administration avant toute autorisation de dissémination volontaire d'OGM. Elle représente donc une étape essentielle dans le processus français et européen d'autorisation des OGM.

Cette commission comprend dix-huit membres:

- un représentant des industries mettant en œuvre des organismes génétiquement modifiés;
- un représentant de la production agricole;
- un représentant d'une association de défense des consommateurs;
- un représentant d'une association de défense de l'environnement;
- un représentant des salariés des industries mettant en œuvre des organismes génétiquement modifiés;
- un membre de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques désigné par son président;
- une personnalité qualifiée désignée en raison de ses compétences juridiques;
- onze experts scientifiques désignés en raison de leurs compétences dans les domaines se rapportant au génie biomoléculaire.

Les thérapies géniques ne représentent qu'une faible part des dossiers traités par cette commission, qui se penche avant tout sur des demandes de dissémination d'OGM végétaux. En témoigne cet extrait du rapport d'activités 2003 de la commission : « En 2003, la Commission du génie biomoléculaire a eu à analyser 1 dossier de thérapie génique, c'est-à-dire à en évaluer les risques et les effets pour la santé publique et l'environnement, en étroite collaboration avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dont un représentant est systématiquement présent lors de l'examen de ces dossiers. »

Ces informations sont issues du site de la commissions de génie biomoléculaire :

[http://www.ogm.gouv.fr/experimentations/evaluation\\_scientifique/cgb/CGB.htm](http://www.ogm.gouv.fr/experimentations/evaluation_scientifique/cgb/CGB.htm)

Face à la complexité des protocoles de thérapie génique, à la nouveauté du procédé et des questions qu'il soulève, la mise en place du cadre entourant ces pratiques s'est faite en recourant à des sources législatives et réglementaires variées. Si la loi de 1996 sur les produits de thérapie génique et cellulaire évoque de manière spécifique la pratique clinique des thérapies géniques (et guide l'action de l'Afssaps), ce sont les différents règlements européens sur les OGM qui fondent l'action des commissions de génie génétique et biomoléculaire. L'action des CCPPRB repose quant à elle sur trois principaux textes : deux avis émis par le Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE)<sup>294</sup> en 1990 et 1993 et « la loi Huriet - Sérusclat »<sup>295</sup> du 20 décembre 1988 sur la recherche biomédicale. Enfin, différents textes professionnels : les bonnes pratiques cliniques (BPC), de laboratoire (BPL), et de production (BPP) participent de l'évaluation des locaux, des produits et des manipulations qui permettent la réalisation d'un essai.

---

<sup>294</sup> CCNE, Avis sur la thérapie génique. N°22. 13 décembre 1990 et Avis sur l'application des procédés de thérapie génique somatique. N°36. 22 juin 1993.

<sup>295</sup> Loi dite « Huriet-Sérusclat » : loi 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.O. du 22 /12/88) modifiée par les lois 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25/1/90)91-73 du 18 janvier 1991 (J.O. du 20/1/91), 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.O. du 23/12/92), 93-5 du 4 janvier 1993 (J.O. du 5/1/93). La loi de bioéthique de 1994 est venue la compléter : loi 94-630 du 25 juillet 1994 (J.O. du 26/7/94). Cette loi estime que les deux termes "essai" et "expérimentation" sont "largement interchangeables". Ils peuvent se rapporter à des travaux divers : essais ou expérimentation de médicaments, d'appareillages ou de prothèses médicales, exposition à un milieu particulier, ...

Le schéma suivant résume le parcours du dossier d'autorisation d'un essai clinique de thérapie génique réalisé sur le sol français<sup>296</sup> :

---

<sup>296</sup> Il est issu de : Segond-Avedian S., Trouvin J.H., (2001), « Réglementation française et européenne des produits de thérapie génique », in Cohen-Haguenauer O. (Ed.), (2001) La thérapie génique, Paris, Tec & Doc – EM Inter.

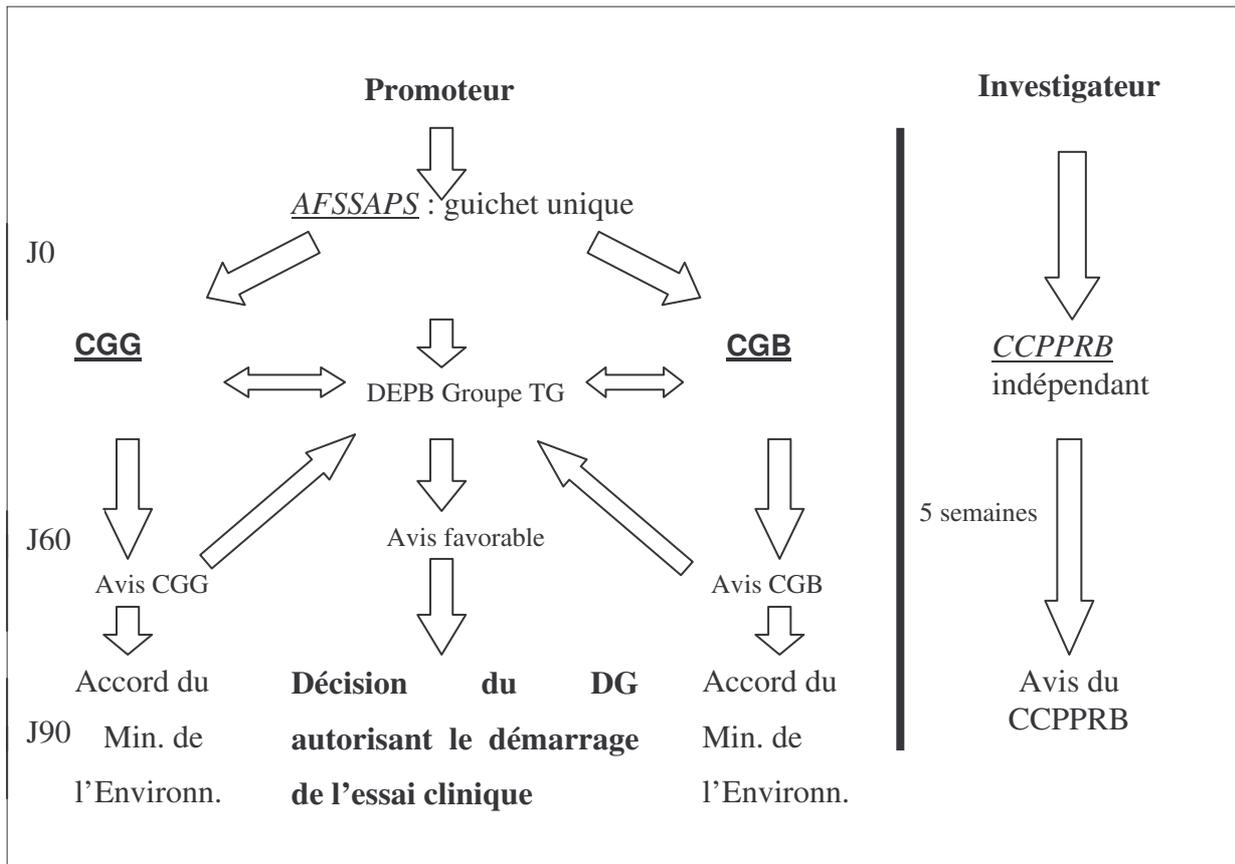


Fig. 17 : Parcours du dossier d'autorisation d'un essai clinique de thérapie génique réalisé en France.

Le système français d'évaluation des essais cliniques de thérapie génique résulte donc d'un assemblage, de l'application combinée de règles en provenance d'horizons divers. Les thérapies géniques, en tant que pratique biomédicale innovante, ont conduit le législateur à forger un système spécifique d'évaluation qui ne repose pas tant sur l'édiction d'un corpus de textes spécifiques, que sur la qualification simultanée d'une recherche clinique en thérapie génique comme un « essai clinique » et comme la manipulation d'un produit biologique génétiquement modifié. Au cours de la procédure d'autorisation, chaque essai est ainsi défini, décrit et autorisé à travers la capacité de ses promoteurs et investigateurs à répondre aux exigences en provenance de ces différents schèmes d'évaluation

Ce processus de qualification constitue un phénomène performatif, une redéfinition de ce en quoi consiste son objet. La mise en place du régime français d'évaluation et d'autorisation des essais cliniques de thérapie génique ne contribue pas seulement à ériger un certain nombre de barrières, de gardes-fous à la pratique des scientifiques : elle participe de la définition des thérapies géniques en tant que telles. En attribuant à un produit thérapeutique expérimental (le couple gène-vecteur) les qualités combinées de médicament et d'OGM, cette législation définit les modalités de son évaluation légitime (l'essai clinique, et non une quelconque autre forme d'expérimentation sur l'être humain), ainsi que quelques-unes des qualités auxquelles il est censé répondre (sécurité d'emploi notamment, mais aussi strict confinement des OGM dont il est fait usage durant l'essai).

Le fait de constituer le passage du laboratoire à la clinique en objet de droit, soumis à un certain nombre de règles, brise le monopole des scientifiques quant aux décisions concernant les modalités de l'expérimentation chez l'homme. Les pratiques cliniques susceptibles d'être mises en place doivent ainsi répondre à un certain nombre d'impératifs, qui définissent les conditions socialement légitimes de la réalisation de manipulations génétiques chez l'être humain. Ces conditions seront détaillées dans de ce chapitre

C'est donc de la co-construction du régime d'évaluation et d'autorisation d'un procédé thérapeutique expérimental et de l'objet même de ce régime que traite ce chapitre. Les thérapies géniques telles qu'elles se sont développées à partir des années 1990 ont imposé quelques-unes de leurs spécificités aux institutions en charge de leur encadrement, ont nécessité de la part du législateur la mise en œuvre d'un montage législatif et réglementaire tout à fait particulier. Parallèlement, l'application de ces textes, la manière dont ils ont défini et qualifié les produits de thérapie génique et les modalités de leur évaluation ont contribué à définir l'objet et les caractéristiques de la discipline thérapie génique.

Ainsi, ce chapitre entend suivre, à travers textes, lois et règlements, la constitution progressive de l'objet « essai clinique de thérapie génique » dans le droit et les institutions françaises. Il s'agit de montrer comment une pratique expérimentale et thérapeutique un temps controversée a été « mise en droit », selon un processus qui s'apparente plus à une forme de négociation, de co-construction entre les chercheurs et les autorités qu'à un conflit.

Les deux premières parties de ce chapitre seront consacrées à l'avènement de la législation entourant les essais cliniques de thérapie génique. A travers l'évocation des caractéristiques du système français ainsi que de quelques-unes des controverses qui ont présidé à sa naissance, il s'agit d'analyser la stabilisation progressive des qualifications juridiques et des modes d'évaluation des essais cliniques de thérapie génique.

Ensuite, un examen attentif du dossier fondant l'évaluation de ces protocoles permettra à la fois d'en cerner les exigences, et de mettre au jour la manière dont ce dispositif contribue à définir quelques-uns des aspects de la recherche en thérapie génique. Une attention toute particulière sera portée au format descriptif des essais, tel que matérialisé dans le dossier d'autorisation délivré par l'Afssaps aux candidats-investigateurs. Cette description permettra de fonder une

typologie des exigences que le législateur formule vis-à-vis des expérimentations cliniques en thérapie génique.

## 4.2 – « Ni germinale, ni améliorative » : De l'ingénierie génétique humaine à la thérapie génique.

Comme l'ont souligné de nombreux auteurs, l'acceptabilité sociale des recherches et des techniques issues du génie génétique est, à côté du nucléaire, l'une des controverses « technoscientifiques »<sup>297</sup> qui a fait l'objet des débats les plus nombreux et engagés au cours des dernières décennies. Dès la fin des années 1960, la possibilité de procéder à la manipulation du génome des êtres vivants a donné lieu à une vive polémique concernant l'opportunité et la sécurité de ces travaux. Du côté de certains chercheurs, autorités religieuses ou représentants de la société civile<sup>298</sup>, on s'effraie de la possibilité ouverte par ces travaux de « jouer à dieu ». Le fait d'interférer dans le fonctionnement d'entités naturelles perçues comme fondamentales - les gènes - sans vraiment maîtriser, sans appréhender totalement la portée de ce geste apparaît problématique en tant que tel.

---

<sup>297</sup> Ce terme est repris de : Stengers I., (1997), Sciences et pouvoirs. La démocratie face à la technoscience, Paris, La Découverte.

<sup>298</sup> C'est notamment le cas de Jeremy Rifkin, militant et auteur de nombreux ouvrages mettant en garde contre les périls des biotechnologies. Cf. notamment Rifkin J., (1998), Le siècle biotech, Paris, La Découverte.

A l'occasion notamment du congrès d'Asilomar<sup>299</sup>, la communauté scientifique elle-même a mis en avant ses doutes et ses inquiétudes quant à la pertinence et la sécurité de ces travaux. Les chercheurs présents à Asilomar sont néanmoins parvenus à formuler, au-delà du moratoire édicté dans un premier temps, un ensemble de règles régissant les travaux recourant à la recombinaison génétique chez des êtres vivants. Ces règles visent à assurer la non-dissémination, la non-prolifération des êtres génétiquement modifiés ainsi créés dans les laboratoires. Un des points frappants de cet épisode est le fait que ce

---

299 En 1972, à l'université de Stanford, est réalisée la première expérience visant à opérer, de manière contrôlée, une modification de la séquence génétique d'une cellule. Cette opération marque la naissance du « génie génétique ». Rapidement, certains chercheurs s'interrogent sur les dangers inhérents à ce type de manipulations. C'est toujours à Stanford que la polémique éclate : l'équipe du professeur Berg souhaite introduire dans *E. coli* (qui est un hôte naturel de l'organisme humain) le génome d'un virus, le SV40, connu pour provoquer des tumeurs chez le singe. Si ce virus n'est pas, à l'état naturel, transmissible à l'homme, il n'en demeure pas moins très proche de certains virus fréquemment associés à des tumeurs cérébrales humaines. A la demande du professeur Berg et de quelques-uns de ses plus éminents collègues, un moratoire est déclaré en 1974 et, l'année suivante, plus d'une centaine de spécialistes se réunissent à Asilomar, en compagnie de nombreux juristes et journalistes, pour débattre des dangers inhérents aux manipulations génétiques. Le débat tourne autour de la question suivante : dans quelle mesure les cellules issues de manipulations génétiques peuvent-elles intégrer et altérer le patrimoine génétique d'autres organismes ? La quasi-absence de données sur le thème ne simplifie pas le débat. Les spéculations vont bon train, et on évoque les risques potentiels tant en termes d'accidents du travail pour les chercheurs que de dissémination de la bactérie modifiée à l'échelle planétaire. Après trois jours de discussions, aucun consensus clair n'a pu être établi. Néanmoins, sous l'autorité de l'Académie des sciences américaine, un certain nombre de règles sont édictées : des précautions importantes seront désormais nécessaires pour procéder à ces manipulations, dont on ignore encore les conséquences néfastes potentielles. Un moratoire est même prononcé sur les expériences considérées comme les plus risquées (manipulation de gènes issus d'entités pathogènes...). Les autres devront être conduites dans des conditions strictes de confinement, au sein de laboratoires répondant à des critères sévères, et censés être capables d'éviter toute dissémination d'agents pathogènes. Rapidement, des normes sont mises en place, qui encadrent le travail des chercheurs, et soumettent la manipulation et le traitement des produits issus du génie génétique à des procédures strictement définies.

sont les chercheurs eux-mêmes qui anticipent les éventuels dangers de leurs pratiques, et souhaitent que ces dernières soient soumises à réglementation. La « mise sur agenda »<sup>300</sup> politique n'est pas ici le fait du législateur ou de représentants élus, mais bel et bien le résultat de l'action, de la demande formulée par les principaux intéressés.

Comme le souligne Gottweiss<sup>301</sup>, cette première phase du débat sur les OGM a conduit à une re-formulation de la controverse en termes de gestion des risques : s'inspirant des conclusions du congrès, des propositions des chercheurs, les nations concernées produisent dans un premier temps une série de législations destinées à assurer le confinement des recherches et de leurs produits, ainsi que la sécurité des personnels impliqués dans la réalisation des opérations de manipulation génétique. Ce n'est que quelques années plus tard, à l'occasion notamment de l'émergence des partis écologistes, de la formulation de questionnements plus généraux quant à la pertinence des méthodes de l'agriculture occidentale, et des premiers tests en taille réelle de semences génétiquement modifiées, que la controverse sera réouverte et politisée, socialisée de manière plus large.

La question des thérapies géniques a néanmoins toujours occupé une place quelque peu à part dans ces débats. D'un point de vue chronologique tout d'abord, puisque cette technique thérapeutique, et l'opportunité de son emploi chez l'homme ont été débattues avant que les conditions effectives de son utilisation, même expérimentale, ne soient réunies. Mais aussi du point de vue de la gamme des arguments mobilisés : si la possibilité de créer des thérapeutiques nouvelles, notamment pour des pathologies incurables, a constitué un argument clé sous la plume des défenseurs de cette technique, les thérapies

---

300 Sur ce terme, voir Garraud P., (1990), "Politiques nationales : élaboration de l'agenda", L'Année Sociologique, Vol. 40 : 17-41. Pour une analyse de la mise sur agenda politique des questions liées aux OGM, voir notamment les travaux de Pierre-Benoit Joly et Claire Marris : Joly P.-B., Marris C., (2003), « La participation contre la mobilisation ? Une analyse comparée du débat sur les OGM et au Royaume-Uni », Revue internationale de politique comparée, 10, 2 : 195-206.

301 Gottweiss H., (1998), *op. cit.*

géniques ont souvent été associées par leurs détracteurs à une forme déguisée d'eugénisme ou, tout du moins, à une « pente glissante »<sup>302</sup> vers des pratiques eugénistes. Il s'agit là de la principale forme de critique adressé à ces thérapeutiques naissantes, et elle va être contournée sur la base de deux interdits.

#### 4.2.1 - De l'ingénierie à la thérapeutique : l'exemple américain

L'idée des thérapies géniques a en effet germé dans l'esprit de quelques cliniciens et praticiens de la biologie moléculaire bien avant qu'ils ne disposent des moyens de mettre en place de quelconques protocoles. Ou plutôt, la modification du patrimoine génétique humain est apparue très tôt comme un procédé envisageable, une piste viable de recherches. La naissance de la thérapie génique, du terme comme des activités de recherche qui y sont liées, a procédé d'une reformulation, d'une relecture de cette idée de modification du patrimoine génétique humain.

L'ingénierie génétique humaine est en effet devenue thérapie génique, dans la forme que nous connaissons aujourd'hui, lorsqu'ont été écartés de sa définition plusieurs éléments : le recours à ces modifications dans un objectif d'« amélioration » du patrimoine génétique et la réalisation de ces modifications sur les cellules germinales, c'est-à-dire la modification du patrimoine génétique non seulement d'un individu, mais aussi de son éventuelle descendance à venir. Paul Martin a montré comment la mise en place de ces deux interdits a permis de circonscrire un champ de recherche clairement et strictement thérapeutique, et d'éloigner des thérapies géniques

---

<sup>302</sup> Le terme est repris de Rifkin J., (1998), *op. cit.* Un certain nombre d'articles développant ce thème, et mettant en garde contre la fragilité des barrières entre somatique et germinale, entre thérapeutique et amélioration, ont été publiés aux alentours de 1990, au moment se déroulait le premier essai clinique légal de thérapie génique. Voir notamment : Howell J., (1991), "The History of Eugenics and the Future of Gene Therapy", Journal of Clinical Ethics, 2 (4) : 274-78 ; ainsi que Krimsky S., (1990), "Human Gene Therapy: Must We Know Where to Stop Before We Start?", Human Gene Therapy, 1 (2) : 171-73.

naissantes le spectre de l'eugénisme, et de toute forme d'amélioration programmée de l'espèce<sup>303</sup>.

C'est principalement durant les années 1980 que les thérapies géniques font l'objet de tels débats. Dans le courant de l'année 1980, Martin Cline, hématologue et oncologue à l'Université de Californie – Los Angeles (UCLA), met discrètement en place un protocole balbutiant de thérapie génique. Des patients sont traités en Italie et en Israël. Il n'a pourtant reçu l'autorisation ni du NIH américain, ni des autorités locales pour procéder à de tels essais. Le scandale éclate dans le Times au mois d'octobre, propulsant les thérapies géniques sur le devant de l'actualité, et enjoignant les pouvoirs publics américains à mettre en place un cadre législatif et éthique pour les recherches de ce genre.

Sous la plume de certains chercheurs, la question de l'encadrement et des éventuelles limites à imposer à cette pratique est pourtant débattue à ce moment précis. Fletcher et Anderson, deux des pionniers des thérapies géniques, ont publié quelques mois auparavant dans le prestigieux New England Journal of Medicine un article intitulé "Gene Therapy in Human Beings : When is It Ethical to Begin ?"<sup>304</sup>. Ils y formulent un certain nombre de propositions visant à assurer la sécurité et la dimension éthique des recherches cliniques. Et insistent notamment sur le rôle crucial des données précliniques - c'est-à-dire notamment obtenues sur des modèles animaux - dans la préparation des protocoles, ainsi que sur la nécessité de faire valider ces protocoles par des autorités compétentes tant d'un point de vue clinique qu'éthique. Deux points que Cline a allègrement négligés, s'attirant les foudres non seulement du NIH mais aussi d'une partie conséquente de la communauté scientifique intéressée à ce genre de recherches. Fletcher, Anderson et leurs collègues voient en effet dans

---

<sup>303</sup> Martin P., (1998), *op. cit.*

<sup>304</sup> Anderson W. F. and Fletcher J. C., (1980), "Gene Therapy in Human Beings : When is It Ethical to Begin ?" The New England Journal of Medicine, 30 (22) : 1293-1297.

ces deux essais une tentative totalement prématurée et inopportune, risquant de rendre plus difficile encore la mise en place des premiers essais cliniques légaux de thérapie génique.

Ainsi, si l'essai de Cline conduit au déclenchement d'une « affaire »<sup>305</sup>, la situation apparaît comparable à celle qui a présidé à la tenue du congrès d'Asilomar : les principaux chercheurs, pionniers de thérapies géniques apparaissent conscients de la nécessité d'un encadrement législatif de leurs pratiques. Leurs publications, dans des revues dont l'audience dépassent le seul milieu des spécialistes de la génétique et de la biologie moléculaire<sup>306</sup>, participent d'une volonté de publicisation des dilemmes auxquels ils sont confrontés dans leur pratique de la recherche. Il s'agit de publiciser ces dilemmes pour rendre possible, à terme, la réalisation légale et encadrée de protocoles thérapeutiques fondés sur le transfert de gènes.

Suite à cette affaire paraît, en 1982, le premier rapport officiel sur la question, publié par la « President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research ». Ce rapport, intitulé *Splicing Life*<sup>307</sup>, prend acte de l'existence, dans l'opinion publique, de peurs et de réticences vis à vis de l'application à l'homme des techniques issues du génie génétique. Mais il établit surtout une distinction claire et ferme entre d'un côté,

---

<sup>305</sup> Sur la notion d'affaire, voir les travaux de Luc Boltanski, dont notamment Boltanski L., Darré Y., Schiltz M.A., (1984), "La dénonciation", Actes de la recherche en sciences sociales, n°51, mars ; Boltanski L., Thévenot L., (1991), De la justification. Les économies de la grandeur, Paris, Gallimard, ainsi que Chateauraynaud F., (1991), La faute professionnelle, Paris, Métailié.

<sup>306</sup> Cf. notamment Anderson W. F., (1985), "Human Gene Therapy : Scientific and Ethical Considerations", The Journal of Medicine and Philosophy, 10 (3) : 275-291 ; Fletcher J. C., (1985), "Ethical Issues In and Beyond Prospective Clinical Trials of Human Gene Therapy", The Journal of Medicine and Philosophy, 10 : 293-309.

<sup>307</sup> President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine, (1982), Splicing Life: The special and Ethical Issues of Genetic Engineering with Human Beings, Washington DC, U.S. Government Printing Office, 31. Voir aussi Capron A.M., (1990), "The impact of the report, Splicing Life", Human Gene Therapy, 1 (1) : 69-71.

la thérapie génique *somatique*, portant sur des cellules non transmissibles à la descendance, et qui peut, dans ces grandes lignes, être considérée comme une thérapeutique « standard » et, de l'autre, la thérapie génique *germinale*<sup>308</sup>, considérée comme inacceptable d'un point de vue éthique. Il ne s'agirait en effet plus dans ce cas de soigner un individu malade, mais de modifier le patrimoine génétique, transmis de génération en génération, d'une lignée d'individus.

Cette première prise de position officielle des autorités américaine est suivie par la publication, fin 1984, d'un rapport de l' « Office of Technology Assessment »<sup>309</sup> qui en reprend les grandes lignes, malgré la pression d'un certain nombre de figures du mouvement bioéthique et de la société civile<sup>310</sup>. Parallèlement, au début de l'année 1984, le Recombinant Advisory Committee du NIH se voit officiellement désigné comme l'organisme en charge de l'autorisation des essais cliniques à venir. Un groupe de travail comprenant de nombreux chercheurs impliqués dans les travaux sur les thérapies géniques est constitué, avec pour mission d'établir les critères auxquels devront répondre les demandes d'autorisation d'essais afin de se voir valider.

Ainsi, les autorités américaines, confrontées simultanément à une « affaire »<sup>311</sup> et à la demande des chercheurs de définir un cadre pour les expérimentations en thérapie génique à venir, commencent par exclure du champ des pratiques légitimes deux options : l'amélioration des caractères d'un individu et la transmission à la descendance de gènes « artificiellement » acquis. Cette double interdiction, soutenue par la majorité des acteurs impliqués dans le développement des thérapies géniques, va inspirer les législations mises en place dans la majorité des pays confrontés au développement de telles recherches.

---

<sup>308</sup> C'est-à-dire portant sur des cellules transmises à la descendance du patient traité.

<sup>309</sup> U.S. Congress. Office of Technology Assessment, (1984), Human Gene Therapy Background Paper, Washington, OTA.

<sup>310</sup> Cette mobilisation fut notamment organisée par J. Rifkin et les membres de la *Foundation on Economic Trends*, et relayée par quelques-unes des autorités religieuses américaines.

<sup>311</sup> Chateauraynaud F., (1991), *op. cit.*

#### 4.2.2 - Le Comité Consultatif National d’Ethique français et les thérapies géniques

La première phase de réflexion sur les modalités et le statut du transfert thérapeutique de gènes chez l’homme est ainsi un phénomène très largement américain. Durant la décennie 1980, la plupart des débats se déroulent aux Etats-Unis, où sont alors menés les travaux les plus avancés en la matière. En France, c’est le CCNE qui, le premier, se penche sur la question des thérapies géniques et de leur légitimité : le premier mouvement de « saisie par le droit » des thérapies géniques n’est pas tant le fait –comme aux Etats-Unis - des chercheurs, que des autorités éthiques. Il publie en 1990<sup>312</sup> un « Avis sur la thérapie génique », qui reprend, dans ses grandes lignes, les conclusions du rapport *Splicing Life*.

« Il convient de limiter les possibilités de thérapie génique aux seules cellules somatiques, et d’interdire formellement toute tentative de modification délibérée du génome des cellules germinales et toute thérapie génique comportant le risque d’une telle modification. (...) Il faut envisager seulement la correction d’un défaut génétique spécifique conduisant à une pathologie grave chez un sujet, et exclure formellement toute modification des caractères généraux physiques (la taille par exemple) ou psychiques (comportement). (...) Dans ces limites, l’éventuelle application d’une thérapie génique des cellules somatiques chez un sujet malade n’est pas fondamentalement différente de la greffe d’organes, de moelle en particulier. »<sup>313</sup>

Dans les conditions édictées ci-dessus, il devient donc possible, en France, de réaliser un protocole clinique de thérapie génique. Les termes de la « loi Huriet » de 1988 s’appliqueront bien évidemment à ce protocole<sup>314</sup>. Toutefois, le comité entend bien garder un œil sur ces

---

<sup>312</sup> CCNE, Avis sur la thérapie génique, N°22, 13 décembre 1990.

<sup>313</sup> CCNE, Avis sur la thérapie génique, N°22, 13 décembre 1990.

<sup>314</sup> Sur la façon dont la loi « Huriet » a permis de « faire sortir la recherche biomédicale de la clandestinité », et participé de la redéfinition de la frontière entre recherche et soin, voir : Lechopier N., (2002), La distinction soin / recherche dans la genèse de la loi Huriet,

pratiques, et enjoint les CCPPRB éventuellement contactés par des investigateurs de lui faire part des termes de cette demande :

« Si, en application de la loi n°88-1138 du 30 décembre 1988 modifiée, des protocoles de recherche sur le génome humain étaient soumis aux Comités Consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale, il serait hautement souhaitable que ces Comités consultent le Comité Consultatif national d'éthique avant de rendre leur avis. »<sup>315</sup>

Ce premier avis du Comité Consultatif national d'Ethique limite néanmoins les essais à la seule pratique de la thérapie génique *ex vivo*. Le comité exclut en effet le recours à l'introduction dans l'organisme de vecteurs viraux, selon lui susceptibles d'entraîner une modification incontrôlée de cellules germinales.

« Dans certaines maladies, les cellules cibles, responsables de la pathologie, ne pourraient être atteintes que grâce à un vecteur introduit par voie générale (vecteur viral en particulier). Dans l'état des connaissances, une telle thérapie n'est pas envisageable. En outre, on ne pourrait exclure les risques de l'atteinte des cellules germinales par ces vecteurs viraux réalisant alors une thérapie génique germinale. »<sup>316</sup>

Parallèlement, le comité s'oppose à toute forme de thérapie génique prénatale, réalisée sur des embryons. Outre qu'elle impliquerait un risque de modification des cellules germinales, elle conduirait les chercheurs à procéder à un tri des embryons disponibles sur la base de leur caractéristique génétique. Or le comité s'est très clairement opposé à cette pratique, dans un avis publié quelques mois auparavant<sup>317</sup>.

---

mémoire de D.E.A. d'Histoire et de Philosophie des Sciences, Université Paris-I Panthéon-Sorbonne.

<sup>315</sup> CCNE, Avis sur la thérapie génique, N°22, 13 décembre 1990.

<sup>316</sup> CCNE, Avis sur la thérapie génique, N°22, 13 décembre 1990.

<sup>317</sup> CCNE, Avis sur l'organisation actuelle du don de gamètes et ses conséquences, N°20, 18 juillet 1990.

Près de trois ans après son premier avis sur la thérapie génique, le comité en publie un second<sup>318</sup>. L'objectif est notamment de prendre en compte les développements scientifiques qu'ont connu les thérapies géniques durant ces trois années : l'éthique se « met à jour ». Le comité réitère ses principales positions, et sa non-opposition à la pratique des thérapies géniques somatiques qui, à ses yeux, apparaissent comme une thérapeutique équivalente, en termes éthiques, à tout autre procédé thérapeutique expérimental.

« Les essais de thérapie génique somatique chez l'homme ne posent pas fondamentalement de problèmes éthiques nouveaux. Ces essais doivent se conformer aux règles générales des essais thérapeutiques, et en particulier à la loi du 20 décembre 1988 sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Les protocoles de ces essais doivent être soumis aux Comités Consultatifs de protection des personnes (CCPPRB) institués par cette loi. »<sup>319</sup>

Constatant que les premiers essais réalisés n'ont pas mis en péril la santé des patients, le CCNE avalise une certaine « banalisation », d'un point de vue éthique, des thérapies géniques et du recours au gène comme thérapeutique. Ce second avis conduit ainsi à une normalisation quasi complète de la portée éthique des protocoles, dans le cadre des limites préalablement fixées. Le fait d'altérer le génome de cellules somatiques humaines, dans un objectif strictement thérapeutique, et dans le cadre d'un protocole validé par les autorités compétentes, n'apparaît pas, aux yeux des membres du Comité, comme une pratique nécessitant un encadrement éthique particulier.

Une évolution par rapport à l'avis de 1990 est tout de même à noter dans ce second texte : le Comité lève l'interdiction pesant sur le recours à la thérapie génique *in vivo*. Réitérant tout de même ses

---

<sup>318</sup> CCNE, Avis sur l'application des procédés de thérapie génique somatique, N°36, 22 juin 1993.

<sup>319</sup> CCNE, Avis sur l'application des procédés de thérapie génique somatique, N°36, 22 juin 1993.

observations quant aux éventuels dangers de cette procédure, il prend acte des « importantes recherches »<sup>320</sup> dans le domaine des vecteurs viraux, et des « nouvelles techniques »<sup>321</sup> mises au point au cours des deux dernières années. Le recours aux techniques *in vivo* est donc finalement avalisé sur la base de « l'espoir de traitement et de guérison de maladies monogénétiques graves, jusque-là au-dessus de toute ressource thérapeutique »<sup>322</sup> qu'ils représentent.

#### **4.2.3 - De la « normalisation éthique » des thérapies géniques**

Comme l'on vient de le constater, les termes de la controverse sont complexes, mêlant enjeux éthiques, techniques et médicaux. Ils sont tranchés autour de la mise en place de deux interdits : celui de toute tentative d'amélioration du patrimoine génétique humain au moyen du transfert de gènes, celui de toute modification des cellules germinales, c'est-à-dire des cellules susceptibles d'être transmises à la descendance des patients. En moins de deux décennies, et alors que les thérapies géniques n'ont pas encore franchi le seuil de la clinique, sont ainsi définis les premiers éléments participant de sa mise en oeuvre légitime chez l'homme. Les derniers liens qui rattachaient la discipline naissante aux traditions de pensée et de recherche inspirées de l'eugénisme vont être tranchés, donnant forme aux thérapies géniques dans leur acception moderne, telles qu'elles sont aujourd'hui largement investiguées. C'est à travers ce double interdit que les thérapies géniques se dessinent en tant que spécialité biomédicale socialement acceptable, en tant que piste de recherche légitime, susceptible d'être soutenue, financée tant par des organismes publics de recherche que par des groupes pharmaceutiques privés. C'est là la

---

<sup>320</sup> CCNE, Avis sur l'application des procédés de thérapie génique somatique, N°36, 22 juin 1993.

<sup>321</sup> CCNE, Avis sur l'application des procédés de thérapie génique somatique, N°36, 22 juin 1993.

<sup>322</sup> CCNE, Avis sur l'application des procédés de thérapie génique somatique, N°36, 22 juin 1993.

première phase, la première série de décisions qui va conduire à la définition des « produits de thérapie génique » telle qu’aujourd’hui en vigueur en France. Le droit et l’éthique s’emparent du contenu des expériences menées sur les paillasse des laboratoires et exclut de leur champ deux objectifs clairement définis : l’amélioration des performances des êtres humains, et la mise au point de modifications génétiques susceptibles d’être transmises de génération en génération. De ce fait, le statut des thérapies géniques semble s’être éloigné du champ des discussions et des controverses portant sur les enjeux éthiques de la génétique et de ses applications<sup>323</sup>. Ils sont parvenus à circonscrire *a priori* un champ de pratiques considéré comme légitime par l’immense majorité des acteurs concernés, et il est bien rare depuis de voir développés des arguments mettant en cause la pertinence des thérapies géniques en tant que telles.

Toutefois, les deux avis du CCNE ne concernent que de très loin les conditions pratiques de l’expérimentation clinique des protocoles issus des recherches en thérapie génique. Les modalités de la mise en place des essais demeurent floues. Il n’existe au début des années 1990 aucun dispositif réglementaire susceptible d’encadrer de telles recherches. Les entités issues du laboratoire de thérapie génique (couples gène-vecteur ou cellules modifiées *in vitro*, puis susceptibles d’être ré-implantées chez un patient...) ne disposent d’aucun statut précis dans la législation française : s’agit-il d’OGM ? de produits biologiques expérimentaux ? de médicaments ? de produits dérivés du corps humain ? Seul le passage du protocole devant un CCPPRB est rendu obligatoire par les avis du CCNE, qui ne prévoient par ailleurs aucun forme spécifique d’encadrement de ces essais.

---

<sup>323</sup> Seule la question des thérapies géniques *in utero* semble aujourd’hui parfois sujette à controverse. Voir notamment : Anderson W.F., (1999), “Prospects for in Utero Human Gene Therapy”, Science, Vol. 285, No. 5436, September 24 : 2084-2088.

### 4.3 – Controverse autour d’une « chose expérimentale » : Les Produits de Thérapie Génique sont-ils des médicaments ?

Au début des années 1990, plusieurs laboratoires français travaillent à la mise en place de protocoles de thérapie génique<sup>324</sup>. Pour certains des chercheurs engagés dans ces travaux, le dispositif législatif est satisfaisant en l’état : le CCNE a rendu possible la réalisation de protocoles cliniques de thérapie génique ; reste à eux, dans les laboratoires et les services cliniques, à décider des modalités de la réalisation des essais. Alors que les essais se multiplient aux Etats-Unis (qui se sont déjà dotés d’une législation spécifique), que certains laboratoires français sont en passe de proposer eux aussi des protocoles cliniques, l’Agence du Médicament (la future Afssaps) juge néanmoins nécessaire de se pencher sur les modalités de l’expérimentation clinique de cette nouvelle forme de traitement.

« Tout a commencé à la direction pharmacie et médicaments. On s’est rendu compte que la thérapie génique avait un potentiel en tant que médicament. C’est-à-dire qu’elle nécessitait un encadrement, afin d’éviter les accidents. Dès 92-93, on a entamé une réflexion avec le ministère de la santé. »<sup>325</sup>

Pour les responsables de l’Agence du Médicament, le point est clair : même si le statut précis des produits issus des recherches en thérapie génique demeure à préciser, il s’agit avant tout de médicaments, c’est-à-dire de produits thérapeutiques devant être soumis à des exigences précises concernant leur développement et leur éventuelle commercialisation. Et le respect de ces exigences passe par la mise en

---

<sup>324</sup> C’est notamment le cas de Thomas Tursz et de son équipe, qui travaillent à l’hôpital de Villejuif à la mise en place de protocoles sur le cancer du poumon, de P. Mannoni, de l’hôpital Paoli-Calmettes à Marseille, d’Alain Favrot, pour les sociétés Gene Therapy Inc. et Novartis et de Alain Fischer, dont le cas est détaillé plus loin dans ce travail.

<sup>325</sup> Entretien avec Pierre-Jean Aymard, directeur de l’évaluation des médicaments et des produits biologiques à l’Afssaps, décembre 2001.

place d'essais cliniques, c'est-à-dire par l'application aux produits de thérapie génique des méthodes d'évaluation et d'expérimentation qui président au développement de toute substance thérapeutique.

Chercheurs et cliniciens ne l'entendent pas de cette oreille : pour eux, les produits issus des recherches en thérapie génique sont des « produits expérimentaux <sup>326</sup>», des entités manipulées par et pour la recherche, qui ne doivent en rien être soumises aux obligations qui pèsent sur le développement de produits pharmaceutiques par des firmes privées. Ils ne désirent ni voir leurs travaux soumis à des exigences qu'ils jugent inadaptées à une démarche de recherche, ni subir les contrôles et exigences des autorités sanitaires. Dès 1993, pourtant, le ministère de la Santé confie à l'Agence du Médicament la tâche d'encadrer et d'évaluer d'éventuelles demandes d'essais :

« A partir de 1993, donc, l'agence du médicament est en charge des produits de thérapie génique et cellulaire. Une responsabilité à la fois administrative et technique. Mais les praticiens hurlent, pour eux la thérapie génique, ça n'est pas un médicament, mais un produit expérimental, ils nous disent « on n'a pas besoin de vos contrôles ». (...) De 90 à 95, on a mené un vrai combat. Les praticiens ne voulaient pas que les PTG et les PTC soient considérés comme des médicaments. Parce qu'un médicament, pour nous (c'est-à-dire l'Agence), ça signifie beaucoup de choses : la qualité du produit, sa sécurité d'emploi, son efficacité. »<sup>327</sup>

Alors que la restriction du champ d'application des modifications du patrimoine génétique humain édictée par le CCNE n'avait pas prêté à controverse, la décision du ministère de la Santé et de l'Agence du Médicament soulève parmi les chercheurs des oppositions bien plus franches. La qualification de « médicament » qui échoie aux produits de thérapie génique engage en effet l'ensemble de cette filière de recherche dans le complexe univers des textes et des lois qui

---

<sup>326</sup> Entretien avec Pierre-Jean Aymard, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'Afssaps, décembre 2001.

<sup>327</sup> Entretien avec Pierre-Jean Aymard, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'Afssaps, décembre 2001.

régissent, en France et en Europe, la production et l'évaluation des médicaments, et encadrent tout particulièrement l'action des grandes entreprises pharmaceutiques<sup>328</sup>.

La majorité des recherches en thérapie génique réalisées sur le sol français est le fait de laboratoires publics, affiliés notamment au CNRS ou à l'INSERM. Chercheurs et cliniciens mobilisent alors cette affiliation à une recherche publique présentée comme pure, désintéressée comme un gage suffisant quant à la qualité de leurs travaux et au respect des patients. A l'abri des tentations financières, de la précipitation qu'entraîne parfois la soumission aux exigences du marché, ils ne sauraient agir, à l'opposé de certains de leurs collègues américains, de façon dangereuse ou nuisible à leurs patients. Pour eux, la recherche française ne serait pas aussi proche du marché, de ses temps courts, de ses impératifs de rentabilité que sa consœur américaine.

Or, la réglementation que propose l'Afssaps est avant tout perçue comme un contrepoids, un rempart face aux abus que pourrait provoquer l'intrusion d'une logique marchande dans la conduite de leurs travaux. Mais, pour ses chercheurs, la recherche publique, qui place au centre de ses préoccupations la science et le bien-être des patients, n'a pas besoin d'un tel carcan : les chercheurs doivent rester seuls habilités à décider de l'opportunité des protocoles proposés. Si les acteurs de la recherche en thérapie génique acceptent volontiers de soumettre à des exigences éthiques les protocoles qu'ils entendent mener, ils ne souhaitent par contre pas se conformer leur pratique aux standards et aux normes qui gouvernent<sup>329</sup> l'industrie pharmaceutique.

---

<sup>328</sup> Sur quelques-unes des questions soulevées par cette réglementation, cf. Abraham J., Lewis G., (2000), Regulating medicines in Europe: competition, expertise and public health, London and New York, Routledge.

<sup>329</sup> Voir Thévenot L., (1997), "Un gouvernement par les normes; pratiques et politiques des formats d'information", in Conein. B. et Thévenot. L. (eds.), Cognition et information en société, Paris, Ed. de l'EHESS (Raisons Pratiques 8) : 205-241.

« Fischer, Tursz, et d'autres, ils nous disaient : ce n'est pas la peine que l'Agence du Médicament vienne nous emmerder. Ce ne sont pas des médicaments, ce sont des produits thérapeutiques. Ce n'est pas de l'industrie, c'est de la recherche : on n'a pas besoin du même encadrement. Nous sommes des chercheurs, nous avons des intentions pures.

A mon sens, c'était une bonne réaction, une vraie défense des valeurs, de l'éthique de la recherche. Mais ils étaient très naïfs en ce qui concerne la sécurité, l'aspect sanitaire des choses. Il ne s'agit pas seulement d'avoir une paillasse, de bricoler son produit dans un coin. Il faut des équipements adaptés, des procédés de fabrication industriels, fiables, un contrôle qualité. »<sup>330</sup>

Les arguments développés par les chercheurs sont entendus par les autorités, les membres de l'Agence du Médicament, qui comprennent les objections, les arguments de chercheurs : les thérapies géniques sont difficilement comparables avec la mise au point par les industriels de la pharmacie de nouvelles molécules. Néanmoins, contrôle de pratiques cliniques, de la fabrication des produits et du déroulement des essais apparaît nécessaire aux yeux des experts de l'agence. Ces derniers déplorent en effet que de nombreux chercheurs considèrent les thérapies géniques comme une technologie relativement simple, ne nécessitant que peu de moyens pour parvenir à mettre au point des produits susceptibles d'être utilisés et de fonctionner en clinique. Comme le souligne Pierre-Jean Aymard :

« En apparence, l'approche paraissait facile. On avait un gène, un vecteur ; il suffisait d'injecter. Les investigateurs avaient le sentiment qu'on pouvait bricoler ça sur un coin de paillasse. (...) »<sup>331</sup>

Parallèlement à cette facilité apparente de construction et d'emploi des produits de thérapie génique, nombre de chercheurs considèrent que plus est le recours à des modèles animaux comme non-pertinents. Ils jugent les résultats issus des manipulations animales

---

<sup>330</sup> Entretien avec Pierre-Jean Aymard, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'AFSSAPS, décembre 2001.

<sup>331</sup> Entretien avec Pierre-Jean Aymard, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'AFSSAPS, décembre 2001.

incommensurables avec les travaux qu'ils mènent, travaux qui visent à soigner des êtres humains, souvent au moyen de gènes issus du patrimoine génétique humain. Les études pré-cliniques exigées par l'Afssaps préalablement à la mise en place des essais leur semblent donc inadaptées, peu susceptibles de fournir des données extrapolables à des cas humains. Pour l'Agence du Médicament, il apparaît – comme pour tout autre type de médicament - exclu de laisser place à des essais ne reposant pas sur des données pré-cliniques solides.

« La situation était comparable à celle en place aux Etats-Unis, où les chercheurs jugeaient les travaux sur les animaux inutiles ; les gens affirmaient qu'ils travaillaient sur des gènes humains, que c'était complètement différent, qu'ils n'avaient pas de bons modèles. Les chercheurs avaient leur gène, ils pensaient qu'il suffisait de l'injecter. Certains ont fait preuve d'une naïveté, d'une innocence complète. Ce qu'on a du sans cesse combattre, c'est des gens qui affirmaient « mon produit est un gène humain, je ne peux le tester que chez l'homme. La phase animale est inutile. Il faut que je passe directement de la paille à l'homme. » . »<sup>332</sup>

Dans la première moitié des années 1990, la qualification des produits de thérapie génique comme médicament soulève donc des enjeux qui portent directement sur les pratiques de recherche. Il en va d'une redéfinition, légalement imposée, à la fois de la pratique de laboratoire (exigences accrues en termes de travaux pré-cliniques) et du passage à l'expérimentation clinique (qui doit répondre aux exigences entourant la mise en place de tout essai clinique). Une fois considérés comme médicaments, les produits de thérapie génique, les méthodes de leur développement et de leur évaluation ne sont plus soumis aux seules exigences formulées par les chercheurs eux-mêmes, par les individus directement en prise avec les protocoles dans le laboratoire ou la clinique. Ils deviennent objets de réglementations, voient leurs qualités minimales (sécurité d'emploi, adéquation des

---

<sup>332</sup> Entretien avec Pierre-Jean Aymard, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'Afssaps, décembre 2001.

conditions de fabrication), et les modalités de leur mise à l'épreuve en situation « réelle » (c'est-à-dire clinique) redéfinies par des acteurs tiers : agences gouvernementales, comités d'évaluation...

Cette situation prête à controverse plutôt qu'à conflit : ce n'est pas tant l'existence d'une réglementation que contestent les chercheurs que la capacité de cette dernière à absorber, à tenir compte des spécificités des thérapies géniques. Ils craignent de se voir imposer des exigences comparables, voire supérieures, à celles qui pèsent sur les grands laboratoires pharmaceutiques privés, et de ne pouvoir y faire face, de se trouver de fait obligés de renoncer à la pratique clinique.

#### **4.3.1 - Le système français d'encadrement :**

Ainsi, à partir de 1993, et sur décision du ministère de la Santé, l'utilisation clinique des produits de thérapie génique est soumise à l'approbation de l'Afssaps, qui exige des chercheurs que des essais cliniques en bonne et due forme soient mis en place. Trois ans plus tard, la loi du 28 mai 1996 vient confirmer cette situation : elle définit précisément ce qu'est « un produit de thérapie génique »<sup>333</sup>, et impose en ce qui concerne leur utilisation clinique l'application simultanée des réglementations portant sur les essais cliniques et la manipulation d'OGM. De ce dernier point résulte que la manipulation de ces produits ne pourra être effectuée que dans des établissements dûment agréés<sup>334</sup>.

---

<sup>333</sup> Loi n° 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire. Cette loi pose que « les produits biologiques à effet thérapeutique incluent les organes, les tissus et les cellules modifiés à des fins thérapeutiques. Afin d'assurer la sécurité sanitaire, leur utilisation est subordonnée à des mesures spécifiques visant à l'évaluation des risques connus et de leurs effets ainsi qu'à l'identification des risques émergents et hypothétiques. ». Elle définit les « produits de thérapie génique », comme « visant à transférer du matériel génétique ».

<sup>334</sup> « La préparation, la conservation, la distribution, l'importation et l'exportation des produits de thérapie génique et cellulaire sont réalisées par des établissements ou

Les protocoles de thérapie génique, du fait de leur nouveauté et de leur dimension expérimentale, sont soumis à un régime spécifique, plus strict que celui régulant la mise en place d'essais cliniques « classiques », et impliquant l'obtention d'une autorisation préalable. Plusieurs institutions interviennent dans le processus d'évaluation d'un essai. Chaque protocole, préalablement à son démarrage, doit être examiné et validé par l'Afssaps, mais aussi un CCPPRB local, en charge de l'agrément éthique de l'essai, ainsi que par la CGB, et la CGG, organismes en charge de l'autorisation de l'essai en ce qu'il consiste en la manipulation et la dissémination d'organismes génétiquement modifiés. Les investigateurs devront attendre le feu vert de chacune de ces instances avant de procéder à la réalisation du protocole.

Dans une optique de simplification, l'Afssaps met néanmoins en place, en 1995, une formule de « guichet unique » qui regroupe l'ensemble des institutions à l'exception des CCPPRB. Une unique demande est déposée par le promoteur de l'essai auprès de l'Afssaps, qui se charge de faire parvenir le dossier aux commissions de génie génétique et biomoléculaire. Il s'agit pour l'agence d'alléger la dimension administrative du parcours d'autorisation des essais, de ne pas contraindre les investigateurs à remplir plusieurs fois des dossiers comparables.

#### **4.3.2 - L'autonomie de la question éthique**

L'autorisation préalable nécessaire à la réalisation d'un essai clinique de thérapie génique est donc fondée sur la mise en place simultanée, et par des institutions différentes, de plusieurs schèmes d'évaluation. Le protocole est mis à l'épreuve par différents comités, à l'aune de

---

organismes autorisés par l'autorité administrative qui s'assure du respect des bonnes pratiques et, le cas échéant, des dispositions du titre Ier du présent livre et de la loi n°92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés. » (extraits de la loi n° 96-452 du 28 mai 1996).

différents ensembles de textes, de corpus réglementaires. Chacun des comités dispose de la possibilité de refuser l'autorisation ou de demander aux investigateurs soit une modification des caractéristiques de la recherche clinique proposée, soit un supplément d'informations sur l'un des points développés dans la demande d'agrément.

Le passage devant un CCPPRB participe de l'application de la « loi Huriet » de 1988, qui rend obligatoire l'approbation préalable d'un comité d'éthique avant toute recherche biomédicale (ainsi que le consentement éclairé des patients concernés)<sup>335</sup>. Les CCPPRB sont en charge du respect de la personne dans le cadre des recherches cliniques. Deux principaux éléments guident l'action de ces comités : tout d'abord, le souci d'information des patients : il faut que les personnes incluses dans les essais disposent de l'ensemble des données nécessaires à la bonne compréhension du protocole et de ses enjeux. Ensuite, il est obligatoire que les investigateurs recueillent le consentement éclairé de chacun des patients participant<sup>336</sup>.

Il est à noter, dans le cadre des essais de thérapie génique, que le CCPPRB est la seule institution qui ne procède pas à l'évaluation des protocoles dans le cadre du système de guichet unique mis en place autour de l'Afssaps. L'éthique se pose ici comme une entité séparée des considérations « techniques » portant sur la sécurité des protocoles<sup>337</sup>. Cette séparation et des procédures est à lier avec la

---

<sup>335</sup> Sur les effets de cette loi sur la recherche biomédicale, voir Fagot-Largeault A., (2000), « Les pratiques réglementaires de la recherche clinique : bilan de la loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales », Médecine/Sciences, 16 : 1198-202.

<sup>336</sup> Voir notamment : Amiel P. (2002), « Enquête sur les pratiques d'information et recueil du consentement dans la recherche biomédicale : consentir, mais à quoi ? », Revue franç. des affaires sociales, 3 : 219-34.

<sup>337</sup> Dominique Memmi a analysé quelques-unes des conditions sociales ayant conduit à cette situation, assez caractéristique de la France, de relative autonomie du « magistère éthique » : Memmi D., (1996), Les Gardiens du corps. Dix ans de magistère bioéthique, Paris, Ed. de l'EHESS, 1996.

« normalisation éthique » des thérapies géniques qui a déjà été évoquée ici.

Si spécificité des thérapies géniques il y a, elle ne semble pas se manifester dans les exigences que formulent les CCPPRB vis-à-vis de ces protocoles. Le traitement éthique des essais cliniques de thérapie génique ne participe pas d'un quelconque régime d'exception et repose, comme l'ensemble des autres protocoles, sur un dispositif contractuel (le consentement éclairé comme contrat entre médecin et patient), assorti de la délivrance aux patients des informations jugées pertinentes par les cliniciens et chercheurs quant à la compréhension des mécanismes et enjeux de l'essai. A en croire les différents investigateurs et cliniciens interrogés, si l'on se concentre sur cette étape du dispositif d'évaluation, sur la manière dont les CCPPRB se penchent sur l'information et le consentement des personnes incluses dans les essais de thérapie génique, aucune différence majeure, aucune spécificité n'est à relever. Comme dans tout protocole, il s'agit de fournir aux patients une information juste, et lisible, compréhensible dans la mesure du possible, puis d'obtenir, dans les conditions requises, leur consentement. Ce n'est pas du côté des notions que garantit l'éthique (le respect de la personne, sa bonne information, son consentement) que sont à chercher les enjeux, les questions spécifiques que soulèvent les protocoles fondés sur le transfert de gène vis-à-vis des patients.

Conclure à la non-spécificité des thérapies géniques de ce point de vue, à leur « banalisation », ainsi qu'à celui des expérimentations cliniques qu'elles proposent, serait néanmoins erroné. Les protocoles mis en place anticipent en effet les éventuelles objections éthiques qui pourraient leur être opposées. Les investigateurs ne proposent pas à la légère, et à n'importe quel patient, leur inclusion dans des essais de ce type. Ni traitements de confort, ni traitements de premier choix : les thérapies géniques demeurent des thérapeutiques expérimentales,

proposées la plupart du temps à des personnes ne disposant pas d'alternatives en termes curatifs<sup>338</sup>.

#### **4.3.3 - La saisie par le droit – une double qualification**

Cet examen du système français d'encadrement des essais cliniques de thérapie génique laisse entrevoir, à travers la diversité des institutions impliquées, à travers celle des textes, des règlements et des lois convoqués, la complexité du « montage » que constitue un tel essai. Les critères et exigences qui procèdent de cette « double qualification » (médicament et OGM) sont nombreux et variés. Tout d'abord, en tant que les produits de thérapie génique sont des médicaments, ils sont soumis à des exigences strictes en termes de production, de sécurité et d'évaluation. En tant ensuite que les produits de thérapie génique sont des OGM, leur manipulation et leur éventuelle dissémination doivent répondre à l'ensemble des règlements régissant l'utilisation et la traçabilité de ce type de produits.

Le processus de qualification et de « saisie par le droit » des thérapies géniques et de leur pratique clinique s'affine et se précise à travers cette qualification, qui pose les bases des exigences concrètes qui sont formulées par les autorités aux investigateurs désireux de procéder à des essais cliniques de thérapie génique.

---

<sup>338</sup> Comme le souligne Ph. Amiel : « La prégnance de la problématique vitale affaiblit ou neutralise la distinction soins/recherche lorsqu'il y a peu ou pas d'alternative de traitement (essais ouverts en épileptologie pédiatrique ; certains protocoles dans le VIH ou en cancérologie) ». Amiel P. (2002), *op. cit.* Nombre de protocoles de thérapie génique relèvent de cette situation, en particulier ceux portant sur des cancers. L'enjeu est certainement différent lorsqu'il s'agit de pathologies monogéniques : ce n'est alors pas tant la « problématique vitale » qui est en jeu, que celle du handicap. Dans chacun de ces cas néanmoins, la dimension éthique des essais de thérapie génique se fonde dans un questionnement plus large, sans apparemment soulever d'enjeux spécifiques liés à la « nature » du protocole.

L'entité qui rend possible le passage du « laboratoire confiné » vers le « grand monde »<sup>339</sup> de la clinique, qui permet la transformation des entités expérimentales en médicament, c'est tout simplement le dossier remis par les investigateurs à l'Afssaps. Ce dossier, au format prédéfini, synthétise l'ensemble des données mobilisées pour justifier de la pertinence de l'essai, et expose jusque dans ses moindres détails le déroulement prévu des opérations à venir. Il est le lieu où s'hybrident procédures expérimentales, thérapeutiques et juridiques.

---

<sup>339</sup> Ces deux termes sont repris de : Callon M., Lascoumes P., Barthe Y., (2001), Agir dans un monde incertain. Essai sur la démocratie technique, Paris, Seuil.

#### 4.4 - La « fiche de renseignement pour un essai clinique utilisant un produit de thérapie génique » : informer les pratiques cliniques

Lorsque la question de l'évaluation des protocoles cliniques de thérapie génique est abordée avec les acteurs, investigateurs qui y sont confrontés, ils évoquent pour la plupart la fiche de renseignement qu'ils doivent remplir et remettre à l'Afssaps. C'est ce dossier qui permet de décrire l'essai, et qui donc fonde et permet son évaluation. En témoigne la brève séquence suivante :

J'ai rendez-vous avec Aurélien Mercier. Immunologiste et hématologiste de formation, il travaille dans l'unité depuis 1995. C'est un des piliers du laboratoire, supervisant plusieurs des axes de recherche qui y sont développés, largement impliqué dans la mise en place des essais cliniques qui y sont menés. Il s'est beaucoup investi dans la création du Centre de Thérapie Génique, structure répondant aux exigences de la réglementation sur les essais cliniques de thérapie génique qui va bientôt être mis en service, et permettre aux chercheurs de l'équipe de réaliser, sur le site même de la Pitié-Salpêtrière des essais cliniques de petite échelle.

L'objet de ma visite est d'en apprendre plus sur ce Centre (cf. le prochain chapitre), mais aussi sur le premier essai qui va y être mené. L'historique de la construction du CTG est tout d'abord évoqué. Puis l'essai à venir. Immédiatement, Aurélien Mercier évoque l'Afssaps, son processus d'évaluation des dossiers des essais cliniques, le dossier qu'il est en train de remplir. Je lui demande s'il est possible pour moi d'en obtenir une copie.

« Le dossier n'est pas encore terminé, et de toute façon, c'est une masse de paperasses, de données techniques. Rien de susceptible de vous intéresser. »

Et Aurélien Mercier de se retourner, et de se plonger dans les documents qui se trouvent à proximité de son bureau :

« Tenez, ceci, c'est le dossier que nous communique l'Afssaps. Le dossier vierge, c'est-à-dire toutes les questions qui nous sont posées. Et rien que ça, c'est déjà énorme ».

Et de me tendre une épaisse liasse. Le document s'intitule « Fiche de renseignement pour un essai clinique utilisant un produit de thérapie génique », et compte près de 35 pages.<sup>340</sup>

---

<sup>340</sup> Entretien avec Aurélien Mercier, hôpital Pitié-Salpêtrière, 17 décembre 2001.

Pour les chercheurs du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, la mise en place d'un essai constitue un événement crucial. Une part importante de l'activité du laboratoire est en effet tournée vers la réalisation de ces essais. Le dossier remis par l'équipe à l'Afssaps constitue l'aboutissement d'un long et minutieux travail autour de l'essai. Ce dernier a porté tant sur les données animales nécessaires à la validation du protocole, sur la mise en place d'une infrastructure scientifique, technique et sanitaire susceptible d'accueillir l'essai, que sur la partie clinique proprement dite (définition des critères d'inclusion et d'exclusion des patients, rédaction des protocoles de consentement éclairé...).

C'est donc ce dossier qui va être au centre de cette partie. Je m'attarderai ici sur le format descriptif qu'il impose aux investigateurs et, partant, tenterai de spécifier les caractéristiques du système français d'encadrement des essais de thérapie génique.

#### **4.4.1 - La fiche de renseignement comme « point de passage obligé » :**

« Aujourd'hui pour un essai clinique de thérapie génique, il faut donc déposer un dossier. Le format du dossier est important : il est structuré de manière à ce que les experts trouvent facilement les informations dont ils ont besoin. On a eu quelques copies libres au tout début, pour les tous premiers essais. Mais, dès 1995, on a réuni des experts pour une évaluation, une réflexion, et on a pondu un dossier standard.

Le but de ce format, c'est de faciliter la communication entre demandeurs et évaluateurs. En 1995, les investigateurs nous ont dit : « il y a déjà le dossier du CCNE, celui de la CGB, celui de la CGG, vous allez pas nous en ajouter un autre ? »

Donc on s'est réuni avec les gens de la CGB et de la CGG, et on s'est mis d'accord sur un format, un dossier unique, même si les évaluations restent séparées. Et l'Afssaps s'est proposée pour faire office de « guichet unique ».

(...)

Les dossiers sont confidentiels. ils contiennent des données brutes autour du produit et ne sont donc pas accessibles au public. C'est important notamment pour les industriels qui travaillent sur ces produits. »<sup>341</sup>

L'examen de ce dossier, des exigences formulées à travers les questions de l'Afssaps, de la manière dont il décrit l'essai, constitue une entrée de choix pour l'analyse du processus d'autorisation des essais cliniques de thérapie génique en France. Il s'agit en effet la principale interface entre évaluateurs et évalués, l'entité sur laquelle va porter « l'épreuve »<sup>342</sup> qui va mener à l'autorisation du protocole clinique. Il engage pour les chercheurs le résultat de mois, d'années de travaux. Il engage aussi les évaluateurs qui, en donnant éventuellement leur feu vert à l'essai, mettent en risque leur crédibilité ainsi que la pertinence des institutions auxquelles ils appartiennent. Institutions qui sont censées assurer, en France, que les essais de thérapie génique sont réalisés dans des conditions de sécurité, de pertinence scientifique, de respect des patients optimales.

A l'image du protocole clinique qui engage, selon Ilana Löwy<sup>343</sup>, cliniciens et patients, cette « fiche de renseignement » matérialise, en cas d'autorisation de l'essai, le contrat passé entre investigateurs et

---

<sup>341</sup> Entretien avec Pierre-Jean Aymard, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'Afssaps, décembre 2001.

<sup>342</sup> Sur ce terme, voir Latour B., (1984), Les Microbes: guerre et paix, suivi de Irréductions, Paris, A.M. Métailié.

<sup>343</sup> I. Löwy a étudié la matière dont le protocole clinique formalise, au vu de l'inconnu que comporte toute recherche thérapeutique expérimentale, le rapport entre médecin-expérimentateur et patient : « le protocole est à la fois un outil descriptif et prescriptif. Il délimite le cadre d'un essai thérapeutique, définit les questions susceptibles de surgir et détermine la manière de les poser. En même temps, l'écriture d'un protocole thérapeutique peut neutraliser ou tout du moins limiter les interrogations relatives aux buts d'une expérience clinique. » Löwy I., (1995), "La standardisation de l'inconnu : les protocoles thérapeutiques en cancérologie", Techniques et culture, 25-26 : 73-108.

Voir aussi sur ce point : Berg M., (1998), "Order(s) and disorder(s): of protocols and medical practices", in Berg M., Mol A. (Eds.), Differences in Medicine. Unraveling Practices, Techniques and Bodies, Durham, Duke University Press : 226-246.

évaluateurs, une partie s'engageant à en respecter les termes dans la conduite de la recherche clinique, l'autre délivrant son accord quant à la réalisation du projet. Elle fixe simultanément la liste des exigences formulées par les agences en charge de l'autorisation de l'essai, et celle des questions auxquelles vont devoir répondre les investigateurs et promoteurs de l'essai.

Sur plus de 30 pages, le dossier décline de « très nombreuses questions »<sup>344</sup>, dans l'objectif de « réunir en un seul document l'ensemble des informations sur un projet d'essai clinique faisant appel à un produit de thérapie génique ». Une fois complété, ce dossier est soumis par les investigateurs au « guichet unique » de l'Afssaps, charge à cette dernière de le faire parvenir à la CGG et à la CGB, ainsi qu'au groupe thérapie génique du Département d'Evaluation des produits Biologiques (DEPB) de l'Agence. L'examen du dossier par les différents groupes d'experts va de pair avec la tenue de réunions, au cours desquelles investigateurs et représentants des commissions et agences d'évaluation se rencontrent afin de discuter du projet, d'en préciser certains éléments, éventuellement d'en amender quelques points.

Le délai de traitement du dossier a clairement été établi, fixé de manière de manière légale à 90 jours : le directeur de l'Afssaps dispose donc de trois mois, à compter du dépôt du dossier, pour faire parvenir aux investigateurs une réponse.

#### **4.4.2 - Le format descriptif d'un essai clinique de thérapie génique**

Les questions constitutives du dossier sont réparties en cinq catégories :

Le premier intitulé (« Généralités ») permet un bref rappel des grands traits et enjeux du protocole, ainsi qu'un recensement des acteurs en

---

<sup>344</sup> Entretien avec Pierre-Jean Aymard, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'Afssaps, décembre 2001.

présence : promoteur, investigateurs principaux et secondaires, mais aussi principaux produits utilisés dans l'essai, dont notamment le gène d'intérêt. Cette partie se clôt sur une recension des lieux de production, de contrôle et d'administration du produit de thérapie génique. Chacun de ces lieux doit, au titre du décret du 27 mars 1993<sup>345</sup>, être agréé, certifié conforme et apte à la production et à l'utilisation, dans toutes les conditions de sécurité requises, d'un OGM. Enfin, c'est dans cette partie qu'est mentionné le texte exact du formulaire de consentement éclairé qui devra être signé par chacun des patients inclus dans l'essai.

Aux généralités succède la première partie, intitulée « enseignements relatifs à l'OGM. Confinement et évaluation des risques de dissémination. » L'ensemble des caractéristiques de l'OGM, c'est-à-dire du produit de thérapie génique (gène plus vecteur) y sont répertoriées, depuis la séquence génétique mise en œuvre jusqu'aux moindres détails de sa production (micro-organismes utilisés, mais aussi nom, prénom et qualification des « opérateurs impliqués » dans l'exécution des manipulations, ainsi que des personnes en charge du contrôle qualité des différents sites). Sont aussi passées en revue l'ensemble des interactions possibles entre l'OGM et son environnement : ses éventuels modes de dispersion au sein du laboratoire, les modalités de son stockage, de son transport, et de son éventuelle congélation.

La seconde partie du dossier : « Renseignements pharmaceutiques et biologiques » dresse l'inventaire des caractéristiques des entités biologiques mobilisées dans la construction du produit de thérapie génique. Elle prévoit notamment une description minutieuse du vecteur et de l'ensemble de ses composantes (cellules productrices de vecteurs, mais aussi les différents types de séquence génétique dont il est composé dont notamment le promoteur).

---

<sup>345</sup> Décret 93-774 du 27 mars 1993, modifié par le décret 98-18 du 8 janvier 1998 : Liste des techniques de modification génétique et critères de classement des OGM.

Les cellules ciblées, le vecteur lui-même, les cellules productrices de vecteurs (dans le cas d'un vecteur viral) doivent tour à tour être caractérisés avec précision, et surtout référencés. Cette référence peut être un brevet, une ou plusieurs publications, ou la description de cette entité telle que présente dans une « collection » (c'est-à-dire une banque de données biologiques).

Toutes les étapes participant de la production du produit de thérapie génique doivent être décrites, ainsi que l'ensemble des contrôles et vérifications dont celui-ci va faire l'objet. Il s'agit pour les investigateurs d'être en mesure de justifier, à travers une méthodologie adaptée et le recours systématique au contrôle-qualité, que le produit ainsi réalisé est absolument pur et conforme à la description qui en a été fournie. Aucune entité biologique ou chimique non mentionnée ne doit être présente, et l'ensemble des séquences génétiques contenues et exprimées dans l'organisme doivent être identiques à celles prévues dans le dossier.

La troisième partie a pour titre « Eléments de pharmaco-toxicologie »

« Dans ce chapitre, les données de pharmacologie / toxicologie (données pharmaceutiques ou expérimentales) seront présentées pour apporter des informations en termes de sécurité, d'action pharmacologique et de ciblage qui permettent de justifier le passage aux essais cliniques ». <sup>346</sup>

Les caractéristiques du gène, du vecteur sont donc à nouveau passées en revue, ici dans l'objectif de s'assurer que leur comportement dans l'organisme humain sera bien celui attendu. La distribution du vecteur dans l'organisme, sa capacité à infecter différents types de cellules, mais aussi les réactions immunitaires ou les phénomènes délétères qu'il est susceptible d'entraîner (carcinogénèse notamment) sont à décrire, à renseigner. C'est ici aussi que l'impact du transfert de gènes sur les cellules cibles est évalué : comment, où, et pendant combien de temps le gène d'intérêt va-t-il être exprimé ? Quelles sont les

---

<sup>346</sup> Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, (1995), Fiche de renseignement pour un essai clinique utilisant un produit de thérapie génique.

expériences animales qui ont permis d'établir ces points ? Quelles sont les doses et les fréquences d'administration qui ont été retenues pour l'essai, et sur la base de quelles données ?

En relation directe avec l'état de la législation sur les thérapies géniques, les investigateurs doivent aussi être en mesure d'assurer qu'aucune des cellules germinales des patients ne seront modifiées au cours du protocole.

Enfin, la quatrième et dernière partie du dossier s'intitule « Essais cliniques ». C'est dans cette partie que sont examinées les données relatives à la configuration clinique qui fonde l'essai. Les investigateurs y décrivent l'ensemble des caractéristiques du protocole : critères d'inclusion et d'exclusion des patients, déroulement prévu, traitement étudié et éventuels traitements associés. Le « rationnel » de l'essai est présenté ici : quels sont les éléments qui fondent sa pertinence dans le cas clinique considéré ? Quels sont ceux qui permettent d'anticiper des résultats favorables aux patients (données pré-cliniques, mais aussi autres essais cliniques réalisés dans des configurations comparables) ? Quelles sont aussi les alternatives thérapeutiques dont disposent les patients inclus, et les effets secondaires auxquels ils sont susceptibles d'être confrontés ?

Enfin, sont mentionnés les critères d'évaluation de l'essai. La liste des données recueillies est présentée ici, ainsi que les différents tests, prélèvements et méthodes qui vont permettre de les produire. La signification de ces données dans le cadre de la configuration pathologique et thérapeutique que constitue l'essai doit aussi être examinée.

#### **4.4.3 - Les trois registres de l'évaluation des dossiers**

Trois principaux types d'interrogations sont à l'œuvre dans ce dossier d'évaluation, qui mettent en scène autant de préoccupations quant au bon déroulement de l'essai, mais aussi autant de manières d'en juger les mérites.

Le premier registre mobilisé est celui du *confinement* : il s'agit en premier lieu de confiner physiquement l'OGM, d'anticiper toutes ses interactions possibles avec le « monde extérieur », depuis les locaux où sont réalisées les manipulations jusqu'aux personnels en charge de leur réalisation, en passant par le patient lui-même qui, bon gré mal gré, va se retrouver, au terme de l'essai, vecteur potentiel de propagation d'un OGM. Mais il s'agit aussi d'un confinement « biologique » : s'assurer que le produit de thérapie génique ne va produire que les seuls effets prévus par les chercheurs, sans influencer de manière significative (ou tout du moins délétère pour le patient) sur le fonctionnement de l'organisme du malade. L'utilisation d'un produit de thérapie génique ne doit donner lieu à aucune modification génétique incontrôlée, tout particulièrement dans les cellules germinales du malade. Les caractéristiques de ce produit sont donc examinées avec le plus grand soin, et en conjonction avec les conditions de son utilisation (locaux utilisés, transport et stockage du produit, modalités d'administration du produit du malade...), afin d'assurer qu'à aucun moment il ne se trouvera en un site dans lequel sa présence n'est pas dûment prévue.

Si la question du confinement physique rentre explicitement dans les compétences des commissions de génie génétique et biologique, et motive leur participation au processus d'évaluation des essais, celle du confinement biologique ne fait l'objet d'aucune attribution explicite à l'une des trois institutions en charge du traitement « technique »<sup>347</sup> du dossier. Il s'agit néanmoins, dans les deux cas, d'inscrire l'action et la propagation des produits de thérapie génique, en tant qu'OGM et entité susceptible de venir modifier la séquence génétique de certaines cellules, dans un cadre physique et biologique clairement circonscrit. De nombreux dispositifs socio-techniques sont mobilisés par les investigateurs pour répondre à cette injonction, depuis le recours à des locaux confinés, la destruction par le feu de certains des

---

<sup>347</sup> Le terme « technique » est utilisé ici simplement pour désigner la partie du processus d'autorisation des essais de thérapie génique prise en charge par l'Afssaps, la CGB et la CGG : elle s'oppose au traitement éthique, qui est le fait d'un CCPPRB.

matériaux utilisés dans les manipulations jusqu'à la mise au point de vecteurs ciblant des types donnés de cellules.

Ainsi le dossier participe tout d'abord d'une « mise en espace » de l'essai clinique : le droit impose de limiter l'espace au sein duquel va se dérouler le protocole, de définir la manière dont il va être circonscrit.

Le second registre mobilisé dans la fiche de renseignement concernant l'essai relève d'une logique de *certification* : toutes les entités que mobilise, à un moment où à un autre, la réalisation de l'essai, doivent être dûment certifiées, c'est-à-dire pourvues du label garantissant leur capacité à effectuer les tâches pour lesquelles elles ont été prévues. Les différents laboratoires où sont réalisées les préparations des produits doivent être accrédités, les cellules référées au sein d'une banque de données biologiques, les manipulateurs clairement identifiés en tant qu'individus et titulaires des diplômes adaptés, les articles fondant le protocole publiés dans des revues, et donc certifiés par les pairs. L'ensemble du processus de production et d'administration du produit de thérapie génique est ainsi retracé à travers les différents certificats qui caractérisent les actants intervenant dans chacune des étapes. La certification permet ici la description détaillée, exhaustive et éventuellement vérifiable *a posteriori* des éléments et des opérations constituant l'essai clinique. La mise en place de cet « arsenal » descriptif constitue pour les investigateurs une tâche administrativement et techniquement lourde (ce point est plus amplement développé dans le chapitre suivant). Il s'agit de « mettre en qualité » l'essai, c'est-à-dire d'assurer la traçabilité de l'ensemble de composants et des manipulations qui en participent.

Enfin, le troisième registre mobilisé dans l'évaluation d'un essai de thérapie génique est le registre *clinique*. Comme dans le cas d'un essai « classique », il s'agit de rendre compte du ratio risques engagés / bénéfices escomptés pour le patient, mais aussi pour les équipes

cliniques et de recherche. Il ne s'agit pas à proprement parler d'évaluer ici l'éthique de l'essai. Cette dimension, et le processus d'évaluation qui y est lié, sont en France le fait d'organismes spécialisés, les CCPPRB, qui se consacrent, seuls, et de façon exclusive, à la revue des éléments éthiques des projets de recherche biomédicale. Le registre clinique consiste plutôt à justifier, sur la base de la situation des patients concernés, des caractéristiques du traitement proposé, des résultats - tant thérapeutiques que scientifiques - escomptés, la pertinence du protocole en tant qu'activité de soins et de recherche. La fiche de renseignement de l'essai répertorie ainsi les principales interrogations soulevées par le protocole, ainsi que les dispositifs de production de la preuve prévus pour y répondre : prélèvements, analyses, mesures, comparaisons, éventuelles statistiques. Il est à noter que c'est seulement à la fin du dossier, une fois posés les éléments concernant le confinement de l'essai et la certification de la procédure, qu'il est procédé à l'évaluation du protocole en termes de coûts et bénéfices. D'un côté, bénéfices éventuels pour le patient, mais aussi pour l'équipe de cliniciens et de chercheurs. De l'autre coûts en termes de lourdeur, de pénibilité éventuelle de la procédure clinique, de dangers potentiellement courus par le patient... On retrouve ici les caractéristiques qui participent, de façon plus large, à l'évaluation des mérites de toute thérapeutique innovante dans le cadre d'un essai clinique : il s'agit de « mettre en balance » ses dimensions scientifiques, thérapeutiques, cliniques et éthiques, de fonder sa pertinence en évaluant, en tentant d'anticiper le type de mise en risque<sup>348</sup> dont il participe.

---

<sup>348</sup> Sur ce terme, cf. notamment Stengers I., (1997), Cosmopolitiques - Tome 6. La vie et l'artifice: visages de l'émergence, Paris, La découverte / Les empêcheurs de penser en rond.

## 4.5 - Conclusion :

Les enjeux soulevés par les thérapies géniques, et par les pratiques cliniques et expérimentales qui y sont liées, dépassent le cadre des seules interrogations sur les risques liés aux biotechnologies. Le passage de la « science confinée » (ici les manipulations de laboratoire, conduites *in vitro*, ou sur des modèles animaux) à la « science de plein-air »<sup>349</sup> (les essais cliniques) participe ici d'une configuration tout à fait particulière. Il s'agit en effet, dans un seul mouvement, de passer de la paillasse à un environnement médical et clinique ouvert, de l'expérimentation à une tentative à la fois expérimentale et thérapeutique, d'organismes de laboratoire à des patients humains, de formes modélisées ou « mimées » des pathologies à une série de cas cliniques réels. Il s'agit à la fois de créer et de disséminer un OGM, de mener une recherche clinique, et d'essayer de soigner un individu, souvent bien mal en point.

La « mise en société » de cette pratique thérapeutique et expérimentale est passée par ce qui a été ici décrit comme une saisie par le droit, c'est-à-dire par l'appropriation et la qualification par un ensemble de textes, d'institutions et des procédures de pratiques qui relevaient jusqu'alors du seul arbitre des chercheurs. Plusieurs étapes ont été distinguées dans ce processus. La première, largement initiée par les pionniers des thérapies géniques eux-mêmes, et participant de la mise en œuvre de critères éthiques, a consisté à exclure du champ des thérapies géniques deux types d'objectifs : l'amélioration de l'être humain, et la correction d'un caractère au niveau non pas individuel mais d'une lignée. Cette éthicisation a permis de légitimer la pratique des thérapies géniques.

Il a ensuite fallu qualifier les entités que manipulaient les thérapies géniques. Pour ce faire, le législateur s'est appuyé sur deux catégories pré-existantes : celle de médicament, et celle d'OGM. Cette phase n'a pas été sans susciter de controverse, les chercheurs craignant que

---

<sup>349</sup> Callon M., Lascoumes P., Barthe Y., (2001), *op. cit.*

l'alourdissement des procédures administratives en découlant ne rende très complexe la mise en œuvre des essais. Enfin, la publication par l'Afssaps de la « fiche de renseignement pour un essai clinique utilisant un produit de thérapie génique » a permis de stabiliser la liste des exigences et le format descriptif exigés en vue de la réalisation de tels essais.

Les thérapies géniques, et plus particulièrement leurs applications cliniques, ont ainsi conduit à la mise en place d'un espace réglementaire spécifique. La définition de ce dernier n'est pas allée sans controverses. En effet, il ne s'agissait pas seulement de fixer un cadre réglementaire pour une entité, une pratique pré-existante, mais avant tout, à travers la création d'un dispositif d'évaluation et d'autorisation, de définir ce en quoi les thérapies géniques allaient consister : mise au point d'un médicament et dissémination d'un OGM, et non pas test d'une « chose expérimentale », aux modalités susceptibles d'être fixées par les seuls scientifiques en charge de la recherche. Aucune institution n'était en mesure, au moment où ont été effectuées les premières demandes d'essais sur le territoire français, d'en envisager l'ensemble des aspects. Il a donc fallu recourir à un montage institutionnel complexe, parfois lourd et finalement formalisé dans la loi de 1996, pour adresser les principales particularités résultant de la « double qualification » des essais cliniques de thérapie génique. La procédure de guichet unique, puis d'évaluation simultanée des dossiers par les institutions en charge des différents aspects techniques de l'essai, l'évaluation éthique du protocole par les CCPPRB participent ainsi à la fois de la prise en compte et de la mise en forme des spécificités des thérapies géniques, à l'aune de trois principaux critères : confinement, certification et pertinence clinique.

Par bien des aspects, ce « montage » apparaît caractéristique de la complexité et de la multiplicité des interrogations que soulèvent les

pratiques biomédicales modernes<sup>350</sup>. Risque biologique, pertinence clinique, respect de l'éthique, questionnements scientifiques sont abordés, si ce n'est de manière conjointe, au moins de manière simultanée lors du processus d'autorisation des essais cliniques de thérapie génique. Différentes manières de mettre en balance risques et bénéfices, de rendre compte de la (non) pertinence d'un dispositif d'essais cliniques sont ainsi mobilisées. Cette juxtaposition d'épreuves, si elle ne prétend pas à une quelconque exhaustivité, à une représentation de l'ensemble des points de vue susceptibles de porter sur un protocole, n'en constitue pas moins un régime d'autorisation bien spécifié. Ainsi les chercheurs distinguent-ils sans problème le régime français de ses contreparties étrangères : le système italien, peu structuré et souvent accusé de pouvoir laisser place à tous les abus, le système américain, laxiste dans un premier temps, aujourd'hui parmi les plus exigeants au monde, suite à l'affaire Gelsinger<sup>351</sup>...

Autre trait caractéristique de la médecine moderne : à la relation de confiance qui auparavant liait le médecin à son patient<sup>352</sup>, se substitue ici une configuration où l'ensemble des personnes, des équipements et des procédures participant d'un essai clinique doivent faire la preuve préalable de leur qualité. Où des institutions régulatrices tierces sont en charge de la vérification préalable et systématique des certificats exhibés par chacun de ces actants.

Les patients eux-mêmes sont d'ailleurs soumis à ce régime : les conditions d'inclusion dans les essais cliniques de thérapie génique sont des plus drastiques, et les caractéristiques requises, en termes de

---

<sup>350</sup> Pour une analyse de quelques-uns des développements récents de la biomédecine, et de la manière dont elle reconfigure quelques-unes des principales catégories jusqu'alors mobilisées dans la pratique médicale, cf. notamment : Webster A., Brown N., (2004), New Medical Technologies and Society: Reordering Life, Cambridge, Polity Press.

<sup>351</sup> Ce point a été abordé dans l'introduction de cette thèse.

<sup>352</sup> Ici compris dans le cadre de l'expérimentation de nouvelles thérapeutiques. Après tout, la loi Huriet, qui entérine en France les formes modernes d'expérimentation clinique, ne date que de 1988.

parcours pathologiques et thérapeutiques, sont très précises<sup>353</sup>. A ce travail de mise en écriture, de mise en qualité des pratiques médicales et expérimentales, répond une forme contractuelle de rapport entre médecin et malade : le « consentement éclairé ».

Pour les praticiens, chercheurs et cliniciens, la prise en compte obligée des prescriptions guidant la réalisation d'un essai clinique de thérapie génique, la nécessité d'exhiber tous les certificats requis amènent à devoir disposer d'alliés, de compétences et d'équipements tout à fait particuliers. Ce qui n'est pas, bien sûr, sans conséquences sur la marche du laboratoire, son organisation, et sa définition même. C'est l'objet du chapitre suivant...

---

<sup>353</sup> Sur le formatage et la classification des individus par les institutions médicales, voir Foucault M., (1963), Naissance de la clinique, Paris, Presses Universitaires de France.



**Chapitre V : Etendre le laboratoire : la  
constitution d'un espace  
d'expérimentation clinique**

## 5.1 - Introduction

### 5.1.1 - Tester un protocole

Ce chapitre reprend l'histoire développée à la fin du chapitre 3, au point où nous l'avions alors laissée. Dans leurs locaux de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, les chercheurs du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires ont, au terme d'un long et complexe processus de recherche, mis au point un protocole expérimental de traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). L'idée est de modifier génétiquement les lymphocytes T responsables de la maladie afin de pouvoir les stopper facilement si celle-ci venait à se déclencher.

À la fin de l'année 2001, plusieurs publications ont déjà couronné ces travaux<sup>354</sup>, et l'équipe, à travers les expériences menées sur les modèles animaux qu'elle a créés, dispose d'une image relativement claire des principales interactions biologiques caractéristiques du protocole. La prochaine étape envisagée est donc celle du passage à la clinique. Le protocole va enfin quitter les souris, les paillasse du laboratoire pour rencontrer des patients humains : autant de cas cliniques complexes, de destins marqués par la maladie, de personnes qu'il va s'agir de soigner. Mais aussi - cela a été développé dans le chapitre précédent - autant de nouvelles exigences à intégrer, de nouveaux interlocuteurs à prendre en compte : il s'agit désormais de constituer le protocole de thérapie génique en traitement expérimental qui va être mis à l'épreuve dans le cadre d'un essai clinique. Ce dernier constitue un point de passage obligé<sup>355</sup> pour le protocole, de la seule épreuve<sup>356</sup> susceptible de fonder la pertinence thérapeutique du traitement

---

<sup>354</sup> Ces publications sont largement décrites dans le second chapitre de cette thèse, qui traite du rôle des modèles animaux dans les recherches précliniques conduites autour de la GVHD.

<sup>355</sup> Sur ce terme cf. Latour B., (1984), *op. cit.*

<sup>356</sup> Sur la notion d'épreuve, cf. Boltanski L., Thévenot L., (1991), De la justification. Les économies de la grandeur, Paris, Gallimard.

proposé par les chercheurs du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires.

Cet essai clinique est, pour les chercheurs qui l'ont développé et soutenu, une première sortie hors du laboratoire, les premiers pas du « retour, toujours périlleux, vers le grand monde »<sup>357</sup> qui caractérise la mise en œuvre de toute innovation. Bien sûr, il ne s'agit pas d'assurer dans l'immédiat au protocole une large diffusion, et encore moins d'en faire en tant que tel un produit commercialisable. Mais, plus simplement, plus modestement - et la tâche est pourtant déjà colossale - de tester sa capacité à soigner une poignée de patients, à vaincre dans des conditions soigneusement élaborées la maladie. Et finalement de produire, à travers la réalisation de l'essai, les éléments de preuve susceptibles d'appuyer la candidature du protocole au titre de thérapeutique viable pour les patients atteints de GVHD.

Le fossé est néanmoins large entre, d'un côté, le « microcosme » du laboratoire, avec ses souris « désign-ées » sur mesure, ses maladies artificiellement induites, ses routines expérimentales et l'absence de portée dramatique des éventuels échecs, et de l'autre le monde de la clinique, peuplé d'institutions, de multiples règlements et injonctions, mais aussi de patients en souffrance, un monde où l'échec peut signifier la mort d'une personne. Ainsi, le passage de la « paillasse » à la « clinique »<sup>358</sup> ne procède pas seulement d'un changement d'échelle - même si le terme utilisé par les acteurs : « scale up » pourrait ici prêter à confusion - mais avant tout de la prise en compte d'un nombre accru de facteurs (éthiques, scientifiques, techniques, institutionnels, humains) et de contraintes qui renvoient, cela a été

---

<sup>357</sup> Callon M., Lascoumes P., Barthe Y., (2001), *op. cit.*

<sup>358</sup> Les termes sont inspirés de : Löwy I., (1996), Between Bench and Bedside. Science, Healing, and Interleukin-2 in a Cancer Ward, Cambridge, Harvard.

montré dans le chapitre précédent, à la constitution d'une entité thérapeutique expérimentale en médicament<sup>359</sup>.

Ainsi, pour les chercheurs du laboratoire de la Pitié-Salpêtrière, la réalisation d'un essai clinique, en ce qu'elle procède d'une tentative d'appliquer dans le « grand monde » les dispositifs thérapeutiques préalablement développés dans l'univers confiné, contrôlé du laboratoire, oblige à ouvertures et collaborations. Nombre des aspects de cette ouverture sont régis par des lois et des règlements, qui encadrent de façon stricte la réalisation des protocoles cliniques de thérapie génique.

Les contraintes réglementaires définissent autant d'étapes et de formatages incontournables : il leur faudra remplir le conséquent dossier de l'Afssaps, de la CGB et de la CGG, et donc lister les articles, les expériences qui justifient de la pertinence de l'essai, répertorier les équipements (appareillages, produits biologiques...) qui vont être utilisés au cours de l'essai, définir et décrire, étape après étape, l'ensemble des éléments qui constitueront le protocole...

Ce travail oblige, bon gré mal gré, à la requalification de l'entité créée en laboratoire dans des termes compatibles avec ceux que l'on exige par ailleurs d'un médicament « classique », c'est-à-dire d'une molécule ou d'une procédure thérapeutique aux modalités de développement souvent fort éloignées du quotidien d'un laboratoire de thérapie génique. L'efficacité, la performance du protocole, qui étaient objet de nombreuses expériences dans le laboratoire, cèdent ici le pas aux impératifs de sécurité, de lisibilité des effets produits et de définition d'un contexte clinique d'emploi pertinent. Devenu médicament, le protocole développé doit composer avec de vrais malades, avec des traitements concurrents, bref des modalités d'évaluation et de test qui échappent au seul bon vouloir des chercheurs qui l'ont développé avant que de pouvoir faire la preuve de son éventuelle efficacité

---

<sup>359</sup> Sur la définition du terme médicament, et les enjeux économiques et sociaux qui participent de leur mise au point, cf. Pignarre Ph., (1997), Qu'est-ce qu'un médicament ?, Paris : La Découverte.

thérapeutique. C'est tout un contexte social, institutionnel, éthique et réglementaire que les investigateurs se doivent de stabiliser, qualifier et intégrer dans la formulation de leur protocole.

Mais, de façon symétrique, il s'agit aussi pour eux de « désign-er » un protocole clinique qui repose sur les phénomènes biologiques qu'ils ont reproduits et caractérisés dans le laboratoire. Les modèles qu'ils ont utilisés et validés sur les paillasses de leurs locaux sont amenés à servir à leur tour de modèle dans la conception du protocole. Ces dispositifs expérimentaux étaient jusqu'alors évalués sur leur capacité à produire, dans le cadre de démonstrations, des équivalences, des assertions en vue de représenter le plus fidèlement possible les phénomènes à l'œuvre dans les situations pathologiques. Ils vont désormais eux-mêmes servir de modèle, en ce qu'ils vont permettre de définir quelques-unes des caractéristiques du protocole : recrutement des patients, modalités de l'intervention thérapeutique (par exemple la périodicité et le dosage des injections de lymphocytes modifiés)...

C'est donc un phénomène de co-construction qui est ici au centre du processus d'innovation thérapeutique : la pathologie, ses ressorts et ses manifestations font dans un premier temps l'objet de modélisations en laboratoire. Et ces modélisations vont en retour participer de la définition de la situation clinique « grandeur nature » à laquelle vont se confronter les chercheurs au cours de l'essai thérapeutique. L'essai clinique précipite donc bien les investigateurs et leur protocole dans le « grand monde », mais dans une version du grand monde qu'ils sont à même, à travers un certain nombre de dispositifs socio-techniques, de construire et de composer afin de la faire ressembler le plus possible à ce qu'ils ont préalablement modélisé dans le laboratoire. Comme le souligne Trevor Pinch lorsqu'il analyse la notion de test, et la manière dont celle-ci participe aujourd'hui de l'évaluation de la plupart des innovations, le « test »<sup>360</sup>

---

<sup>360</sup> Sur la notion de test, et la manière dont elle permet l'analyse d'agencements socio-techniques ayant pour objet des situations incertaines : cf. Pinch T., « "Testing – One, Two, Three ... Testing !" : Toward a Sociology of Testing », Science, Technology and Human

que constitue l'essai clinique participe de la construction d'une projection, d'une relation de similarité entre les « simulations » ayant préparé le test et le dispositif de test lui même.

Dans le cas développé ici, la construction de cette similarité repose sur un certain nombre de travaux scientifiques, qui ont été décrits plus tôt dans ce travail. Elle passe par aussi par la mise en place, en vue de l'essai clinique, d'un agencement socio-technique apte à faire exister le protocole thérapeutique comme prolongement, légitime et légalement encadré, des modèles développés dans le laboratoire. C'est la construction de cet agencement, que je désigne comme « extension du laboratoire », qui est au centre du propos développé ici.

### **5.1.2 - L'essai clinique comme reconfiguration du laboratoire**

C'est donc l'extension du laboratoire en vue de la réalisation d'un essai thérapeutique qui est au centre de ce chapitre. La question qui le sous-tend pourrait être résumée de la manière suivante : quels sont les éléments nécessaires pour « faire tenir » un essai clinique de thérapie génique ? Quels sont les actants, les dispositifs qui sont nécessaires à sa réalisation, et comment sont-ils articulés par les investigateurs de l'essai ? Enfin, quelles sont les conséquences pour le laboratoire de la mise en place d'un tel essai : comment son « identité », et l'organisation qu'il constitue, sont-elles reconfigurées à travers ce projet ?

Les principaux tenants du protocole de l'essai ILD-TK1 ont déjà été décrit dans ce travail. Il s'agit désormais de suivre les grandes lignes

---

Values, Vol. 18, n°1, Winter : 25-41, ainsi que MacKenzie D., (1990), "Nuclear Missile Testing and the Construction of Accuracy", Inventing Accuracy : A Historical Sociology of Nuclear Missile Testing, Cambridge, MIT Press : Chapter 7 (edited).

de la préparation de sa mise en clinique, en décrivant les différents types d'actants alignés par les investigateurs pour le concrétiser<sup>361</sup>.

Le protocole ILD-TK1 participe en plein de la stratégie de recherche du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires. Non content de reposer sur des techniques et des savoirs développés en interne depuis près d'une décennie, il permet d'assurer sa « visibilité » à travers les publications auxquelles il va donner lieu, d'affermir, à travers les collaborations mises en place, ses relations avec l'univers du monde hospitalier. Il est aussi le premier des trois essais cliniques prévus portant sur l'utilisation de lymphocytes génétiquement modifiés face à des pathologies auto-immunes. L'essai ILD-TK1 va donc, de ce fait, « essayer les plâtres » en ce qui concerne les relations avec les différentes autorités qui, en France, assurent la régulation de ce type d'essais<sup>362</sup>. Enfin, il va consolider les relations du laboratoire vis-à-vis de différents partenaires privés dont certains disposent de ressources (produits biologiques, unités de production certifiées...) indispensables à la réalisation de l'essai. Bref, par bien des aspects, ce projet d'essai clinique contribue à redéfinir l'activité du laboratoire, ses frontières, et donc partie de son identité<sup>363</sup>.

Le point de vue adopté ici est celui des investigateurs, des « innovateurs »<sup>364</sup>, chercheurs et cliniciens, qui, dans le laboratoire de

---

<sup>361</sup> Simondon G., (1958), Du mode d'existence des objets techniques, Paris, Aubier (rééditions 1969, 1989).

<sup>362</sup> Et ce, même si l'Afsapps a déjà autorisé un essai mis en place par un laboratoire français concurrent.

<sup>363</sup> Sur l'articulation entre l'identité d'une organisation ou d'un laboratoire et son réseau d'alliances, cf. notamment Latour B., (2001), L'espoir de Pandore. Pour une version réaliste de l'activité scientifique (traduit par Didier Gille), Paris, La Découverte ; et Law J., (1994), Organizing Modernity, Oxford : Blackwell.

<sup>364</sup> Pour un point de vue méthodologique sur la pertinence de l'analyse sociologique des situations d'innovation, cf. Latour B., (1984), *op. cit.*, Vinck D., (2003), Everyday engineering. An ethnography of design and innovation, Cambridge, MIT Press ; ainsi que

la Pitié-Salpêtrière ont décidé de mettre en place un essai clinique de thérapie génique. Partant des redéfinitions des entités manipulées dans le laboratoire qu'exige la réalisation d'un essai clinique, il devient possible, parallèlement, d'analyser la manière dont cet essai conduit à une redéfinition, une extension de ce en quoi consiste le laboratoire lui-même. La procédure qui conduit un produit de thérapie génique jusqu'aux patients qui en ont besoin, et grâce auxquels il va être mis à l'épreuve, est en effet si complexe, si exigeante qu'elle en devient constitutive de l'identité même du laboratoire qui conduit le projet. Qu'il s'agisse des infrastructures et des collaborations nécessaires, de la mise à disposition de différents produits rares, la réalisation de l'essai implique pour les acteurs qui en sont partie prenante la mobilisation de nombreuses ressources et compétences, et constitue un défi organisationnel.

Pour ce faire, je me pencherai tout d'abord sur la coopération entre le laboratoire de thérapie génique de la Pitié-Salpêtrière et le service clinique de l'hôpital Henry Mondor.

Je décrirai ensuite le « Centre Intégré de Thérapie Génique » installé depuis peu sur le site de l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Cette structure, composée d'une chambre et d'un laboratoire répondant aux exigences d'un confinement de type P2, a vu sa construction achevée depuis peu. Elle va permettre à l'équipe de réaliser, à quelques centaines de mètres seulement du laboratoire où sont développés les protocoles, les manipulations nécessaires à la réalisation d'essais cliniques de thérapie génique portant sur de petites populations de patients. L'analyse montrera comment cet équipement rend possible la concrétisation d'un tel essai, en garantissant son confinement et la légalité de sa « mise en espace ».

---

Akrich M., Callon M., et Latour B., (1988), “ A quoi tient le succès des innovations ? 1° : L'art de l'intéressement. 2 : Le choix des porte-parole ”, Gérer et comprendre, Annales des Mines, n°11.

Ensuite, la réalisation de l'essai implique le recours à des produits biologiques certifiés : des « produits de grade clinique », fabriqués selon des procédures extrêmement précises. Pour l'équipe de la Pitié-Salpêtrière, impossible de réaliser une telle fabrication sur place : la procédure requise participe plus des compétences d'une unité industrielle de production que de celles d'un laboratoire de recherche. Les investigateurs ont donc recours à une entreprise : Génopoïetic qui leur fournit ces produits. Cette entreprise, fondée quelques années auparavant par l'actuel directeur du laboratoire, est aujourd'hui la propriété d'un groupe pharmaceutique américain. Il s'agira donc dans cette troisième partie, d'analyser les modalités de cette alliance entre public et privé.

Enfin, il faudra se pencher sur l'enjeu crucial le « portage » du dossier de l'essai thérapeutique, c'est-à-dire la confrontation des investigateurs aux experts en charge de son autorisation. La quatrième partie de ce chapitre permettra ainsi de décrire le dispositif français d'évaluation et d'autorisation des essais cliniques de thérapie génique « en action ».

#### **Rappel - Caractéristiques et enjeux de l'essai ILD-TK1**

Quelques uns des principaux traits du protocole ILD-TK1 ont déjà été décrits dans la première partie de ce travail. Il s'adresse à des patients victimes de leucémie, chez qui une greffe de moelle (contenant de nouveaux lymphocytes « sains », destinés à reconstruire une immunité viable) a été tentée. Ces lymphocytes vont être modifiés génétiquement afin de pouvoir être neutralisés par les médecins s'ils en viennent à provoquer une réaction auto-immune (« maladie du greffon contre l'hôte ») chez les patients greffés.

Le protocole que propose le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires ne constitue pas la première approche par thérapie génique de ce phénomène de rejet consécutif à une greffe

de moelle. Deux laboratoires, l'un italien, l'autre français, ont déjà réalisé des essais cliniques fondés sur la même stratégie thérapeutique. Les compte-rendus de ces essais ont déjà été publiés dans des revues spécialisées<sup>365</sup>.

Malgré cette antériorité de la concurrence quant à la réalisation des essais, l'équipe du laboratoire se conçoit comme le parent légitime de ce protocole, allant parfois jusqu'à nourrir des rancœurs vis-à-vis de la concurrence. Leurs deux laboratoires concurrents se seraient en effet emparés d'idées et de méthodes développés par eux, pour monter dans la précipitation des essais autour de problématiques qu'ils ne maîtrisaient pas bien.

Le protocole ILD-TK1, rédigé en collaboration avec des cliniciens de l'hôpital Henry Mondor, se démarque tout de même de ces deux tentatives sur un point important : il s'agit pour la première fois de mettre en œuvre une approche préventive, c'est-à-dire de traiter la maladie du greffon contre l'hôte avant même la détection de quelconques symptômes. L'objectif est de prévenir tout développement de la maladie, là où les précédents essais français et italiens proposaient un traitement curatif, c'est-à-dire visant à guérir la maladie une fois celle-ci développée par les patients.

---

<sup>365</sup> Tiberghien P., (1998), "'Suicide" gene for the control of graft-versus-host disease", Current Opinion in Hematology, 5 (6) :478-82 ; et Bonini C, Ferrari G. et al. (1997), "HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia", Science, 276 : 1719-1724.

## 5.2 - Chercheurs et cliniciens, hématologistes et biologistes : négocier le protocole.

Toute évaluation clinique d'une thérapeutique expérimentale repose sur une coopération entre chercheurs et cliniciens, sur la mise en commun de savoirs, de compétences et de ressources distribuées entre ces deux « pôles » de l'univers biomédical<sup>366</sup>. Les ressorts sociaux (culture professionnelle, différences dans le rapport aux patients, aux termes de l'essai et arrangements permettant leur « mise en compatibilité »...) d'une telle collaboration ont été décrits par différents auteurs<sup>367</sup>.

Confrontations et collaborations entre l'univers de la recherche et de celui la clinique ne constituent néanmoins pas le point central de l'argument développé ici. La mise en place de l'essai ILD-TK1 sera décrite ici du point de vue du groupe de chercheurs en thérapie génique, en ce qu'elles participent de la démarche « d'extension du laboratoire » qui est au centre de ce chapitre.

### 5.2.1 - Profession, compétences et équipements : l'essai comme organisation distribuée.

Les grands termes de l'organisation de l'essai ILD-TK1 sont présentés dans le dossier qui a été transmis, fin 2000, au comité d'experts de l'AP-HP, en vue de voir l'essai financé<sup>368</sup>. La page de garde du document détaille les fonctions attribuées à chacun des chercheurs et cliniciens participant à l'essai, sous l'autorité d'un coordonnateur, ou plus précisément, dans le cas qui nous intéresse, d'une coordinatrice :

---

<sup>366</sup> Ce thème est plus particulièrement analysé dans : Löwy I., (1996), *op. cit.*

<sup>367</sup> Cf. notamment Marks H., (1999), La médecine des preuves, Paris, Institut Synthélabo sur la naissance des essais cliniques ; Löwy I., (1995), "Nothing More to Be Done" : Palliative Care Versus Experimental Therapy in Advanced Cancer," Science in Context, 8 (1) : 209-229.

<sup>368</sup> Le projet d'essai clinique ILD-TK 1 entre dans le cadre du programme *Germed 2000*, un programme mis en place annuellement par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), en vue de financer une recherche thérapeutique innovante.

le professeur Catherine Cordonnier. Travaillant dans le service d'hématologie clinique de l'hôpital Henry Mondor, c'est elle qui est en charge, avec deux de ses collègues (les docteurs Justin et Kuentz), du recrutement des patients.

Les "investigateurs principaux" sont au nombre de cinq. Deux sont issus de l'hôpital Henry Mondor : les docteurs Kuentz et Justin. Ce dernier travaille en collaboration étroite avec l'équipe de la Pitié-Salpêtrière, où il dispose d'un bureau au sein du laboratoire, et où il est fréquent de le croiser. Les trois autres sont les professeurs Klatzmann, Mercier et Laurannier, respectivement le directeur et deux des principaux chercheurs du laboratoire de la Pitié-Salpêtrière.

Viennent ensuite sept "investigateurs associés". La plupart travaille à l'Hôpital Henry Mondor. Ils sont en charge du suivi biologique et méthodologique de l'essai, et issus du Laboratoire d'Hématologie (Dr Bories et Pr Tulliez), du service d'immunologie biologique (Dr Le Gouvello et Plonquet, Pr Jacquet) et de l' « Unité Evaluations-Etudes » (Dr Roudot-Thoraval). Enfin, vient le Dr. Beaujean, issu de l'Etablissement Français du Sang - Ile de France. La dernière personne associée à cet essai, sous l'intitulé "Chercheur" est Hervé Blanchard. Membre de l'équipe du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, il est à l'origine de quelques-uns des principaux travaux ayant permis la mise en place du protocole ILD-TK1.

Le dossier de financement de l'essai détaille également, parallèlement à cette répartition des fonctions en vue de l'organisation de l'essai clinique, l'attribution des tâches requises par le protocole aux différents personnels, institutions et sites en présence. Tout d'abord :

"La prise en charge, le suivi clinique des patients et les injections de lymphocytes du donneur génétiquement modifiés se feront dans le centre d'allogreffe de l'hôpital Henry Mondor".<sup>369</sup>

Ces phases se dérouleront sous la responsabilité des cliniciens du site : C. Cordonnier, M. Kuenz, J. Justin. A côté, et il s'agit là d'un point crucial quant à l'organisation de l'essai :

"Le transfert de gènes dans les lymphocytes T sera réalisé au sein de la structure L3 du centre intégré de thérapie génique (CITG) de l'hôpital Pitié-Salpêtrière"<sup>370</sup>

sous la responsabilité de D. Klatzmann et A. Mercier.

Enfin, les différents examens biologiques nécessités par l'essai seront réalisés à la fois à la Pitié-Salpêtrière et à Henry Mondor. Sur le premier site seront effectués les « examens afférents au contrôle qualité », c'est-à-dire la part du suivi biologique concernant directement l'aspect thérapie génique de l'essai. A Henry Mondor, seront successivement effectués les tests portant sur la viabilité des lymphocytes (service d'immunologie biologique), le contrôle microbiologique précédant l'injection, et l'éventuelle étude de la maladie résiduelle (au sein du Laboratoire de Biologie Moléculaire du service d'hématologie).

L'équipe de la Pitié-Salpêtrière fournit le produit de thérapie génique, sous la forme de lymphocytes génétiquement modifiés qui seront injectés au patient sur le site de l'hôpital Henry Mondor. Elle mobilise équipement et savoir-faire dans la production des lymphocytes génétiquement modifiés, et amène sur la base des nombreux articles publiés sur le thème de la thérapie génique de la GVHD, une garantie quant au sérieux du traitement proposé. Au cours du déroulement de l'essai, la capacité du laboratoire à procéder à un certain nombre

---

<sup>369</sup> Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, (2000), Dossier Germed 2000 : projet d'essai clinique ILD-TK1, document de travail remis à l'AP-HP.

<sup>370</sup> Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, (2000), *op. cit.*

d'analyses biologiques visant à garantir la fiabilité de la partie « transgénèse » du protocole sera aussi mobilisée.

L'équipe d'Henry Mondor procède au recrutement des patients. Le service d'hématologie est déjà fréquenté par de nombreux individus souffrant des troubles auto-immuns consécutifs à une greffe de moelle. Parmi eux, ceux ont déjà subi une première attaque de GVHD, suivie d'une rechute leucémique. Ils constituent pour le service des cas difficiles, auxquels les cliniciens sont bien en peine de fournir des propositions thérapeutiques<sup>371</sup>.

Le service d'hématologie va donc œuvrer, en vue de l'essai, au recrutement de patients respectant les critères d'inclusion fixés en collaboration avec l'équipe de chercheurs de la Pitié-Salpêtrière. Il va aussi fournir son expertise et ses compétences en terme de suivi, au quotidien, de tels patients (qui vont rester dans le service de l'hôpital au minimum quinze jours après l'injection des lymphocytes génétiquement modifiés) ainsi que sa capacité à recueillir et analyser des prélèvements biologiques, qui vont permettre d'établir le suivi de l'état des malades.

L'essai ILD-TK 1 repose donc sur la collaboration d'acteurs issus principalement de deux institutions : le service d'hématologie de l'hôpital Henry Mondor, et le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires. D'autres services de Henry Mondor, ainsi que l'établissement du sang, sont mobilisés, mais leur contribution à la définition du protocole est marginale. En pratique, ils procèdent avant tout à des analyses plutôt routinières de prélèvements biologiques, et leurs personnels ne semblent pas vraiment intéressés aux conclusions et aux retombées du protocole.

C'est donc autour de la collaboration entre le service d'hématologie de Henry Mondor et le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière que se définissent les principaux enjeux et caractéristiques du protocole

---

<sup>371</sup> Entretien avec Jean Justin, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 02 février 2001.

ILD-TK1. Un jeune médecin, Jean Justin, est plus particulièrement à l'origine du rapprochement.

### **5.2.2 - Aux origines de la collaboration :**

Jean Justin est médecin, spécialiste en hématologie. Il travaille à l'hôpital Henry Mondor, au sein du service d'hématologie, assurant alternativement consultations et gardes de nuit. Parallèlement, il est titulaire d'un DEA en sciences, DEA qu'il a réalisé dans le laboratoire de David Klatzmann. Et il a entamé une thèse, autour des essais cliniques sur la GVHD qui sont au centre du propos développé dans ce chapitre. C'est lui qui, dans le cadre de son DEA, a contacté l'équipe du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, dans l'objectif de leur soumettre la possibilité d'une collaboration en vue d'un ou plusieurs essais cliniques :

« Par le biais de publications, un labo comme celui-ci, c'est-à-dire un laboratoire de recherche, propose une nouvelle approche thérapeutique. Cette approche est susceptible d'intéresser des cliniciens, qui vont alors contacter les gens du labo pour réaliser l'essai. »<sup>372</sup>.

Ainsi, activement impliqué dans la mise en place de la série d'essais, ce clinicien de Henry Mondor fait office d'interface les chercheurs du laboratoire de la Pitié-Salpêtrière, où il est souvent présent et où il assiste aux séminaires donnés par les chercheurs. Sa formation de médecin et de clinicien l'amène parfois à prendre ses distances avec les discours ayant cours dans le laboratoire. Il distingue ainsi la position des chercheurs, peu habitués à se trouver confrontés à des patients, des individus en détresse, de celles de cliniciens, plus au fait des souffrances impliquées par certaines pratiques thérapeutiques.

« Certains chercheurs se rendent mal compte des difficultés de la clinique. Ce sont de purs chercheurs, qui n'ont jamais travaillé que sur des souris. En

---

372 Entretien avec Jean Justin, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 02 février 2001.

clinique, une greffe de moelle, ou une transfusion, ça veut vraiment dire quelque chose. »<sup>373</sup>

L'essai ILD-TK1 fait partie d'un « pool » de trois essais que souhaite mettre en place le laboratoire. L'un de ces essais est commenté de manière plutôt sévère par Jean Justin, qui hésite à s'y associer. Il implique en effet de réaliser une greffe de moelle chez des patients pour qui cela n'est pas nécessaire en dehors de l'essai de thérapie génique. Il mobilise à nouveau à ce propos un argumentaire fondé sur la différence entre cliniciens, proches des patients, de leur situation quotidienne, de leurs souffrances et de leur détresse, et chercheurs, pour qui les patients appartiennent à un univers quelque peu théorique. Pour lui, proposer une intervention du type d'une greffe de moelle à une personne qui n'en a pas besoin de manière vitale constitue une pratique contestable, et illustre bien la distance qui sépare les chercheurs, leur approche quelque peu dés-humanisée des patients et le quotidien, la vie au jour le jour de ces derniers. Ce n'est donc pas tant la dimension « thérapie génique » qui fait la différence entre un bon et un mauvais protocole du point de vue de ce clinicien, que la manière dont cette dernière s'articule avec des pratiques thérapeutiques pénibles pour le patient.

### **5.2.3 - Les termes du protocole et le recrutement des patients**

Une analyse des termes du protocole permet de relever les caractéristiques précises qui en font un « objet-frontière », pertinent à la fois pour l'équipe de recherche de la Pitié-Salpêtrière et les membres du service d'hématologie d'Henry Mondor.

Cet essai cible en effet une population très précise de patients, au moyen des « critères d'inclusion » suivants :

---

373 Entretien avec Jean Justin, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 02 février 2001. Ce passage reproduit précisément les contours de l'opposition que dresse I Löwy entre chercheurs et cliniciens, entre « *micro doctors* » et « *people doctors* » : Löwy I., (1996), *op. cit.*

« Critères d'inclusion du receveur :

Patient atteint d'une hémopathie maligne pouvant bénéficier de l'injection de lymphocytes du donneur [le patient est malade]

Allogreffe antérieure de cellules souches hématopoïétiques [il a déjà reçu une greffe de moelle]

Survenue d'une GVHD suite à l'allogreffe [il a déjà été victime d'une première GVHD suite à la greffe]

Rechute de l'hémopathie survenant dans n'importe quel délai après la greffe [il est en situation de rechute, et s'apprête donc à recevoir une injection de lymphocytes T du donneur, qui est le « traitement de première intention » dans ce type de cas]

Age > 15 ans et < 70 ans au moment de la rechute

Performance status estimé sur le score ECOG inférieur ou égale à 2 <sup>374</sup>

Espérance de vie supérieure à un mois

Patient ayant donné son consentement éclairé» <sup>375</sup>

---

<sup>374</sup> Le *Performance Status* (OMS – ECOG – Karnofsky) vise à rendre compte de l'état « global » de santé d'une personne malade en se fondant notamment sur : sa « capacité ambulatoire », sa capacité à « effectuer une activité normale », ses besoins en termes « d'assistance » et son éventuel pronostic vital. L'indice 2 de l'échelle ECOG correspond aux deux descriptions suivantes : « Ambulatoire et capable de subvenir à ses propres besoins, mais incapable de travailler. Activité de veille correspondant à 50% de son activité normale» (*Performance Status OMS*) et « Prend soin de lui même, mais est incapable d'une activité normale ou d'un travail » (*Indice de Karnofsky*).

<sup>375</sup> Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, (2000), *op. cit.*

Le protocole définit aussi des « critères d'exclusion ». Les patients présentant un seul des critères suivants ne peuvent être inclus dans l'étude :

Présence d'une GVHD aiguë de grade  $\geq 2$  à la date prévue de l'ILD

Patients recevant un traitement immunosuppresseur pour le traitement de la GVHD ou pour une autre raison au moment de l'ILD

Signes d'atteinte du SNC (Système Nerveux Central)

Réaction virale à CMV nécessitant un traitement par GCV. Une antigénie CMV prélevée dans les 7 jours qui précèdent l'inclusion doit être négative

Femme enceinte ou allaitante

Infection non contrôlée (virale, bactérienne ou fongique)

Altération de la fonction hépatique (transaminases  $> 4$  fois la normale, ou bilirubine  $> 25$  micromol/L), ou de la fonction rénale (clearance de la créatinine  $< 50$  ml/min)

Infection par le virus de l'hépatite B ou C

Ainsi ce protocole caractérise -à travers les critères d'inclusion de l'essai - une population de patients pour lesquelles les hématologistes ne disposent, parmi les traitements auxquels ils ont habituellement recours, d'aucune « offre » thérapeutique adaptée<sup>376</sup>. Ces patients ont besoin d'un greffe de lymphocytes pour lutter contre la rechute de leur leucémie, mais cette greffe risque de déclencher chez eux une nouvelle GVHD, qui pourrait s'avérer fatale.

Pour pallier à ce risque, ils vont se voir administrer des lymphocytes génétiquement modifiées, rendus incapables de déclencher une GVHD.

Cette intrication étroite de la pertinence de l'offre clinique et de la nouveauté de la thérapeutique proposée n'est pas bien sûr le fruit du hasard. Le protocole est constitué en « objet-frontière »<sup>377</sup> entre le service clinique et celui de recherche en thérapie génique : capable, d'un côté, de fournir une solution thérapeutique (ou, tout du moins, l'espoir d'une telle solution) à des patients jusque là considérés comme ayant épuisé l'arsenal disponible. De l'autre, de mettre à l'épreuve les résultats des travaux sur la GVHD dans leur version la plus ambitieuse (prévenir la maladie plutôt que de la guérir une fois celle-ci déclenchée). Il constitue donc un dispositif expérimental pertinent du point de vue de la recherche et la mise en place de nouvelles thérapeutiques issues de la recherche en thérapie génique.

On peut ici constater la complexité de la définition des « bons patients », ceux à même de profiter du traitement proposé mais aussi de faire de l'étude un succès scientifique. Outre les critères « généraux » que chacun d'entre eux se doit de remplir (donner son

---

Défaillance cardiaque ou pulmonaire aiguë

<sup>376</sup> Ces patients ont déjà souffert d'une GVHD suite à une greffe de moelle thérapeutique destiné à guérir une leucémie. Leur leucémie a malheureusement rechuté. Dans le cadre du protocole ILD-TK1, une seconde greffe va donc être opérée. Le risque qu'elle déclenche une seconde GVHD va être combattu au moyen de la thérapie génique.

<sup>377</sup> Star S. L. et Griesemer J., (1989), *op. cit.*

consentement éclairé, être en relativement bonne santé), il est procédé à une analyse détaillée de sa « carrière » pathologique. Pas moins de quatre étapes sont requises pour pouvoir être inclus dans cet essai : être atteint d'une hémopathie, avoir fait l'objet d'une greffe de moelle osseuse, avoir été atteint de GVHD suite à cette greffe<sup>378</sup>, et, enfin, être en situation de rechute et nécessiter une injection de lymphocytes.

Ces critères expriment deux types de préoccupation : il s'agit d'un côté de cibler le type de patient requis pour l'essai en fonction du protocole proposé, et de l'autre, d'assurer le bon déroulement de la recherche. Sont ainsi « convoqués » des patients ayant déjà eu une GVHD, et donc bien plus susceptibles d'en déclencher une suite à l'injection de lymphocytes : ce n'est en effet qu'en cas de survenue d'une GVHD que le protocole de l'essai pourra être effectivement testé. Dans tous les cas, il faudra néanmoins que les chercheurs préparent les lymphocytes modifiés. Le « coût » de la manipulation sera de toute façon engagé. Deux mesures visent donc à assurer une probabilité élevée de déclenchement d'une GVHD, et à ne pas préparer les lymphocytes T en pure perte : tout d'abord, la sélection des patients ayant déjà eu première GVHD, ensuite, le fait que le protocole prévoit une injection unique et massive de lymphocytes T, et non le recours à des injections espacées dans le temps et subtilement dosées.

#### **5.2.4 - Recruter les patients :**

Dans le cadre de cet essai, l'équipe de thérapie génique est donc en mesure de fournir un traitement expérimental à des patients auxquels l'équipe clinique n'était alors pas en mesure de proposer une quelconque thérapeutique. Ca n'est pas toujours le cas : certains types

---

<sup>378</sup> Ce critère n'avait pas été mentionné jusqu'alors. Il vise à sélectionner des patients dont la probabilité de déclencher une GVHD suite à l'injection de lymphocytes est très haute, puisqu'ils en ont déjà fait une suite à la greffe.

de patients, certaines catégories de pathologies sont très recherchées, au sens où les essais thérapeutiques les concernant sont nombreux. Les patients atteints de mélanome, par exemple, sont très demandés par les laboratoires mettant en place des essais cliniques, et les cliniciens en charge de leur suivi se voient souvent proposer de nombreux essais - de thérapie génique ou autre - susceptibles de les inclure.

Thierry Laurannier

« En ce qui concerne le recrutement des malades, il faut distinguer plusieurs choses. D'un côté, les maladies rares et les maladies fréquentes, de l'autre les maladies où il y a beaucoup d'essais et celles où il y en a peu. Par exemple le mélanome : il y a peu de malades et beaucoup d'essais, on s'arrache les patients. Les médecins ont quatre ou cinq propositions d'essais pour chacun de leurs patients. Donc des filières s'organisent, notamment au moment des colloques, où les chercheurs font part de leur projet de réaliser un essai, et demandent aux praticiens de leur envoyer des patients. Mais, dans certains cas, les médecins sont frustrés de se voir piquer leurs patients pour des essais dont ils ne reçoivent ensuite aucune nouvelle. »<sup>379</sup>

En ce qui concerne l'essai ILD – TK1, le problème du recrutement ne se pose pas en ces termes. Peu de protocoles cherchent à inclure des patients souffrant d'une rechute suite à une greffe de moelle partiellement réussie. Cette situation semble avoir rendu la négociation entre les pôles clinique et recherche relativement aisée. Par contre, si le problème ne se pose pas en termes de concurrence entre essais pour le recrutement de patients, le nombre de patients susceptibles de répondre aux critères d'inclusion définis par les investigateurs est limité.

La partie du dossier intitulée « Mode de recrutement » examine la disponibilité de tels patients. Leur recrutement va être opéré, pour la grande majorité d'entre eux, dans les services de l'hôpital Henry Mondor. Sur la base des chiffres suivants - nombre de patients allogreffés durant les 10 dernières années dans cet hôpital, pourcentage de ces patients ayant rechuté - les investigateurs se

---

<sup>379</sup> Entretien avec Thierry Laurannier, hôpital Pitié-Salpêtrière, 05 décembre 2000.

livrent à un calcul simple, qui leur permet d'évaluer à deux ans et demi la durée nécessaire au recrutement de 12 patients. La possibilité est toutefois aussi envisagée de se voir proposer des patients par d'autres centres (à la condition que ceux-ci acceptent d'être suivis par l'équipe d'investigateurs durant une période minimale de trois mois).

« L'évaluation du nombre de patients ayant présenté une rechute après allogreffe à l'hôpital Henry Mondor pendant les dix dernières années est la suivante : sur 402 patients greffés pendant la période 1990-1999, 99 ont présenté une rechute post-greffe. Ces rechutes se répartissaient de la manière suivante : 59 leucémies aiguës, 14 leucémies myéloïdes chroniques, 4 myelodisplasies, 10 lymphomes, 1 leucémie lymphoïde chronique, 1 maladie de hodgkin, 7 myélomes, 3 hémoglobinopathies. Parmi ces 99 patients, 50 avaient présentés une GVHD aiguë de grade  $\geq$  II (grade II : 28, grade III : 10, grade IV : 3 – données disponibles pour 97 des 99 patients) et/ou une GVHD chronique (limitée : 12, extensive : 2 – données disponibles pour 63 des 99 patients) avant la rechute. Sur la base de ces données, on peut estimer que notre étude, si elle n'incluait que des patients provenant de l'hôpital Henry Mondor, devrait s'étaler sur 2 ans et demi pour pouvoir regrouper 12 patients correspondant aux critères d'inclusion. Cette estimation ne tient pas compte de la sous-estimation du nombre de GVHD post-greffe, liée aux données manquantes, qui devrait raccourcir la période nécessaire. »<sup>380</sup>

Ainsi le choix de cibler une population restreinte de patients va de pair avec le recours à un (modeste) dispositif statistique permettant d'évaluer la disponibilité de tels malades et, partant, la durée envisagée de l'essai.

### **5.2.5 - Prévenir la GVHD : une stratégie scientifique**

L'approche proposée par les investigateurs de l'essai ILD – TK1 se distingue des autres essais de thérapie génique réalisés autour de cette pathologie en ce qu'elle intègre une dimension préventive. L'objectif n'est pas de soigner la maladie une fois les symptômes de celles-ci décelés, mais d'empêcher son apparition. Cela constitue la spécificité

---

<sup>380</sup> Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, (2000), *op. cit.*

de cet essai, et le moyen, pour les chercheurs du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, de reprendre la main, d'un point de vue scientifique, sur une problématique dont ils estiment être les pionniers. Même si ce ne sont pas eux qui ont réalisé les premiers essais sur le thème, il s'attribuent en effet la paternité du concept et des travaux fondateurs quant à l'utilisation des lymphocytes génétiquement modifiés pour traiter la maladie du greffon contre l'hôte :

« En 1997, deux articles sont parus quasiment en même temps concernant le contrôle de la GVHD par des lymphocytes T génétiquement modifiés : le nôtre, et celui d'une équipe italienne. (...) Nous, on a considéré qu'on avait montré quelque chose, mais que cela ne prouvait rien, qu'on ne pouvait pas passer déjà à la clinique. Les italiens, eux, ont immédiatement mis en place un essai, bientôt suivi par celui d'une équipe de Besançon (dont l'article ne devrait pas tarder à sortir). (...) Nous, sur la GVHD, on est d'abord allé chez l'animal. On n'a pas voulu passer tout de suite à la clinique. Mais attention, en disant ça, je réécris l'histoire. C'est toujours compliqué, lorsqu'on parle *a posteriori* de ne pas réécrire l'histoire. J'essaie de faire de mon mieux. On travaille avec Genopoïetic, la société privée de David [Klatzmann], et, à l'époque, on n'avait pas le vecteur. Je ne sais pas ce qui se serait passé si on l'avait eu. »<sup>381</sup>

Jean Justin 07/02/2001

« Des essais sur la GVHD ont déjà eu lieu en France et en Italie. T., reprenant les conclusions du laboratoire de Klatzmann sur les souris, a réalisé, il y a quelques années déjà, un essai là-dessus. Il leur a valu, à lui et à son équipe, un article dans Science. Ils se sont précipités, l'essai était mal foutu, mais ce sont eux qui ont eu le scoop, et donc la publication dans un journal prestigieux. »<sup>382</sup>

Ainsi le fait de cibler l'essai vers une population de patients très spécifique – permettant de prévenir la GVHD, et non de la soigner - participe de la stratégie de distinction, au niveau scientifique, du laboratoire. Il s'agit d'affirmer, ou de ré-affirmer, la prééminence de l'équipe sur ce thème, de ne pas se contenter de refaire trait pour trait ce qui a déjà été tenté par d'autres investigateurs. La construction de

---

<sup>381</sup> Entretien avec Thierry Laurannier, hôpital Pitié-Salpêtrière, 05 décembre 2000.

<sup>382</sup> Entretien avec Jean Justin, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 02 février 2001.

la pertinence clinique de l'essai, de la population de patients ciblée passe donc aussi par la prise en compte des retombées scientifiques et académiques des travaux envisagés.

### **5.2.6 - Conclusion :**

L'accès aux patients fait ainsi l'objet d'une première alliance pour les chercheurs du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires. L'équipe a été contactée par un clinicien, avec laquelle elle a entamé une collaboration, qui a conduit à la mise en forme du protocole. Ce dernier formalise les termes d'un accord entre les deux parties (clinique et recherche) en ce qu'il permet à la fois aux cliniciens de proposer un espoir thérapeutique à des patients qui en étaient jusque là dépourvus, et aux chercheurs en thérapie génique de procéder à un essai qui permet de mettre à l'épreuve l'une des conclusions les plus pointues de leurs travaux sur la GVHD : la prévention de la maladie au moyen de lymphocytes génétiquement modifiés<sup>383</sup>. Les critères de recrutement de l'essai permettent de définir la population de patients adéquate : devant, indépendamment de toute référence à une thérapie génique, subir la greffe de moelle impliquée par le protocole, fortement susceptible de déclencher une GVHD, et donc de permettre la mise en œuvre effective du traitement, et enfin en suffisamment bonne santé pour que ce lourd processus thérapeutique puisse déboucher sur une issue favorable. Pour le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, ce projet d'essai oblige à collaboration : la série d'essais sur la GVHD a amené, en la personne de Jean Justin, à la mise en œuvre d'une collaboration à long terme avec un acteur susceptible de leur ouvrir l'accès aux patients victimes de cette pathologie.

On se trouve ici face à une forme de collaboration caractéristique de ce que Cambrosio et Keating ont appelé « biomédecine ». Plusieurs points sont à relever à ce propos. Tout d'abord l'essai clinique conduit cliniciens et chercheurs à oeuvrer de concert : dimensions

---

<sup>383</sup> Löwy I., (1995), *op. cit.*

thérapeutiques et expérimentales se mêlent dans la conduite de l'essai. Ensuite, c'est autour d'un projet<sup>384</sup> que se dessine cette collaboration : l'alliance est justifiée, fondée, rendue possible par la perspective de la mise en œuvre d'un projet commun, et non pas au nom d'une communauté de destin ou d'intérêts. La perspective d'une stabilisation de cette alliance n'est bien sûr pas à écarter, tout comme l'existence, dans les services cliniques confrontés aux pathologies malignes, d'une « culture de l'expérimentation »<sup>385</sup>, mais il faut bien voir que l'intérêt que partagent le service d'hématologie de l'hôpital Henry Mondor et le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires pour le traitement des patients atteints de GVHD est le fruit d'un long, délicat travail d'alignement, de mise en forme. Enfin, la réalisation de l'essai ILD-TK1 passe par la création d'une « plateforme biomédicale », c'est-à-dire la mise à disposition des investigateurs de l'essai de toute une série d'équipements, de technologies, de compétences. L'essai implique le recours à des entités « discrètes » (gènes, vecteurs, cellules), indiscernables sans recourir aux équipements adaptés, et vise des effets thérapeutiques généraux à l'échelle de l'organisme du patient. Seule une plateforme adaptée, autorisant la mobilisation de technologies et de savoirs variés, permettra aux investigateurs de rendre compte des modalités de ce passage du moléculaire à l'organique, des causes de son succès ou de son éventuel échec, de la manière dont les entités qu'entend faire œuvrer le protocole de thérapie génique se sont comportées.

---

384 L'utilisation de ce terme fait ici référence à la « cité par projet » décrite par E. Chiapello et L. Boltanski. : Boltanski L., Chiapello E., (1999), Le nouvel esprit du capitalisme, Paris, Gallimard.

385 Löwy I., (1996), *op. cit.*

### 5.3 - Une extension obligatoire du laboratoire : le Centre Intégré de Thérapie Génique.

La notion de « *confinement* » est, cela a été souligné, centrale dans la procédure française d'évaluation et d'autorisation des essais cliniques de thérapie génique. Toutes les manipulations qui participent d'un tel essai doivent être réalisées dans un espace clos, préalablement défini et dont les caractéristiques permettent de répondre à l'exigence de *certification* qui caractérise par ailleurs la procédure d'évaluation.

La littérature, tant sociologique qu'issue des *Science and Technology Studies*, n'aborde cette question du confinement que de façon marginale. Rares sont en effet les travaux qui traitent des dispositifs socio-techniques permettant la mise en œuvre d'une activité, fut-elle de recherche ou de production, dans un cadre physique circonscrit, au moment justement où le nombre et les exigences portant sur les dispositifs de ce type se multiplient<sup>386</sup>. La question du traitement « social » des organismes génétiquement modifiés n'a d'ailleurs, semble-t-il, jamais été abordée sous cet angle : les dispositifs de confinement de la production et de l'expérimentation sur les OGM, les modalités concrètes de leur dissémination (et du contrôle de cette dissémination) dans l'environnement n'étant traités au mieux que comme des solutions étroitement techniques à des problèmes plus vastes (et référant à des enjeux censément plus « nobles » : rapports de pouvoir, développement du capitalisme biotechnologique...), au pis comme de vulgaires trompe-l'œil permettant à des expérimentateurs aux motivations douteuses de procéder à de dangereuses

---

<sup>386</sup> Les dimensions spatiales du risque ont néanmoins fait l'objet d'analyses : Barthe Y., (2000), La mise en politique des déchets nucléaires. L'action publique aux prises avec les irréversibilités techniques, Thèse de doctorat, Ecole des Mines de Paris, ainsi que November V., (2002), Les territoires du risque : le risque comme objet de réflexion géographique, Berne : Peter Lang.

manipulations sans être amenés à justifier plus avant de la pertinence de ces dernières<sup>387</sup>.

Le cas traité ici est quelque peu particulier. Les intérêts des grands groupes pharmaceutiques paraissent bien loin des circonstances qui ont amenés à la réalisation de l'essai ILD-TK1, et le fait que les manipulations génétiques soient ici opérées dans le but de mettre au point une thérapeutique rendent bien moins saillantes les critiques des anti-OGM, souvent fondées sur la dénonciation de la collusion d'intérêt entre grands groupes capitalistes et expérimentateurs. Les thérapies géniques ne font au final pas l'objet de controverses portant sur les manipulations génétiques qu'elles impliquent.

Ceci ne doit néanmoins pas détourner de l'analyse de la manière dont l'exigence de confinement pèse sur la réalisation des essais cliniques. La création des équipements permettant de garantir ce confinement constitue en effet, pour les acteurs, un défi de taille qui amène de profonds bouleversements dans la manière de conduire des recherches cliniques.

Dans le cas de l'essai ILD-TK1, les chercheurs de la Pitié-Salpêtrière vont, pour la première fois, avoir recours à une installation située sur le site même de l'hôpital : le Centre Intégré de Thérapie Génique (CITG).

Les précédents essais<sup>388</sup> conduits par les chercheurs de ce laboratoire avaient été menés au moyen de vecteurs qu'ils avaient eux-mêmes développés. Ils les avaient ensuite fait produire selon les exigences du « grade clinique »<sup>389</sup> par la société *Génopoiëtic*. Il s'agissait dans les deux cas de thérapie génique *in vivo*, c'est-à-dire que ces vecteurs avaient directement été injectés aux patients.

La procédure est un peu plus complexe en ce qui concerne l'essai décrit ici. Il s'agit en effet de thérapie génique *ex vivo* : les vecteurs

---

<sup>387</sup> Gottweis H., (1998), *op. cit.*

<sup>388</sup> Il s'agit des deux essais portant sur des pathologies cancéreuses décrits au chapitre 2.

<sup>389</sup> Le terme « grade clinique » désigne des produits biologiques dont la fabrication répond aux BPF (bonnes pratiques de fabrication). Cf. la suite (partie 3) de ce chapitre.

sont toujours produits par *Génopœietic*, mais ils ne vont pas être directement injectés aux patients. Ils seront utilisés pour infecter et transférer le gène TK dans des lymphocytes T prélevés à un donneur (lymphocytes qui seront ensuite, bien sûr, injectés aux patients). C'est cette étape, intermédiaire et cruciale, du protocole se déroulera dans le CITG. Même si celui-ci contient une chambre de patient, il ne servira au sein de ce protocole qu'à la seule préparation des cellules. C'est là que les lymphocytes T prélevés sur le donneur seront « infusés » au moyen du rétrovirus, et deviendront porteurs du gène TK qui permettra la réalisation du protocole. Les cellules seront ensuite envoyées au service d'hématologie de l'hôpital Henry Mondor, où elles seront injectées aux patients inclus dans le protocole<sup>390</sup>.

### 5.3.1 - Produire le confinement :

Au moment où cette enquête a été réalisée, le CITG est quasiment prêt : construit, et en attente de la décontamination qui permettra son utilisation dans les conditions d'hygiène et de sécurité requises. Heureux hasard du calendrier, qui m'a permis de visiter ce site, ce qui n'aurait sans doute pas été possible une fois la structure en fonctionnement.

« Bientôt prêt », « Enfin prêt » : le Centre de Thérapie génique est mentionné dans un grand nombre des entretiens que j'ai réalisés avec les chercheurs du laboratoire. L'attente semble avoir été longue, pour enfin parvenir à doter l'unité de cet outil inédit sur le site de ce grand hôpital parisien. L'équipe dispose désormais, à quelques centaines de mètres du laboratoire, de locaux adaptés à la préparation et à la réalisation d'essais cliniques de thérapie génique. Un petit

---

<sup>390</sup> Pour Aurélien Mercier, le fait que l'injection des lymphocytes modifiés ait lieu dans le service d'hématologie de l'hôpital Henry Mondor, est avant tout dû à l'insistance de Catherine Cordonier. Cette dernière a en effet, selon lui, tenu à ce que les malades restent dans son unité clinique tout au long du protocole, plutôt que de séjourner au sein du CITG au moment de l'injection des lymphocytes modifiés. Ceci est rendu possible par le fait que l'hôpital Henry Mondor dispose de locaux adaptés à de telles pratiques, locaux où l'on procède habituellement, par exemple, à des greffes de moelle.

laboratoire de production et une unique chambre de malade, une trentaine de mètres carrés soumis à des dispositifs de confinement de haut niveau.

J'ai aujourd'hui rendez-vous avec Hélène Ribot, qui est en charge de la rédaction des « protocoles-qualité » qui vont réguler l'accès et l'utilisation de ces locaux. Je vais procéder, en sa compagnie, à la visite du lieu. Privilège qui ne m'aurait pas été accordé quelques semaines plus tard : les travaux sont terminés, mais la décontamination du site, préalable à sa mise en fonctionnement n'a pas encore été réalisée. Il est donc possible pour quelques semaines encore d'accueillir un visiteur et de lui faire effectuer un rapide tour des installations en place. Une fois la décontamination effectuée, plus question de se permettre ce genre de largesses : l'accès sera limité aux seuls chercheurs et techniciens agréés pour travailler sur le site, dûment revêtus des tenues protectrices requises pour évoluer dans un tel milieu.

Le CITG est situé dans l'aile d'un bâtiment qui abrite le service de médecine interne de l'hôpital. Au beau milieu d'un couloir, à quelques mètres de chambres de malades des plus banales, deux portes, l'une dotée d'un digicode, l'autre d'une imposante serrure. Une feuille, sur un support fiché entre les deux portes, consigne toutes les entrées et sorties (nom de la personne, date, heure d'entrée, heure de sortie). A côté, une curieuse boîte en plastique transparent orne le mur : elle contient des marqueurs (tubes gradués contenant un liquide rouge) indiquant la pression dans chacune des pièces de la structure. Chaque marqueur a été annoté de deux traits, délimitant les pressions maxima et minima censées régner dans la pièce donnée. H. R. m'explique qu'une pression différente règne dans chacune des pièces, de manière à « piéger » toute substance libérée de manière accidentelle.

Nous pénétrons dans le Centre. Le lieu a donc été divisé en une multitude de petites pièces indépendantes, séparées par des portes asservies : un vestiaire, où l'arrivant est censé revêtir la tenue nécessaire pour pénétrer plus avant, un second vestiaire, destiné à l'application des mesures d'urgence en cas d'accident (se dévêtir, se doucher... avant de quitter la structure). Vient ensuite le laboratoire proprement dit, où sont présents tous les appareils nécessaires à la construction des produits de thérapie génique. Ils sont reliés à un système informatique, qui permet, *a posteriori*, de confirmer leur bon fonctionnement durant la réalisation d'une manipulation.

Une seconde pièce jouxte le laboratoire : c'est une chambre, destinée à un patient. « Dans le cadre d'un court séjour » me précise Hélène Ribot, « juste le temps d'administrer le produit et de vérifier qu'il n'y a pas d'effets secondaires immédiats ». L'endroit ne laisse que peu de place à la fantaisie : lumière

artificielle, ni fenêtre, ni perspective quelconque permettant de quitter l'enceinte des quatre murs. Deux ouvertures au format étrange ornent néanmoins le mur. Renseignement pris, il s'agit d'un passe-plat, qui permet de faire passer de petits objets depuis le laboratoire, et d'un conduit donnant sur l'autoclave. Ce dernier trône en fait tout au centre de la structure, accessible aussi bien depuis la chambre que depuis le laboratoire. C'est par le biais de cet incinérateur que seront expulsés hors du centre l'ensemble des déchets qui y seront produits. »<sup>391</sup>

Ce détour par l'architecture du lieu n'est pas sans importance. Outre qu'il permet d'illustrer la manière dont un corpus réglementaire s'incarne, de manière très concrète, dans un dispositif technique<sup>392</sup>, il conduit à interroger les modalités de la conception et de la construction de ce centre. Et, partant, l'implication des chercheurs du laboratoire dans ce projet. Car il n'existe pas, lorsque se fait nécessité de disposer d'un tel équipement, de formule toute faite, de laboratoire pré-conçu et pré-fabriqué. La spécificité et la technicité de la demande sont telles, le cahier des charges tellement complexe, qu'il appartient aux chercheurs eux-mêmes de se faire un temps architectes et concepteurs, interlocuteurs de l'entreprise qui va bâtir de tels locaux.

### **5.3.2 - Historique et aléas de la construction du centre**

Ainsi, lorsque les chercheurs du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires parlent du CITG, ils évoquent en premier lieu les aléas et les difficultés qui se sont dressés sur leur chemin pour arriver à doter l'unité de recherche d'une telle commodité. Son financement a bien entendu constitué une question importante, mais il leur a aussi fallu concevoir les plans, suivre pas à pas la construction du centre, l'équiper des technologies nécessaires à la réalisation de manipulations génétiques, et, plus ardu encore, convaincre les autorités de l'hôpital Pitié-Salpêtrière qu'il s'agissait là

---

<sup>391</sup> Notes prises lors de la visite du Centre Intégré de Thérapie Génique, 04 décembre 2000, hôpital Pitié-Salpêtrière, service de médecine interne.

<sup>392</sup> Sur ce point, cf. Latour B., (1999), Morale et technique : la fin des moyens, Réseaux, numéro spécial anniversaire, numéro 100, pp.39-58.

d'une installation clinique, destinée à traiter des patients, et non d'un équipement de recherche. Ce dernier point confirme la dimension hybride des essais cliniques de thérapie génique, à la fois tentatives thérapeutiques, à l'efficacité et à la pertinence encore mal établies, et travaux de recherche, visant à démêler quelques-uns des phénomènes biologiques à l'œuvre dans les opérations de transfert de gènes. Les équipements destinés à être utilisés au sein du centre sont d'une nature telle que la direction de l'hôpital a en effet longtemps contesté leur utilité clinique, leur vocation thérapeutique, n'y voyant que des outils à destination des travaux fondamentaux, de recherche, peu susceptibles de profiter à des patients.

Aurélien Mercier :

« Les plans du centre intégré de thérapie génique ont été conçus dès 1993-1994. David Klatzmann avait répondu à un appel d'offres du ministère de la Recherche concernant le développement des thérapies géniques. Les crédits ont transité par le CNRS puis par l'Assistance Publique, qui était en charge de la maîtrise d'œuvre. Ça a donc été extrêmement long. Les plans étaient prêts en 1994.

Le centre est situé dans des locaux hospitaliers (secteur de médecine interne) sur le site de la Pitié-Salpêtrière. Il comprend un labo L3 (pour produire des cellules de grade clinique) et une chambre de malade (pour les injecter au patient). On voulait tout avoir sur le même site. C'est la société Ertech qui a été retenue pour construire le centre, pour un budget de 2 millions de francs. On a eu de nombreuses réunions de chantier (c'est surtout moi qui y ai participé). Et les travaux ont été terminés vers mai 1995. Mais on n'avait encore aucun équipement. Et se posait le problème du financement de ces équipements.

Pour ce financement on a eu recours à quatre sources : ANRS (qui a financé l'autoclave à hauteur de 400 000 francs, plus encore 300 000 francs); la Région Ile-de-France, à travers l'appel d'offres sésame pour 500 000 francs (La Pitié-Salpêtrière peut proposer un projet par an à cet appel d'offres. On a réussi à ce que cela soit le nôtre), et enfin l'AFM qui a financé l'équipement de la chambre du malade.

On a donc commencé l'achat de matériel seulement en mai 1998. Mais rapidement l'argent de la Région a été bloqué par le directeur de la Pitié-Salpêtrière. Il ne voulait pas débloquer ces crédits parce qu'il considérait que cet argent devait aller à de l'hospitalier et que ce qu'on faisait c'était de la

recherche. Il se demandait aussi ce qu'on allait finalement faire dans ce centre, et qui allait financer son entretien (environ 200 000 francs/an). L'argent a donc été bloqué pendant deux ans.

En mai 2000, est arrivé un nouveau directeur à la Pitié-Salpêtrière. David et moi, on a mené, avec nos interlocuteurs de la direction de la recherche clinique, un fort lobbying auprès de lui. Et finalement les crédits ont été débloqués. En mai 2000, on a pu reprendre l'achat de matériel. Les procédures d'appel d'offre ont été lourdes, c'est compliqué pour bien choisir et caractériser les machines qui vont intervenir dans ce genre de site.

Enfin, depuis fin octobre, tout le matériel est enfin dans le centre. Et les gens qui ont été recrutés pour y travailler sont en passe de finir leur formation sur ces matériels. Soit un ingénieur d'étude et une technicienne, qui sont financés par les contrats d'essais cliniques. Un second technicien va être recruté en décembre. Et puis il nous faudra sans doute un responsable qualité aussi – enfin ça c'est surtout à voir avec Thierry Laurannier. Et puis pour la chambre de malade bien sûr, des infirmières. »<sup>393</sup>

David Klatzmann relate aussi, à sa manière, les aléas qui ont marqué la mise en place du CITG.

David Klatzmann, interview, 08/01/2002

Martin Rémondet : Comment le fait d'avoir cet équipement à disposition va-t-il influencer sur le travail du laboratoire ?

David Klatzmann : C'est un projet très ancien, donc on ne se retrouve pas avec ça qui nous tombe dessus d'un coup. La réponse à l'appel d'offre ministériel a été rédigée en 1994, si je me souviens bien. C'était l'époque du sang contaminé, et tout le monde redoublait de vigilance. Le ministère a lancé cet appel d'offres parce qu'ils ont constaté qu'il se passait quelque chose autour de la thérapie génique, pour que ça ne se fasse pas n'importe comment. J'ai proposé ce projet à l'hôpital puis à l'appel d'offres. Mais ça a pris beaucoup de temps pour trouver les fonds, pour dresser les plans... Ce qui est étrange, c'est qu'en 1994, j'avais sondé les médecins de l'hôpital, et on aurait dit que la moitié d'entre eux étaient prêts à faire de la thérapie génique dans les mois qui suivaient. Aujourd'hui, on est les seuls à en avoir fait, et à vouloir utiliser le centre. De fait, il est à notre seul usage. Les gens avaient largement mésestimé les difficultés du passage à la clinique. Je crois que j'en étais beaucoup plus conscient que d'autres. Je savais qu'on aurait besoin de ce genre d'équipements.

---

<sup>393</sup> Entretien avec Aurélien Mercier, hôpital Pitié-Salpêtrière, 10 novembre 2000.

Mais ça n'est qu'une étape. En ce moment, je suis sur un très gros projet qui va certainement aboutir, un véritable institut de biothérapie, sur 6 000 m<sup>2</sup>, sur le site de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, avec trois étages dédiés à la recherche et trois à la clinique. En fait, aujourd'hui, le CITG ne nous suffit plus. Il est déjà plein pour des mois, on a trois essais en piste, plus un quatrième qui va bientôt arriver, avec l'argent de l'AFM. »<sup>394</sup>

Le centre s'inscrit dans une stratégie à long terme de la part de la direction du laboratoire. David Klatzmann affirme avoir très tôt anticipé la nécessité d'un tel équipement afin que, dans un contexte troublé au niveau sanitaire<sup>395</sup>, l'expérimentation clinique en thérapie génique puisse se développer en France de façon sereine. L'existence de ce centre ne participe donc pas tant, au niveau français, de la stricte application d'une législation existante, portant sur une pratique déjà constituée, que d'un réel processus d'innovation. Il ne s'agit pas tant de respecter les textes que de construire une manière de les formuler, de les rendre applicables. La construction d'un tel site, les difficultés qu'elle soulève, la manière dont elles sont résolues participent en tant que telles de l'invention, de la normalisation des thérapies géniques cliniques.

Elles permettent d'affirmer cette pratique comme une option thérapeutique vis-à-vis des instances de l'hôpital qui va accueillir le centre et, de manière plus large, contribuent à stabiliser les modalités du passage des innovations biomédicales fondées sur le transfert de gènes de la paillasse du laboratoire à la clinique expérimentale.

La perspective d'un « institut de biothérapie » formulée par David Klatzmann participe du développement de cette tendance. Un changement de terme est toutefois à noter : là où le premier centre avait pour vocation la thérapie génique, ce sont des « biothérapies » qui vont être expérimentées dans la nouvelle structure dont David

---

<sup>394</sup> Entretien avec David Klatzmann, hôpital Pitié-Salpêtrière, 08 janvier 2002.

<sup>395</sup> Les événements liés à l'affaire dite du « sang contaminé » ont donné lieu, en France, à une réelle remise en question du rôle et des représentants des autorités sanitaires. Voir Hermitte M.A., (1996), Le Sang et le Droit. Essai sur la transfusion sanguine, Paris, Seuil.

Klatzmann envisage la construction. Par « biothérapie », on désigne l'ensemble des pratiques thérapeutiques qui utilisent le vivant pour soigner : il s'agit non seulement des thérapies géniques mais aussi des thérapies cellulaires, des immunothérapies.

Cette évolution sémantique est à rapprocher de celle qui caractérise le discours de l'AFM. Un temps centré sur les thérapies géniques, ce discours met aujourd'hui en scène des « génothérapies », c'est-à-dire l'ensemble des techniques thérapeutiques inspirées de l'étude des gènes. Dans les deux cas, on constate la volonté d'inscrire les thérapies géniques dans un ensemble plus large de pratiques biomédicales et de mieux prendre en compte la complexité qui caractérise la manière dont les gènes et le vivant interagissent. Il ne s'agit plus de se contenter de la voie supposée royale, censée mener directement d'un gène à une pratique thérapeutique, mais de problématiser de manière plus globale le potentiel thérapeutique des développements récents de la biomédecine.

Construire et équiper le CITG ne suffit néanmoins pas : il faut aussi le doter des procédures nécessaires à la réalisation de l'essai.

### **5.3.3 - Faire fonctionner le centre : procédures et qualité**

Aurélien Mercier :

« En thérapie cellulaire et en thérapie génique, on est obligé de travailler dans des centres répondant aux Bonnes pratiques de Laboratoire et aux Bonnes Pratiques de Fabrication. (...) Il nous faut travailler sous hotte, dans une atmosphère contenant peu ou pas de particules, et si possible en circuit clos, c'est-à-dire en recourant à des poches, des tuyaux... Il faut éviter le plus possible les manipulations en milieu ouvert. Il y a une procédure de production très précise, assortie d'un contrôle-qualité très strict. Et en plus il y a aussi un responsable de l'assurance-qualité, qui est une sorte de « super-gendarme » qui va vérifier que tout se passe bien. »

(...)

« Le responsable administratif et coordinateur est David Klatzmann. Moi, je suis responsable de la production. Et Thierry Laurannier est responsable du contrôle qualité. Nous n'avons personne pour l'assurance-qualité pour l'instant. Enfin,

Serge Herson est responsable des essais cliniques. Mais dans les faits, c'est moi qui fais tout le boulot. Trois essais cliniques vont être réalisés sur le site dans un premier temps. Et les techniques concernant ces trois essais ont été mises en place dans mon labo. Les coordinateurs de ces essais ne sont pas des gens du labo – pour l'essai ILD-TK1, c'est Catherine Cordonnier, une clinicienne de Henry Mondor, mais ça n'est pas grave, ce ne sont pas tout le temps eux (les coordinateurs) qui font le boulot. »

(...)

« L'adaptation de la production des produits aux exigences d'un essai clinique, c'est normal que ce soit moi qui m'en charge. J'ai transmis toutes les infos concernant les points techniques et la qualité à Thierry Laurannier. »<sup>396</sup>

Ainsi, une fois le CITG financé et construit, encore faut-il être en mesure de l'utiliser dans les conditions requises pour produire des substances de « grade clinique ». Dans cette optique, exigences de *confinement* et de *certification* s'entremêlent et conduisent à un montage socio-technique complexe, nécessitant compétences, ressources et personnels. Les quelques 35 m<sup>2</sup> que compte le CITG vont en effet donner lieu à des embauches de personnels qualifiés, à la rédaction de nombreuses procédures, à la mise en place d'un système de contrôle qualité des plus rigoureux. Deux principaux documents vont guider la création et la mise en œuvre des procédures qui seront appliquées dans le CITG pour la fabrication des produits génériques : les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

#### Secrets de fabrication

Alors que l'ensemble des recherches, des locaux et des expériences faisant partie de l'activité du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires m'avait jusque là été accessible, alors que j'avais pu glaner et conserver l'ensemble des documents disponibles les concernant, quelques-uns des documents décrivant la procédure de préparation des lymphocytes T génétiquement modifiés ne m'ont pas été transmis. Pour Aurélien Mercier, il s'agissait de protéger quelques-uns des petits secrets, des petits éléments pratiques

---

<sup>396</sup> Entretien avec Aurélien Mercier, hôpital Pitié-Salpêtrière, 15 janvier 2001.

visant à assurer un meilleur transfert du gène thérapeutique au sein de ces cellules<sup>397</sup>. Et puis il voyait mal en quoi de tels documents était susceptible d'intéresser un sociologue. J'ai donc du me contenter, ici, des documents décrivant la procédure permettant de récolter les lymphocytes T à partir des prélèvements effectués sur les donneurs. Ces documents, reproduits en annexe, illustrent la précision de la description effectuée au sein des documents-qualité rédigés au sein du laboratoire

La construction du centre s'accompagne donc, parallèlement à la réalisation des locaux, d'un travail de mise en écriture<sup>398</sup>, c'est-à-dire de la rédaction de procédures décrivant l'action des opérateurs, des manipulateurs oeuvrant en son sein. Ces procédures jouent un double rôle dans l'agencement sociotechnique que constitue le CITG. Dans un premier temps, elles guident l'action des personnes en charge au sein du centre de la préparation des produits de thérapie génique qui seront utilisés lors des essais cliniques. Les gestes à effectuer, les équipements à utiliser sont décrits, répertoriés. Ensuite ces procédures vont servir de ressource quant au contrôle-qualité qui sera effectué au sein du centre. Le respect de ces procédures sera soumis à évaluation, de la part de personnels employés spécifiquement à cette tâche, sous la direction de Th. Laurannier qui a, en ce qui concerne le CITG, été nommé responsable du contrôle qualité.

---

<sup>397</sup> Ces « astuces » portaient notamment sur la composition exacte du substrat nutritif utilisé pour conserver et cultiver les cellules durant la phase de transgénèse, et semble-t-il, sur l'utilisation d'une centrifugeuse au moment de cette même étape. Plusieurs des chercheurs avaient en effet constaté que soumettre les cellules à une centrifugation forte augmentait la pénétration des vecteurs dans les cellules, et donnait de meilleurs résultats en termes de taux de transduction. Nul ne semblait toutefois à même de fournir une explication de ce phénomène.

<sup>398</sup> Sur cette notion, cf. Callon M. (2001), « Writing and (Re)writing Devices as Tools for Managing Complexity », in Law J., Mol A. (Eds.), Complexities in Science, Technology and Medicine, Durham, Duke University Press.

La mise en qualité du CITG et des opérations qui y seront conduites engage donc le laboratoire dans une démarche d'autodescription. Cette mise en écriture s'accompagne de la création, en interne, d'une instance de contrôle chargée de vérifier la conformité des actions aux procédures ainsi rédigées. Quelques-unes des ambiguïtés propres aux pratiques de ce type sont bientôt relevées par les acteurs : difficultés à décrire certaines pratiques, certaines techniques jusque-là non formalisées, crainte que la mise par écrit ne s'accompagne de la dissémination incontrôlée de certains « trucs », jusque-là tenus secrets, transmis de proche en proche, et enfin réflexion sur la capacité à la réflexivité qu'imposent les textes : il faudra que l'équipe rédige les procédures, les applique, et enfin vérifie leur bonne application.

#### **5.3.4 - Conclusion :**

A travers les exemples développés ici, on constate que les contraintes qui entourent, au titre de la réglementation française et européenne, la manipulation et la dissémination d'OGM, pèsent sur la réalisation des essais cliniques de thérapie génique. La production et l'administration des PTG doivent être réalisées dans un environnement confiné, soigneusement contrôlé, rendant toute dissémination accidentelle des produits impossible. Le fait que les PTG soit soumis à de telles normes constitue l'une des données les plus spécifiques à cette forme d'expérimentation clinique : ces produits demeurent en effet très étroitement liés au laboratoire où ils ont été créés. A l'inverse des molécules de la pharmacopée « classique » qui, une fois produites, sont susceptibles de facilement circuler<sup>399</sup>, les PTG ne peuvent être fabriqués et employés qu'en des sites spécifiques, dûment certifiés. On est bien loin du « gène médicament », fantasme d'un médicament à base de thérapie génique empaqueté, commercialisé, utilisable par le

---

<sup>399</sup> Voir sur ce thème le point de B. Latour sur les « mobiles immuables » : Latour B., (2001), *op. cit.*

patient lui-même ou par un médecin généraliste que développaient certains des précurseurs les plus enthousiastes des thérapies géniques. Mettre en place un essai clinique recourant à ces produits nécessite donc la définition, étroitement contrôlée, d'un lieu, d'un environnement confiné au sein duquel il va pouvoir être réalisé. Cet impératif inscrit dans la matérialité la nature complexe, hybride des essais cliniques de thérapie génique, une pratique clinique à la frontière de l'expérimentation et de la médecine, à la fois activité de soins et de recherches<sup>400</sup>. Il conduit aussi à souligner le point suivant : la clinique de thérapie génique n'est pas le « grand monde » évoqué par Barthe, Callon et Lascoumes<sup>401</sup>, elle ne participe pas non plus, à l'image de l'opposition dressée par Ilana Löwy, d'un simple passage du laboratoire à la clinique, de la « paillasse » au « lit du patient »<sup>402</sup>. Les essais cliniques de thérapie génique, à travers la manière dont ils constituent les populations de patients auxquels il s'adressent, à travers les manières dont ils sont localement, physiquement ancrés dans des lieux, à l'image du CITG, qui tiennent autant du laboratoire de biologie, de la chambre d'hôpital que du local confiné destiné à la manipulation de substances dangereuses, définissent une forme intermédiaire d'espace et de pratiques entre les pratiques scientifiques et médicales, forme seule à même, au terme des lois qui encadrent en France ces essais, de rendre légitime l'altération du patrimoine génétique d'une personne humaine.

La transformation d'un PTG en médicament, ou plutôt en « quasi-médicament » expérimental au moyen de la procédure d'essai clinique ne permet pas vraiment de détacher celui-ci du laboratoire, des

---

<sup>400</sup> Le point est soulevé par Jurgen Habermas dans son ouvrage sur les dimensions éthiques des nouvelles technologies médicales, et notamment de celles fondées sur les biotechnologies : « la recherche requise par cette visée et orientée vers les futures thérapies géniques (laquelle ne permet guère de faire la part de la recherche fondamentale et de l'application médicale) ». Habermas J., (2003), L'avenir de la nature humaine. Vers un eugénisme libéral ?, Paris, Gallimard.

<sup>401</sup> Callon M., Lascoumes P. & Barthe Y., (2001), *op. cit.*

<sup>402</sup> Löwy I., (1996), *op. cit.*

équipes de recherche et des équipements grâce auxquels il a vu le jour. Si l'on considère le CITG, et la manière dont il intervient dans la mise en place de l'essai ILD-TK1, c'est plutôt une « extension du laboratoire » que l'on doit évoquer, que la fabrication d'un produit fini.

Et cette extension, n'est pas, bien sûr, sans conséquences sur le fonctionnement et l'identité du laboratoire. L'existence du CITG a conduit les chercheurs promouvant cette installation à de longues négociations avec les autorités de la Pitié-Salpêtrière, négociations visant à affirmer la dimension clinique, et non strictement expérimentale, des protocoles réalisés. Un nouvel organigramme, spécifique au fonctionnement de cette installation, a dû être établi. Des procédures nombreuses et complexes ont dû être rédigées. Des personnels qualifiés en ce qui concerne le contrôle-qualité et la manipulation dans des installations confinées ont dû être formés ou embauchés. Le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires se trouve ainsi largement transformé par l'acquisition d'un équipement tel que le CITG : étendu à un nouveau site, mais aussi doté de nouveaux personnels, de nouvelles compétences, de pratiques d'autodescription jusqu'alors inédites.

## 5.4 – La mise à disposition des produits de grade clinique.

L'analyse développée jusqu'ici a amené à ne considérer que de façon marginale le rôle de l'industrie pharmaceutique dans la conduite des recherches développées par le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires. Oeuvrant dans un laboratoire public financé en grande partie sur la base de contrats passés avec des institutions publiques ou des associations, l'équipe apparaît peu encline à aborder de façon spontanée cette thématique. Interrogés sur les tenants et les méthodes de leurs recherches, les chercheurs ne font que rarement état de leurs relations avec le secteur privé. Dans les quelques cas mentionnés, le point ne paraît d'ailleurs guère sujet à polémique : les interactions avec les industriels de la biomédecine et les compagnies pharmaceutiques se résolvent avant tout sur la base d'un très classique rapport client-fournisseur. Les membres et la direction du laboratoire cherchent à acquérir les produits et équipements nécessaires à leurs travaux aux tarifs les plus compétitifs. Et ce, même si les spécificités de leurs demandes sont parfois telles que seul un nombre limité de fournisseurs se trouve en mesure d'y répondre. La question de l'organisation d'un essai clinique permet néanmoins de mettre au jour les modalités d'une collaboration étroite du laboratoire avec une firme privée, selon des termes qu'il convient de développer quelque peu ici.

Rassembler les différents produits biologiques nécessaires à la mise en place d'un essai de thérapie génique constitue, pour les investigateurs, une tâche qui peut s'avérer particulièrement lourde. Qu'il s'agisse des produits « périphériques » participant de la préparation des cellules, ou de ceux, plus centraux dans le protocole, intervenant dans la modification génétique des cellules (les vecteurs notamment), les investigateurs doivent donc fournir la preuve qu'ils recourent à des substances connues, dûment répertoriées et validées par l'Afssaps (conformément à l'exigence de *certification* déjà mentionnée). Dans le

cas de produits rares, utilisés seulement dans des protocoles expérimentaux (typiquement certaines cytokines<sup>403</sup>, ou les vecteurs), ces autorisations n'ont pas été délivrées préalablement à la mise en œuvre du protocole. Ce sont les investigateurs et leurs fournisseurs qui doivent alors fournir la preuve de la qualité de ces produits, en démontrant que les méthodes de production utilisées répondent aux exigences du grade clinique.

« En thérapie cellulaire et en thérapie génique, on est obligé de travailler dans des centres répondant aux Bonnes Pratiques de Laboratoire et aux Bonnes Pratiques de Fabrication. On est obligé d'utiliser des produits ayant une AMM, ou une ATU, ou une convention spéciale avec l'Agence du médicament : des Produits Thérapeutiques Annexes<sup>404</sup> (...) Pour ces PTA, une fiche technique est requise de la part du fabricant. »<sup>405</sup>

---

<sup>403</sup> « Du grec kutos, cellule, et kinéo, stimuler, ce mot récent désigne des substances produites par des globules blancs, qui agissent comme messenger ou médiateur sur d'autres cellules. Elles se rapprochent des hormones qui, elles, sont produites par des glandes endocrines individualisées et diffusent dans l'ensemble du corps. Elles interviennent dans l'infection, l'inflammation, l'immunité, la croissance des cellules. Les principales cytokines sont les facteurs de croissance, les interleukines et la cachectine qui commencent à être utilisés dans le traitement (immunothérapie) de certains cancers. ». [http://www.fnclcc.com/fr/patients/dico/definition.php?id\\_definition=459](http://www.fnclcc.com/fr/patients/dico/definition.php?id_definition=459)

<sup>404</sup> AMM : Autorisation de Mise sur le Marché. ATU : Autorisation Temporaire d'Usage. Ces acronymes désignent des autorisations, temporaires ou définitives, délivrées par l'Afsaps (l'ex « Agence du Médicament ») à des produits thérapeutiques. Ils garantissent la conformité et la qualité de production de ces substances. Les Produits Thérapeutiques Annexes, sont des produits plus rares, plus mal connus souvent, qui sont principalement utilisés dans des thérapeutiques expérimentales. Leurs fabricants doivent s'en porter responsables auprès de l'Agence et des promoteurs de l'essai clinique. L'Afsaps définit ainsi ces PTA : « d'après le code de la santé publique, un PTA est défini comme étant tout produit entrant en contact avec des organes, tissus, cellules, ou produits issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme, ainsi que tout produit entrant en contact avec des embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation (AMP) ». (source : site de l'Afsaps).

<sup>405</sup> Entretien avec Aurélien Mercier, hôpital Pitié-Salpêtrière, 15 janvier 2001.

Rares sont pourtant les firmes susceptibles de vendre de tels produits. La législation française est en effet des plus strictes. Elle impose de disposer du « grade clinique » pour de nombreux produits annexes au traitement. Or ces produits ne sont pas concernés par cette exigence dans les autres pays où se pratiquent des essais comparables. De plus, la mise à disposition de telles substances engage la responsabilité légale de leur fabricant. Les chercheurs du Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires ont mis en place deux stratégies différentes pour arriver à se procurer les différents produits de grade clinique nécessaires à la réalisation des essais cliniques. La première passe par une démarche prospective, souvent longue, toujours incertaine, vis-à-vis d'entreprises susceptibles de posséder des stocks de tels produits. La seconde repose, sous l'impulsion de D. Klatzmann et J.L Salzman, sur la création d'une entreprise privée susceptible leur fournir des vecteurs de thérapie génique de grade clinique fabriqués « sur mesure ».

#### **5.4.1 - Trouver des cytokines de grade clinique : prospection et arrangements**

A travers les entretiens menés, il apparaît que l'accès aux produits de grade clinique constitue pour les chercheurs français un réel souci. Tout d'abord, les thérapies géniques et cellulaires nécessitent fréquemment la réalisation de cultures et « d'expansions » cellulaires, au cours desquelles interviennent notamment des cytokines. Les législations étrangères ne soumettant pas ces produits aux exigences du grade clinique, les chercheurs français peinent à se procurer des lots porteurs du précieux certificat de conformité.

Ainsi Thierry Laurannier évoque-t-il la situation des différents projets d'essais du laboratoire :

« Trois essais sont d'ores et déjà prévus : un de thérapie cellulaire sur le cancer, deux de thérapie génique sur la GVHD. Tous les trois sont déjà financés, et dotés d'un promoteur. Mais dans le cas de la thérapie cellulaire, les cytokines

nécessaires ne sont pas disponibles en grade clinique. Dans les deux essais de thérapie génique, on utilise des cytokines ayant déjà une AMM, donc il n'y a pas de problème pour s'en procurer (...). En 1999 on a répondu à un appel d'offres du ministère sur les thérapies cellulaires, l'argent est disponible pour financer l'essai clinique. Mais il n'est pas possible de trouver des produits utilisables cliniquement. (...) L'Agence du Médicament exige une complète traçabilité de ces produits. Ce qui fait que les sociétés américaines ne veulent pas vendre de cytokines sur le marché français. Ces entreprises vendent généralement leurs brevets à des sociétés de recherche en « biotech » : les produits sont généralement disponibles en version recherche, mais pas en en version clinique. (...) La France est très tributaire des sociétés américaines pour tous ces produits. C'est ce qui rend les essais cliniques très difficiles à réaliser en France. Par exemple Alain Fischer a besoin d'un produit qui n'est presque plus disponible pour finir son essai sur DICS-X (6<sup>ème</sup> patient). Il faudrait vraiment que la France se dote d'une structure produisant des cytokines utilisables cliniquement. En Allemagne ou en Italie, c'est beaucoup plus souple, ils peuvent utiliser des produits de grade recherche. »<sup>406</sup>

Pour pallier ce manque de produits de grade clinique, Aurélien Mercier tente de contacter les producteurs, souvent américains, susceptibles de détenir des stocks de tels produits. Deux types d'entreprises sont susceptibles d'être contactées. Tout d'abord de grosses firmes pharmaceutiques, souvent celles qui ont découvert la molécule concernée. Même si cette dernière n'a pas trouvé d'application thérapeutique, il demeure possible que la firme dispose encore de réserves de cette substance, produite selon les exigences du grade clinique, et qu'elle soit en mesure de les vendre au laboratoire en vue de la réalisation d'un essai.

Il arrive que ces firmes, constatant le manque d'applications directes des molécules découvertes, aient cédé les brevets les concernant à des entreprises de biotechnologie, ces dernières souhaitant les exploiter dans des perspectives plus axées sur la recherche. Mais ces entreprises ne disposent pas, dans la majorité des cas, des structures de production nécessaires à l'obtention du label « grade clinique ». C'est particulièrement vrai en ce qui concerne les cytokines, puisque seule

---

<sup>406</sup> Entretien avec Thierry Laurannier, hôpital Pitié-Salpêtrière, 05 décembre 2000.

la législation française impose qu'elle soit dotée d'un tel grade (les investigateurs des autres pays pouvant se contenter de cytokines de « grade recherche »).

La négociation entamée par les chercheurs du laboratoire porte alors sur le point suivant : il s'agit de persuader la firme de biotechnologie, souvent une entreprise de petite ou moyenne taille, de mettre en place une chaîne de fabrication de grade clinique. La tentative est délicate, car la mise en œuvre d'une telle fabrication requiert la mobilisation spécifique d'une chaîne de production, et la mise en œuvre d'une démarche qualité des plus strictes et sévères. Il n'est pas rare, dans ce cas, que l'entreprise refuse de fournir aux investigateurs des produits de grade clinique, ce qui constitue, dans certaines circonstances, un point d'arrêt obligé pour l'essai clinique. C'est ce qui s'est passé pour les investigateurs du laboratoire de la Pitié-Salpêtrière, contraints de remiser « dans les cartons » deux essais de thérapie cellulaires pour lesquels financements, autorisations, et protocoles étaient en place.

#### **5.4.2 - Génopœietic et les vecteurs de grade clinique**

L'autre produit essentiel à la réalisation d'un essai clinique de thérapie génique est, cela a déjà été mentionné à maintes reprises, un vecteur, susceptible de transférer le gène thérapeutique au cœur des cellules, où ce dernier sera exprimé. Dans le cadre des activités de recherche conduites dans le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière, de nombreux vecteurs différents sont construits, testés, comparés. Certains des chercheurs travaillent à plein temps à la création de vecteurs viraux, expérimentant, par exemple, des vecteurs susceptibles de se multiplier dans l'organisme humain, et donc de frapper un plus grand nombre de cellules.

En ce qui concerne la réalisation des essais cliniques, les vecteurs employés ne sont pas exactement les mêmes, ou, plus exactement, ce sont les mêmes, mais fabriqués autrement. Les vecteurs employés pour les recherches *in vitro* ou menées sur des modèles animaux sont

fabriqués au sein même du laboratoire, ou parfois donnés par d'autres laboratoires. Dans les deux cas, il ne s'agit pas de produit disposant du « grade clinique », et leur utilisation n'est donc pas permise dans le cadre d'un essai clinique. Pour la réalisation de ces derniers, qu'il s'agisse des essais portant sur des pathologies cancéreuses mentionnées dans le chapitre 2, ou de l'essai ILD-TK1 au centre de ce chapitre, les investigateurs ont eu recours à des vecteurs produits par une société avec laquelle le laboratoire à l'habitude de travailler : Génopoïetic. Dans le cadre des essais réalisés jusqu'alors dans le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires, c'est elle qui a procédé à la fabrication des vecteurs de grade clinique, répliques certifiées de vecteurs développés dans le laboratoire et utilisés dans les travaux pré-cliniques ayant précédé la réalisation des essais.

Le directeur du laboratoire a en effet participé à la création, il y a quelques années, d'une société de biotechnologie : Génopoïetic. Aujourd'hui rachetée par un grand groupe de biotechnologie américain (Avax Technologies), Génopoïetic n'en continue pas moins de travailler sur des technologies et des produits issus des travaux menés dans le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière.

Dans ses locaux lyonnais, l'entreprise est en effet en mesure de produire des vecteurs de « grade clinique » pour les thérapies géniques. Il s'agit principalement de vecteurs de type rétrovirus, qui reprennent, dans leur conception, les résultats des travaux réalisés dans le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière. Ainsi, c'est cette société qui a fabriqué les vecteurs ayant servi dans les deux essais cliniques sur le cancer mentionnés dans le chapitre 3. C'est aussi elle qui a fourni à Alain Fischer le vecteur ayant servi lors du protocole DICS-X décrit dans le chapitre 6. Et c'est elle, bien entendu, qui va fournir les vecteurs qui seront utilisés lors de l'essai ILD-TK1.

Le fait de disposer de contacts étroits avec une entreprise possédant un site de production dédié, de collaborer activement sur la base d'échanges réguliers avec cette dernière, permet aux chercheurs de

l'unité de disposer d'un partenaire fiable, et suffisamment informé des recherches en cours pour être réactif, c'est-à-dire susceptible de fournir des versions « cliniques » des différents vecteurs développés dans le laboratoire.

### **5.4.3 - Conclusion :**

On constate donc ici que la législation française rend difficile l'approvisionnement en un certain nombre de produits (des cytokines principalement), et que cette difficulté conduit les chercheurs amenés à s'en procurer à des négociations parfois complexes en vue d'en obtenir. L'essai ILD-TK1 n'est pas directement concerné par ce problème, car les cytokines qu'il requiert ont déjà reçu une autorisation de mise sur le marché, et disposent donc d'une filière d'approvisionnement bien établie, stabilisée. Dans le cas contraire, les investigateurs sont amenés à essayer de localiser non pas le produit en tant que tel, mais un fournisseur capable de leur procurer à la fois le produit et l'ensemble des garanties quant aux méthodes utilisées lors de sa fabrication. Non content d'être techniquement lourd, le fait pour ce dernier de fournir un produit dûment *certifié* engage sa responsabilité devant les instances en charge de l'évaluation des essais cliniques de thérapie génique.

Il en résulte deux choses : tout d'abord la faible disponibilité de tels produits semble constituer un goulot d'étranglement pour la réalisation des essais cliniques, qu'elle mette en péril la faisabilité d'un tel essai ou limite le nombre de patients qu'il va être possible de traiter. Ensuite, cette situation conduit les investigateurs à mettre en place une démarche active, parfois complexe pour mettre la main sur les éventuels stocks disponibles, ou faire fabriquer « sur mesure » de telles substances.

Bien loin de constituer une procédure routinisée, la mise en œuvre d'un essai clinique apparaît ici comme une démarche innovante au sens le plus fort, en ce qu'elle conduit les investigateurs, préalablement à tout travail de recherche clinique, à négocier et

stabiliser de façon active de larges pans de « l'environnement » de l'essai. Ceci requiert bien évident temps, compétences, et contacts, et constitue parfois l'une des tâches les plus délicates dans la préparation d'un essai.

Dans un tel contexte, la solution adoptée par David Klatzmann et l'équipe du laboratoire en vue de stabiliser quelque peu cet environnement, afin de disposer de façon plus sûre des produits certifiés dont ils ont besoin a consisté en la création d'une entreprise dédiée aux productions de ce type : Genopoëtic.

Il semble ici légitime de recourir à la notion d' « extension du laboratoire » : le travail préalable à la réalisation d'un essai clinique passe, pour les investigateurs, par leur capacité à stabiliser et à décrire (sous la forme notamment de certificats) un réseau d'alliances qui englobe l'ensemble des entités mobilisés lors de l'essai<sup>407</sup>. Plus encore, la participation à cette alliance engage, de manière légalement sanctionnée, la responsabilité des partenaires qui acceptent d'en faire partie. Selon les circonstances, ce transfert partiel de la responsabilité quant au déroulement de l'essai peut s'opérer avec un allié déjà bien connu, et d'emblée prêt à fournir et le produit recherché et le certificat de qualité/responsabilité qui l'accompagne, ou être négocié au cas par cas. Cette dernière configuration est bien entendue beaucoup plus lourde, beaucoup plus coûteuse, tant en termes financiers qu'en ce qui concerne l'énergie et le temps déployés pour parvenir à un accord avec l'interlocuteur concerné.

Comme il est souvent de mise dans le secteur des biotechnologies, public et privé collaborent, selon des modalités parfois complexes, à la mise en place de projets conjoints. Il ne s'agit pas ici de se pencher directement sur les dimensions économiques de cette situation, mais plus prosaïquement d'évoquer ce qui peut être décrit comme une tendance plus spécifique au secteur des thérapies géniques.

En effet, l'industrie pharmaceutique semble avoir renoncé, après l'engagement des années 1990/1995, à voir dans les thérapies géniques

---

<sup>407</sup> Latour B., (1984), *op. cit.*

une source potentielle de profit à court ou moyen terme<sup>408</sup>. Les grands laboratoires privés n'occupent plus le devant de la scène en ce qui concerne les débouchés cliniques des thérapies géniques. Le secteur n'en a pas pour autant été déserté par l'industrie : si les grands groupes en tant que tels se sont quelque peu mis en retrait, il n'en reste pas moins que de nombreuses entreprises de biotechnologie, souvent filiales de ces grands groupes, se positionnent aujourd'hui comme des fournisseurs de produits et de services à destination des laboratoires publics qui continuent à investiguer les potentialités cliniques des thérapies géniques. Les grands groupes qui pensaient aborder « de front » la question des thérapies géniques et de leurs débouchés thérapeutiques et financiers se sont heurtés aux difficultés du secteur à produire des médicaments viables à court terme, et se cantonnent aujourd'hui, dans bien des cas, à un rôle de fournisseurs de produits biologiques à destination des laboratoires publics qui, sur la base de financements divers (publics, mais aussi parfois associatifs) continuent à procéder à la mise en œuvre d'essais cliniques.

---

<sup>408</sup> Martin P. A., (1999), Great Expectations : The Construction of Markets, Products and User Needs during the Early Development of Gene Therapy in the USA, 5th ASEAT Conference, Manchester ; ainsi que : Martin, P. (1995), "The American Gene Therapy Industry and the Social Shaping of a New Technology", The Genetic Engineer and Biotechnologist, 15 (2&3).

## 5.5 – Constitution et parcours du dossier d'essai clinique : compétences requises et « proximité » du dispositif d'évaluation.

Obtenir l'autorisation administrative de réaliser un essai constitue un point de passage obligé pour toute équipe de recherche entendant évaluer le potentiel clinique d'un protocole de thérapie génique. Le processus qui sous-tend cette autorisation est particulièrement lourd et complexe, et demande de la part des investigateurs une réelle compétence en ce qui concerne le « portage » des dossiers. Cette exigence constitue le dernier point que j'aborderai dans ce chapitre.

Il ne s'agit pas toutefois pas simplement ici de décrire les pratiques auxquelles les textes et les institutions évoquées dans le chapitre 4 donnent lieu, ou de centrer le propos sur les éventuels écarts entre les prescriptions et les faits. Mais plutôt sur la manière dont les « acteurs eux-mêmes » se sont emparés de la question de l'autorisation des essais de thérapie génique, et en problématissent et commentent les différents aspects.

La réflexivité dont ils font preuve à cet égard les amène en effet à développer opinions et critiques vis-à-vis d'un système qu'ils connaissent d'autant mieux qu'ils en sont parfois eux-mêmes partie prenante. De nombreux chercheurs de rencontrer connaissent en effet les deux facettes du système : ils ont déjà présenté des dossiers devant ces instances, et en ont fait partie en tant qu'experts, collaborant à l'évaluation des propositions d'essais faites par d'autres équipes françaises.

Cet intérêt pour les pratiques réflexives des acteurs (« évalués » et « évaluateurs ») ne participe pas seulement d'une légitime exigence de méthode, mais bel et bien d'un souci de décrire au mieux le processus français d'évaluation et d'autorisation des essais cliniques de thérapie génique. La proximité entre investigateurs et évaluateurs est au centre même du fonctionnement de ce processus. Postures critiques, prises

de position, évaluations du système d'évaluation participent de sa définition, de la négociation des modalités de sa mise en œuvre et finalement de son bon fonctionnement (ou en tout cas de ce que la plupart des acteurs décrivent comme un fonctionnement satisfaisant).

Trois principaux thèmes, sont à cet égard, développés par les acteurs que j'ai été amené à rencontrer et interroger. Le premier concerne la procédure d'autorisation elle-même, sa lourdeur (à travers notamment la masse de documents qu'elle suppose de fournir) étant présentée comme excessive, sans toutefois que sa légitimité ne soit intrinsèquement contestée. Le second porte sur l'expertise et le recrutement des experts qui participent à l'évaluation des dossiers dans le cadre des commissions de l'Afssaps, de la CGB et de la CGG. La spécificité des compétences scientifiques que requiert l'évaluation des dossiers est telle qu'il n'existe bien souvent que peu d'experts à même de s'exprimer. Il est donc fréquent que des chercheurs aient à se pencher sur des propositions de protocoles émanant d'équipes de recherche proches, soit qu'il s'agisse de collaborateurs occasionnels d'un ou plusieurs des investigateurs, soit que l'essai à évaluer émane d'une équipe avec laquelle l'évaluateur est en compétition sur un thème de recherche, soit, enfin, que des intérêts commerciaux soient en jeu. Enfin, le troisième point participe d'un jugement, globalement positif, sur le fonctionnement du système d'encadrement français des essais cliniques de thérapie génique. Même si limites et éventuelles incohérences sont parfois pointées, la plupart des acteurs interrogés s'accordent pour décrire ce système comme un système qui fonctionne, en ce qu'il n'a jamais permis la réalisation sur le sol français d'essais considérés comme problématiques.

### **5.5.1 - Une procédure lourde et exigeante**

La critique de la complexité et de la lourdeur de la procédure française d'encadrement des essais cliniques de thérapie génique est une position qui semble partagée par nombre des acteurs évoluant dans ce champ. Ils sont nombreux à présenter la quantité de

documents, de références et de *certificats* à fournir, le temps pris pour la préparation du dossier et son traitement comme autant d'obstacles, de gênes dans la bonne conduite de leurs recherches.

« La réglementation française en matière de thérapie génique est relativement contraignante. Ça n'est pas un mal en soi, ça aurait plutôt tendance à me rassurer de savoir que les gens ne peuvent pas faire n'importe quoi, que tout est fait de manière impeccable. Si on devait, à moi, m'injecter des gènes... Ça pose par contre un vrai problème : la lenteur du traitement des dossiers (notamment le dossier unique Afssaps, CGG, CGB). Au final, il faut presque deux ans pour effectuer les démarches complètes. »<sup>409</sup>

Ainsi la temporalité de l'évaluation pose problème : difficile, lorsque le traitement complet d'un dossier prend près de deux années, d'inscrire l'essai dans un programme de recherches susceptible d'évoluer très rapidement, au gré des avancées, des tentatives des équipes et des laboratoires concurrents. Comme le souligne Jean Justin, le temps qu'une équipe française ait fait valider son protocole, « les Américains ont déjà fini le boulot. »<sup>410</sup>.

Il s'agit là d'un argument peu original, comme le reconnaissent volontiers les acteurs. Mais le souci semble bien réel :

« La réglementation française en termes d'essais cliniques de thérapie génique est trop compliquée. Vous allez peut-être penser que c'est pas très original comme point de vue pour quelqu'un dans ma position, mais c'est vrai, c'est trop compliqué, même si on aurait pu craindre pire. En fait, il y a beaucoup de commissions, qui sont en principe censées s'exprimer sur des aspects différents de l'essai. Même si dans les faits on peut pas dire que ce dernier point soit vrai. »<sup>411</sup>

Ce qu'il convient de noter dans ces deux extraits d'entretien, c'est que ce n'est pas tant l'opportunité, la légitimité du système qui sont l'objet des critiques des chercheurs, que la lenteur et la lourdeur de la procédure. Cela confirme le point développé dans le chapitre

---

<sup>409</sup> Entretien avec Jean Justin, hôpital Pitié-Salpêtrière, 07 février 2001.

<sup>410</sup> Entretien avec Jean Justin, hôpital Pitié-Salpêtrière, 07 février 2001.

<sup>411</sup> Entretien avec Alain Fischer, Hôpital Necker, janvier 2002.

précédent, qui met en avant le fait que la « double-qualification » qui pèse sur les produits de thérapie génique n'est pas considérée comme néfaste en soi : chercheurs et cliniciens comprennent et souhaitent que les essais de thérapie génique soient soumis à contrôle préalable. Ils ne considèrent pas l'intrusion des agences gouvernementales dans leurs travaux, leurs tentatives cliniques comme injustifiée, mais en déplorent les modalités.

Ainsi, cette critique de la pesanteur de la procédure française repose, dans un certain nombre de cas, sur sa comparaison avec celles en vigueur dans d'autres pays, dont notamment l'Angleterre et les Etats-Unis (même si la situation est quelque peu complexe dans ce dernier pays, l'accident ayant entraîné la mort d'un patient lors d'un essai en 2001 ayant conduit à un durcissement de la législation depuis cette date). L'absence de régulation qui semble prévaloir en Italie est parfois citée en contre-exemple, plusieurs acteurs craignant qu'elle ne laisse la porte ouverte à « n'importe quoi ».

« Je crois qu'en fait le compromis raisonnable, c'est la Grande-Bretagne, le système est à la fois simple et rigoureux. Moins simple qu'en Italie, mais là, ils font n'importe quoi. Enfin, ils l'ont pas encore fait, ils pourraient très bien le faire... L'affaire Gelsinger a fait qu'aujourd'hui, les choses concernant la thérapie génique sont beaucoup plus compliquées aux Etats-Unis, peut-être plus compliquées qu'en France, même. Le contrecoup a vraiment été terrible pour eux. (...) Le système américain était beaucoup plus simple il y a quelques années. Mais il y avait un vrai manque de contrôle, et ils ont laissé passer des trucs énormes. Je pense à l'affaire Gelsinger, bien sûr, mais aussi à d'autres essais qui ne seraient jamais passés en France. »<sup>412</sup>

C'est donc une logique d'aménagement, de négociation de la législation qui prévaut parmi les chercheurs en thérapie génique. Rares sont ceux qui s'opposent à son existence, ou contestent sa légitimité. Les arguments soulevés à l'encontre du système existant portent sur le temps nécessaire à la rédaction et au traitement des

---

<sup>412</sup> Entretien avec Alain Fischer, Hôpital Necker, janvier 2002.

dossiers, la masse des informations demandées, et la manière dont la constitution et le traitement des dossiers interfèrent avec la réactivité

### 5.5.2 - Recruter des experts, fonder l'expertise :

« La CGB, David Klatzmann y a siégé deux ans. Le président de la CGB, c'est Marc Fellous. Il n'est pas très au fait de nos questions : sa spécialité, c'est la détermination du sexe. Heureusement, le rapporteur du dossier, c'est Mannoni. Lui, on le connaît, il connaît bien la question. Il devrait faire du bon boulot. Mannoni n'est pas présent durant la réunion, mais il a fait parvenir un rapport écrit. »<sup>413</sup>

L'Afssaps (ainsi que la CGB et la CGG, mais nous nous attarderons plus volontiers sur cette institution particulière) mobilise autour de chaque dossier d'essai clinique une dizaine d'experts. Experts « internes » d'un côté, travaillant pour l'Agence, et issus de spécialités aussi diverses que la médecine clinique, la pharmacologie... Experts « externes » ensuite, c'est-à-dire des chercheurs, des cliniciens en exercice, travaillant pour des laboratoires publics dans la majorité des cas, et qui siègent au côté des représentants de l'Agence lors des sessions consacrées aux différents dossiers. On fait appel aux experts « externes » sur la base de leurs compétences dans un domaine particulier, susceptibles d'éclairer l'évaluation d'un dossier précis. L'un des experts en présence est nommé « rapporteur », et se trouve en charge de synthétiser les débats autour d'un dossier, et d'en communiquer les résultats au directeur de l'Afssaps.

« L'agence recourt à la fois à une expertise interne et à une expertise externe. En interne, nous avons des chercheurs, des médecins, des pharmacologues qui travaillent pour l'agence. Ils ont conservé de nombreux liens, de nombreux contacts hors de l'agence, et ils les mobilisent sur ces questions d'expertise. En

---

<sup>413</sup> Notes prises à l'entrée de la réunion de la CGB sur le protocole ILD-TK1. 16 octobre 2001. Ministère de l'Agriculture. Aurélien Mercier et Catherine Cordonnier sont présents. C'est Aurélien Mercier qui s'exprime ici.

externe, on a donc un réseau de gens qu'on connaît. Ou qu'on contacte par le bouche-à-oreille. Souvent des anciens collègues, ou des gens qu'on connaît de proche en proche. Sur un essai, on mobilise à l'agence une dizaine de personnes, chacune sur un petit bout de la question. Chacun fournit un éclairage sur un point précis : rétrovirus, plasmides ou modèles animaux... Il n'y a pas UN spécialiste de la thérapie génique, mais des intérêts, des compétences diverses, qui font que chacun s'exprime sur un point de la question. »<sup>414</sup>

Tant de l'avis d'un fonctionnaire de l'Afssaps que de celui des chercheurs et cliniciens confrontés à son verdict, c'est ce recrutement d'experts externes qui pose l'un des problèmes les plus épineux quant au fonctionnement de ce processus d'évaluation. La raison en est simple : la France n'a rien d'un immense pays, et le nombre des experts mobilisables sur des points de vectorologie, d'immunologie... extrêmement précis est très restreint. Le risque est donc grand que des collègues et/ou concurrents des investigateurs proposant un essai ne soient désignés pour en évaluer les mérites.

« Il faut bien voir que la France est un petit pays aussi, et qu'il y a donc peu d'experts, ça pose parfois problème, et puis on retrouve souvent nos concurrents dans les commissions, et ça c'est pas toujours simple, ni vraiment sain... »<sup>415</sup>

Le problème est aussi parfois abordé dans le cadre d'une réflexion plus large sur les mérites et limites du système en place :

« Tout ça c'est une débauche de temps et d'énergie, alors qu'il y a finalement très peu d'experts en France. A mon sens, il faudrait réduire le nombre de commissions, et mettre en place un système réglementaire unique européen, qui permettrait d'avoir recours à plus d'experts. »<sup>416</sup>

Pour le représentant de l'Afssaps, le souci est tout aussi réel. Mais il peut être contourné : la constitution d'un panel d'experts est une compétence en soi, et il s'agit d'équilibrer les points de vue. De

---

<sup>414</sup> Entretien avec Pierre-Jean Aymard, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'Afssaps, décembre 2001.

<sup>415</sup> Entretien avec David Klatzmann, hôpital Pitié-Salpêtrière, 21 février 2001.

<sup>416</sup> Entretien avec Alain Fischer, Hôpital Necker, janvier 2002.

fournir aux opposants comme aux partisans d'un projet ou d'une technique une voix, une occasion de s'exprimer :

« Une des difficultés, c'est de trouver des experts qui vont traiter des dossier sans que ça rentre en conflit d'intérêt avec leurs propres recherches. Se pose souvent le problème de personnes qui travaillent sur des thèmes comparables, mais selon des approches différentes. Ça fait aussi partie de la responsabilité de l'agence : s'assurer de l'équilibre dans le panel d'expertise. On doit avoir à la fois des experts et des contre-experts. Ça donne lieu à des débats parfois intéressants. »<sup>417</sup>

Lorsque les risques de confusion des genres et des intérêts sont par trop évidents, il arrive qu'un chercheur décline l'invitation de l'agence, et refuse de participer à la revue d'un projet<sup>418</sup> :

« L'Afssaps c'est pas vraiment des gens compétents : le principal essai comparable [à l'essai ILD-TK1] avait été « reviewé » par Mannoni, chercheur marseillais, et là, ils ont proposé Gluckmann, qui est très proche du labo, et ne travaille pas vraiment sur ces thèmes. Gluckmann a donc refusé, arguant d'un conflit d'intérêt qui l'empêchait de se pencher de manière sereine sur ce projet. C'est donc Mannoni qui va à nouveau se charger de la « review ». C'est mieux : ça évite que le même travail ne soit fait deux fois. C'est suffisamment rare que les reviewers fassent bien leur boulot pour ne pas leur faire faire deux fois les mêmes choses. »<sup>419</sup>

Ainsi le manque d'experts disponibles sur le sol français conduit, de façon récurrente, à des situations délicates. Que les experts désignés soient peu au fait du sujet traité ou qu'ils soient des collaborateurs ou des concurrents directs de ceux dont l'essai est évalué, il apparaît

---

<sup>417</sup> Entretien avec Pierre-Jean Aymard, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'Afssaps, décembre 2001.

<sup>418</sup> Cela arrive bien évident aussi pour tout un tas d'autres raisons, et plus particulièrement du fait de l'emploi du temps chargé des chercheurs concernés. C'est un réel souci pour les membres des agences concernées que de parvenir à contacter, faire répondre et se déplacer les chercheurs retenus pour l'évaluation d'un dossier.

<sup>419</sup> Entretien avec David Klatzmann, hôpital Pitié-Salpêtrière, 21 février 2001.

difficile, dans le contexte français, de procéder à la constitution de « pools d'expertise » à la fois indépendants, détachés des enjeux du protocole évalué et compétents sur les thématiques précises que soulève ce dernier. La proximité entre évaluateurs et évalués est connue et relevée par l'ensemble des acteurs en présence. Les investigateurs en pointent parfois les risques, les désagréments. Mais au final, cette proximité semble participer du fonctionnement du système d'évaluation : elle permet aux représentants de l'Afssaps de se tenir au courant des avancées des travaux des uns et des autres, de trouver un « équilibre » dans la composition des commissions d'évaluation. Equilibre des compétences des uns et des autres pour envisager les différents aspects d'un protocole, mais aussi équilibre des points de vue autour d'une technique, d'un procédé ou d'une piste thérapeutique susceptible de susciter des controverses.

### **5.5.3 - Un système qui fonctionne**

Ainsi le système français d'évaluation des essais cliniques de thérapie génique semble reposer sur une forme d'autorégulation, de « gentleman agreement », plutôt que sur la mise en œuvre systématique et impersonnelle d'une liste de textes, de critères préalablement définis. La proximité entre évaluateurs et évalués est assumée, valorisée même parfois en ce qu'elle permet réactivité, production d'une évaluation quasi « sur-mesure », c'est-à-dire susceptible de prendre en compte les enjeux et les spécificités des différents protocoles traités. C'est cette situation qui a permis à l'Afssaps de tenir son rôle d'instance d'évaluation des protocoles cliniques de thérapie génique pendant des années sur la base de textes juridiquement non valides.

« Martin Rémondet : vous avez refusé des essais durant cette période ?

Pierre-Jean Aymard : Oui, deux ou trois fois. Vers 95-96 notamment, alors qu'on n'avait aucune base réglementaire pour le faire. La loi a été votée en 1996, mais les décrets ne sont passés qu'en 2001. On a travaillé pendant tout ce temps sans réelle base légale, simplement en jouant sur le pouvoir discrétionnaire du

ministère de la Santé d'interdire un essai s'il met en danger la santé publique. C'était notre épouvantail. De 96 à 2001, on a travaillé sur la base d'une double dénégation : si on ne disait pas non, ça voulait dire oui. Donc on a quand même demandé des dossiers, on les a examinés avec des experts, même s'il n'y avait aucune base réglementaire. »<sup>420</sup>

Ainsi, pendant près de six ans, l'Agence a procédé à l'autorisation des essais de thérapie génique sans que sa position repose sur une quelconque base juridique. Malgré cela, aucun investigateur n'a tenté de « passer en force », et de contester, sur la base du droit, la légitimité des exigences et des éventuelles interdictions formulées. Tous les acteurs impliqués ont participé de la préservation des apparences, alors même que les bases légales qui les fondaient étaient inexistantes. Pendant plusieurs années, c'est donc un compromis, un accord tacite aux apparences légales qui a fondé l'encadrement des thérapies géniques en France.

Ce qui a, au final, permis à cet accord de tenir c'est le fait qu'il ne s'est jamais produit, en France, d'accident ou d'incident susceptible d'ériger en controverse les modalités de l'autorisation des essais de thérapie génique

« En France, certes le système est lourd, mais il n'y a jamais eu une merde, et ça, c'est très important. (...) L'Agence du médicament a progressé dans le traitement des dossiers, même s'il y a encore des problèmes : des remarques contradictoires, ou carrément connes parfois. Mais les investigateurs aussi ont progressé, même si beaucoup de dossiers merdiques ont été présentés. »<sup>421</sup>

Non seulement l'accord s'est maintenu, mais la qualité du dialogue entre « évalués » et « évaluateurs » s'est améliorée, au terme d'un processus d'apprentissage mutuel :

« Durant les premières années, ça a été très dur pour l'Agence du Médicament de faire comprendre aux développeurs que des démonstrations compliquées

---

<sup>420</sup> Entretien avec Pierre-Jean Aymard, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'Afssaps, décembre 2001.

<sup>421</sup> Entretien avec Alain Fischer, Hôpital Necker, janvier 2002.

étaient nécessaires avant de passer aux essais cliniques. Leur contre-argument, c'était aussi souvent : « il y a déjà eu plus de cent essais réalisés aux Etats Unis, on va être en retard une fois de plus ; il ne faut pas que l'Europe et la France se laissent distancer du fait du poids de la bureaucratie ».

Mais au final, tous se sont bien rendus compte qu'il fallait développer ces produits comme des médicaments, qu'il fallait des tests sur des animaux, qu'il fallait mettre en place de vrais essais cliniques, bien organisés, bien pensés, bien encadrés, même si ça demandait une logistique énorme. (...)

Nous, on a dû à un moment opposer un refus complet à quelques essais : il n'y avait même pas un début de preuve de concept chez l'animal. Ou alors donner des autorisations, mais assorties de précautions fortes. Notamment pour les adénovirus, la dose injectée aux patients a volontairement été limitée par l'Afssaps. On a vu ce que ça a donné aux Etats-Unis, dans l'affaire Gelsinger... Au final, en France, la science s'est autoréglée. Peut être grâce à l'entremise de l'Agence d'ailleurs. On s'est tous mis autour de la table, avec une vraie volonté d'objectivité. La thérapie génique a atteint sa phase de maturité : les gens sont moins « tout fous ». Ils ont compris que la thérapie génique avait une très forte valeur ajoutée potentielle. Mais que cela passait par un développement plus logique, plus harmonieux de protocoles. Même si parfois les coups de poker réussissent... »<sup>422</sup>

Ainsi, on constate la co-existence de méthodes et de pratiques bureaucratiques, et d'aspects relevant plus d'une forme d'« autorégulation » du milieu. Ce qui importe avant tout, c'est d'éviter toute « affaire » qui viendrait pointer la faiblesse, l'éventuel laxisme du dispositif. Et dans cette optique, investigateurs et membres de l'Agence sont tous en situation d'apprentissage. Les premiers présentent des dossiers de mieux en mieux ficelés, adoptent les formats et les exigences de l'Agence ; les seconds développent leurs compétences en matière d'évaluation, de critique pertinente des protocoles.

Dans la perspective qui guide ce chapitre, il faut souligner que les investigateurs des essais sont amenés à développer de réelles

---

<sup>422</sup> Entretien avec Pierre-Jean Aymard, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'Afssaps, décembre 2001.

compétences en vue d'un traitement efficace des dossiers qu'ils soumettent. Le « portage » de ces derniers nécessite tant une maîtrise de la procédure et des formats de description qu'elle impose qu'une connaissance approfondie du protocole soumis. Ainsi, le laboratoire de thérapie génique s'étend à nouveau, pour se soucier de matières juridiques et réglementaires. Ainsi, les thérapies géniques ont été saisies par le droit, mais de façon symétrique, le laboratoire s'est saisi des dossiers, des procédures. Il a développé la capacité à mettre en forme, à mettre en droit ses propres travaux, ses projets d'essais cliniques.

## 5.6 - Conclusion du chapitre :

Sur les traces de John Law<sup>423</sup>, ce chapitre conduit à envisager la manière dont le laboratoire de thérapie génique se trouve transformé par le projet de mise en oeuvre d'un essai clinique. Ou pour être plus précis encore, par la manière dont la perspective des essais cliniques, leur préparation, la « tension en vue de » qu'ils impliquent, fournit un opérateur rendant descriptible le laboratoire comme organisation en train de se faire, de se (re)définir.

Les six principes de base caractérisant les organisations que développe Law dans son article Ordering and Obduracy sont de ce point de vue particulièrement éclairants. Tout d'abord l'organisation se comprend mieux comme processus que comme nom : elle est avant tout mouvement, processus, plus que structure figée. C'est ici un élément crucial. Le Laboratoire de Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires se redéfinit, se ré-articule, s'étend en vue de la mise en oeuvre d'essais cliniques.

Law pose le point suivant : une organisation n'est pas un problème social, mais une façon d'agencer une hétérogénéité matérielle. On retrouve dès lors l'importance de l'ensemble des équipements qui permettent de faire exister et tenir le laboratoire, depuis les appareils, les éprouvettes équipant les paillasses jusqu'au Centre Intégré de Thérapie Génique.

Ensuite, si l'organisation est un processus matériellement hétérogène d'arrangement et d'ordonnancement<sup>424</sup>, il peut être défini comme une stratégie en vue d'un objectif. C'est effectivement la perspective de l'essai clinique qui permet de mettre en cohérence les multiples équipements, ressources et compétences qui forment le laboratoire, depuis les recherches fondamentales en vectorologie jusqu'aux

---

<sup>423</sup> Et plus particulièrement de son article : Law J., (2001), "Ordering and Obduracy", publié par le Centre for Science Studies, Université de Lancaster : <http://www.comp.lancs.ac.uk/sociology/soc068jl.html>

<sup>424</sup> La notion de mode d'ordonnancement est abordée de manière plus approfondie dans l'ouvrage *Organizing Modernity* : Law J., (1994), *op. cit.*

protocoles cliniques que les investigateurs construisent. En ce sens, la mise au point d'un essai clinique a servi d'opérateur de description du laboratoire. Le quatrième point développé par Law porte sur le fait que cette stratégie n'est pas univoque, mais au contraire multiple : il y a interaction entre plusieurs stratégies, plusieurs enjeux au travail dans le laboratoire (et l'on peut ici se référer par exemple aux frontières disciplinaires pour tenter de les caractériser : vectorologie, génétique, immunologie...). Pour finir, il n'y a pas de récit simple de l'organisation : les relations sont nombreuses, complexes entre les diverses stratégies et modes d'ordonnement. C'est justement pour cela que les organisations fonctionnent : non parce qu'elles sont cohérentes, mais parce qu'elles participent d'une quête de cohérence toujours réitérée. Le cœur du processus organisationnel n'est pas tant le travail de planification, que la mise en relation, en compatibilité des « outputs » des différentes stratégies à l'œuvre en son sein.

Décrire le laboratoire ne signifie donc pas rendre compte d'une institution aux contours préalablement définis, mais bel et bien appréhender la manière dont se constitue, dans le procès d'innovation, un collectif, un agencement mêlant acteurs, institutions et objets. Au sein de ce collectif se dessinent, se définissent stratégies et intérêts, tantôt partagés, tantôt compatibles, plus rarement (car il en va de l'existence même du collectif) matière à conflit. Dans tous les cas, les acteurs oeuvrant à une telle expérimentation clinique s'en trouvent changés. Entre collaborations cliniques, nouveaux équipements, relations commerciales et impératifs réglementaires, le laboratoire s'est étendu. Il a dû composer avec de nouveaux actants, de nouvelles problématiques, bien loin parfois des préoccupations biologiques et thérapeutiques, mais toujours dans la perspective de leur concrétisation clinique.

**Chapitre 6 :**  
**Événements et mise en société.**  
**Le cas de la thérapie génique du Déficit**  
**Immunitaire Combiné Sévère lié au**  
**chromosome X (DICS-X).**

## 6.1 -Introduction :

Le 3 octobre 2002, l'Afssaps annonce dans un communiqué de presse que l'essai clinique de thérapie génique « DICS-X » mené à l'hôpital Necker par les professeurs Fischer et Cavazzana-Calvo est suspendu. En quelques heures, les réactions se succèdent. La presse généraliste s'empare de l'affaire, constatant que le principal (et unique...) succès des thérapies géniques vient d'être battu en brèche. C'est ensuite au tour des agences étrangères de régulation des essais cliniques de réagir: des essais comparables sont suspendus aux Etats-Unis et en Allemagne, et le GTAC<sup>425</sup> met sous étroite surveillance deux essais se déroulant sur le sol anglais. Une seule voix discordante se fait entendre : celle de l'AFM, principal financeur de l'essai en question, qui réaffirme sa confiance en la thérapie génique et le maintien des subsides à destination de l'équipe des professeurs Fischer et Cavazzana-Calvo.

La raison de cette suspension est des plus tragiques : parmi la poignée d' « enfants-bulles » que ce protocole de thérapie génique a permis de soigner, l'un est atteint d'une forme de leucémie. Et il semble bien que le protocole lui-même soit à l'origine du déclenchement de cette maladie. Chacun s'émeut du triste destin de cet enfant. Condamné une première fois, dès sa naissance, à une existence brève et confinée dans un milieu aseptisé, car son système immunitaire ne pouvait, du fait d'un unique gène lésé, se développer. Sauvé *in extremis* par une technique thérapeutique expérimentale – la thérapie génique - qui, après des années d'échecs, fonctionnait enfin. Victime à nouveau, cette fois-ci de ses propres cellules immunitaires, de ses lymphocytes qui se comportent désormais comme autant de cellules tumorales, se divisant sans cesse et mettant en péril sa santé. A travers cet

---

<sup>425</sup> Gene Therapy Advisee Comittee : il s'agit de l'instance chargée en Grande – Bretagne de l'encadrement des thérapies géniques.

événement<sup>426</sup>, ce sont toutes les thérapies géniques qui sont mises en question. Tandis que certains média prédisent déjà l'effondrement de ce champ de recherche<sup>427</sup>, quelques-unes des figures du domaine - sans bien sûr minimiser la dimension tragique de l'événement survenu à Necker - le présentent comme un incident susceptible de survenir au cours d'un tel essai, sans qu'il y ait matière à controverse.

L'objectif de ces quelques lignes, posées en guise d'introduction, est de souligner la variété des acteurs qui, en l'espace de quelques jours, se sont exprimés et ont réagi aux conséquences tragiques et inattendues de cet essai clinique. Il a suffi d'un événement biologique des plus localisés, qu'une unique cellule se mette à se diviser de façon erratique, provoquant une leucémie chez un des patients, pour mettre en branle quelques grands média, les plus éminents spécialistes des thérapies géniques et des agences gouvernementales en charge d'essais cliniques aux quatre coins du globe. L'essai DICS-X, dont les premiers résultats spectaculaires avaient été annoncés deux ans plus tôt dans la prestigieuse revue Science, se trouve désormais au centre d'une « affaire »<sup>428</sup>. Sa portée, du fait de « l'événement indésirable » que constitue l'apparition d'une leucémie chez l'un des jeunes patients soignés, dépasse le seul cadre des publications spécialisées ou scientifiques, pour se propager jusque dans les média généralistes, où les investigateurs sont amenés à justifier la pertinence de leur recherche. Ou, pour être plus précis, c'est la publicisation, la reprise par les média de cet effet secondaire désastreux qui transforme cet essai en événement, mettant à l'épreuve la solidité du collectif qui le porte, et obligeant ses porte-parole – les investigateurs – à rendre

---

<sup>426</sup> Sur ce terme, voir Deleuze G., (1988), Le pli. Leibnitz et le baroque, Editions de Minuit, Paris, ainsi que Zourachbivili F., (1996), Deleuze, une philosophie de l'événement, Paris, Presses Universitaires de France.

<sup>427</sup> Ainsi ce titre dans l'exemplaire de Libération daté du 4 octobre 2002 : « Des espoirs souvent déçus – Avec cet échec, un moratoire est à prévoir. »

<sup>428</sup> Boltanski L., (1990), L'amour et la justice comme compétence, Paris, Métailié.

compte publiquement des tenants, des objectifs et des risques du protocole.

Il ne s'agit pas ici de généraliser le cas de l'essai DICS-X à l'ensemble des essais de thérapies géniques. Les suites de l'affaire Gelsinger ont montré, aux Etats-Unis, que les investigateurs de thérapie génique étaient parfois peu prompts à rendre publiques les informations concernant les effets indésirables de leurs protocoles. Mais le cas présenté ici permet à mon sens de pointer quelques-unes des spécificités de ces recherches cliniques, et des modalités spécifiques de leur « mise en société ». Deux arguments seront successivement développés.

Tout d'abord le fait que la conduite de tels essais constitue une forme de mise en risque de l'ensemble des acteurs qui y participent. Mon but n'est pas seulement - à travers la généalogie de l'essai DICS-X' à travers la description des acteurs qui ont contribué à son succès initial et subi le contrecoup des terribles complications survenues ensuite - de saisir un collectif de recherche, un ensemble d'acteurs mobilisés autour d'un objet, d'un projet commun : soigner ces « enfants-bulles ». Décrire la capacité d'un tel projet<sup>429</sup> à faire se coordonner, à faire agir

---

<sup>429</sup> La notion d' « objet-frontière », développée par Susan Leigh-Starr et James Griesemer, (Star S. L. et Griesemer J., (1989), *op. cit* ), constitue une tentative notable de caractériser un tel projet, une telle entité, susceptible de participer de la fondation d'un collectif d'acteurs hétérogènes. Cette notion permet de rendre compte des modalités de l'alliance, autour d'un projet commun, d'un vaste éventail d'acteurs indépendamment de leur taille et de leurs attributs respectifs. Il peut tout aussi bien s'agir d'acteurs individuels que de groupes ou d'institutions. L'idée est de montrer comment chacun de ces acteurs s'empare de l'objet en fonction de ses caractéristiques et de ses intérêts propres, et se coordonne sur cette base avec les autres acteurs en présence. Ce qui permet au collectif de tenir, à l'alliance d'être effective n'est donc pas un consensus autour de l'identité et des propriétés de l' « objet-frontière », mais une modalité de coordination. Star et Griesemer évitent ainsi le piège d'un « a-posteriori » par trop réaliste, d'une version de l'histoire où chacun des acteurs, bien inspiré, se fut trouvé là parce qu'il s'agissait du bon projet. L'exemple proposé dans ce texte soulève néanmoins des difficultés auxquelles la notion d' « objet-frontière » paraît en peine

de concert une galaxie d'acteurs aussi variés que des immunologistes, des cliniciens, une association, des agences gouvernementales ne suffit pas. Il faut aussi rendre compte de la capacité d'une telle entreprise à peser sur les caractéristiques mêmes de ces acteurs, de la manière dont elle les oblige à mettre en risque quelques-uns des éléments constitutifs de leur identité, c'est-à-dire illustrer la manière dont un collectif de recherche peut être déstabilisé, mis à l'épreuve par un événement, par les manifestations imprévues de son objet, parce que Isabelle Stengers nomme sa « récalcitrance »<sup>430</sup>.

Le second argument de ce chapitre développe les modalités plus générales de la gestion de l'« événement » que constitue la survenue d'une leucémie chez deux des patients inclus dans l'essai. La nature des réactions, le type d'arguments qui sont mobilisés par les différents acteurs en présence apparaissent caractéristiques d'une « mise en société » de l'expérimentation tout à fait particulière. En effet, la transparence des données concernant l'essai va de pair avec une dimension expérimentale totalement assumée. L'éthique, comme la contestation des normes présidant au déroulement de l'essai n'apparaissent pas comme des registres pertinents : l'essai DICS-X est une procédure expérimentale, et donc, de ce fait, susceptible d'échouer sans qu'il ne soit donné matière à dénonciation. Ni erreurs, ni négligences, ni intérêts ayant subverti la pureté éthique et scientifique du protocole ne sont pointés.

---

de répondre. Les biotechnologies, et peut être plus encore leurs « applications médicales » sont un domaine marqué par une incertitude forte. Que l'on pense aux attentes un temps suscitées par les thérapies géniques puis cellulaires, à la récente revue à la baisse de la plasticité des désormais célèbres cellules-souches ou aux retombées que promettait il y a peu encore le séquençage du génome humain, les exemples ne manquent pas qui illustrent les incertitudes et les tâtonnements de ce domaine de recherche. L'implication des acteurs – institutions, chercheurs, entreprises, associations et malades parfois – ne peut donc y être résumée à une forme de coordination : de bien des points de vue, les biotechnologies sont une activité risquée.

<sup>430</sup> Stengers I. (1997), *op. cit.*

La première partie de ce chapitre consiste donc en une recension des principales caractéristiques de l'essai DICS-X et des acteurs qui le portent. La notion d'événement y est une première fois déployée : c'est en effet un fait unique, qui a su être « collecté » et mis en forme par les acteurs, qui est à l'origine du protocole.

La seconde partie s'appuie sur les conséquences du revers subi par les investigateurs du protocole pour montrer comment le collectif formé autour de cet essai clinique a été mis en péril, et la façon dont ses contours en ont été modifiés. Il s'agit ici de faire le point sur la manière dont un événement localisé se déploie et finit par mettre en cause, par obliger à réaction de très nombreux acteurs. Les spécificités de l'expérimentation clinique en thérapie génique qui ont été soulignées dans cette thèse seront mobilisées pour analyser la gamme des réactions et des arguments employés. Il faudra notamment les comparer à ceux en vigueur dans les formes contemporaines de mobilisation autour des essais cliniques.

## 6.2 – Construire la thérapie génique de DICS-X : chercheurs, institutions et « avantage sélectif »

En avril 2000, la prestigieuse revue Science publie un article intitulé « Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 Disease »<sup>431</sup>. L'équipe des professeurs Alain Fischer et Marie Cavazzana-Calvo, basée à l'hôpital Necker, y expose les résultats d'un essai clinique de thérapie génique mené sur deux jeunes patients.

Les deux enfants étaient atteints d'une lésion génétique rare (une naissance sur 150 000) empêchant tout développement de leur système immunitaire. Ils ont été traités au moyen d'un protocole de thérapie génique consistant à introduire une copie « saine » du gène fautif dans leurs cellules immunitaires. Pour la première fois dans l'histoire de la discipline, l'essai semble être un succès. Les marqueurs censés refléter l'état du système immunitaire des enfants sont au beau fixe : ils disposent désormais de toutes les cellules nécessaires à une immunité normale. Ils ont d'ailleurs enfin pu quitter l'environnement stérile dans lequel ils étaient jusqu'alors contraints de vivre, ce rempart qui leur avait valu le triste surnom d'« enfants-bulles ». Ce succès est largement repris par les principaux médias - grands quotidiens généralistes et journaux télévisés - qui s'intéressent d'ordinaire assez peu aux avancées des thérapies géniques. Le cas est effectivement exceptionnel : ces enfants auxquels les médecins ne pouvaient jusqu'alors proposer aucune thérapeutique fiable ont enfin été soignés. Plus encore, un protocole de thérapie génique a enfin apporté la preuve de l'efficacité de cette technique aux miracles si longtemps espérés, ouvrant des perspectives de guérison pour d'autres patients atteints de maladies génétiques.

---

<sup>431</sup> Cavazzana-Calvo M. et al., (2000), « Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 Disease », Science, vol. 288, 28 avril.

L'article publié dans Science est cosigné par treize chercheurs, issus de cinq laboratoires différents, dont quatre sont situés sur le site de l'hôpital Necker. Quelques lignes, en toute fin du document, dressent la liste des institutions et financeurs associés à la réalisation de l'essai : l'Inserm, l'Association Française contre les Myopathies (AFM) et le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), mené par l'AP-HP et le Ministère français de la Santé. L'article mentionne en outre, au détour d'une note de bas de page, que l'essai décrit a reçu le feu vert de l'Afssaps. Ce sont là quelques-uns des principaux acteurs qui vont, dans les pages qui viennent, être décrits et suivis dans la mise en place de l'essai DICS-X.

### **6.2.1 - Caractériser la pathologie, fonder la thérapeutique :**

Interrogé à propos de sa contribution à la réalisation de cet essai, Alain Fischer, son principal investigateur, annonce tout de go :

“Je ne fais pas de la thérapie génique !... ça n'est pas vraiment une boutade. Je ne suis pas un spécialiste de la thérapie génique. (...) Je suis pédiatre et immunologiste, et je m'intéresse surtout aux maladies héréditaires du système immunitaire. A la fois parce que c'est un bon moyen d'étudier le système immunitaire, et aussi dans une logique plus médicale : mieux connaître pour pouvoir mieux diagnostiquer et mieux soigner. Et c'est cette démarche qui a rencontré la thérapie génique. (...) J'ai fait de la thérapie génique parce que ça me semblait intéressant pour les maladies sur lesquelles je travaillais.”<sup>432</sup>

Et Alain Fischer de poursuivre sur les différentes structures qui, au sein de l'hôpital Necker, ont permis la réalisation de l'essai DICS-X : le service clinique pédiatrique, qui accueille des enfants atteints de maladies du sang et du système immunitaire, le laboratoire de diagnostic de l'AP-HP, où l'on s'occupe notamment de l'identification des gènes responsables des maladies génétiques, l'unité Inserm

---

<sup>432</sup> Entretien avec Alain Fischer, Hôpital Necker, janvier 2002.

« Développement normal et pathologique du système immunitaire » qu'il dirige et où sont menés des travaux sur le système immunitaire ainsi que sur des thérapeutiques inspirées de l'immunothérapie, et enfin le laboratoire de thérapie génique et cellulaire, dirigé par Marie Cavazzana-Calvo, le second investigateur de l'essai. C'est dans ce dernier laboratoire qu'ont été réalisées les manipulations nécessaires à la mise en place de l'essai sur les enfants atteints d'immunodéficience.

Et Alain Fischer de reprendre :

« Nous essayons de développer au maximum les interactions entre ces quatre entités. D'ailleurs beaucoup de personnel est commun à plusieurs des structures, on essaie vraiment que tout ça soit le moins séparé possible. Notre démarche, c'est de partir du malade, d'aller jusqu'à la recherche, puis de revenir au malade, et c'est possible grâce à cet outil. »<sup>433</sup>

L'hôpital Necker-Enfants Malades, qui accueille ces laboratoires et centres cliniques, a été fondé au début du XIX<sup>e</sup> siècle. C'était à l'époque le premier établissement pédiatrique au monde. Il reçoit aujourd'hui dans son service clinique de nombreux enfants atteints de maladies génétiques. Les enfants atteints de DICS-X sont de ceux-là. Pour ces patients, aucune thérapeutique fiable n'est aujourd'hui disponible<sup>434</sup>. Leur déficit immunitaire est tel que ces enfants sont en danger de mort quelques semaines seulement après leur naissance. Une fois les anticorps hérités de leur mère disparus, il leur est en effet impossible, du fait de la maladie, de développer une quelconque défense immunitaire. Médecins et cliniciens ont donc recours à des

---

<sup>433</sup> Entretien avec Alain Fischer, Hôpital Necker, janvier 2002.

<sup>434</sup> Certaines formes d'immunodéficience sévère peuvent être traitées au moyen d'injections régulières d'enzymes. C'est notamment le cas pour les patients atteints d'ADA-DICS, pathologie dans laquelle le gène défectueux code pour une enzyme appelée ADA. La forme «liée à l'X» de l'immunodéficience (DICS-X) ne peut par contre pas être traitée de cette manière puisque le gène déficient y code non pas pour une enzyme, mais pour un récepteur présent à la surface de précurseurs du système immunitaire –des cellules-souches-«ancêtres» des lymphocytes T et NK.

techniques de confinement poussées, les fameuses « bulles », qui permettent de mettre ces patients – de très jeunes enfants donc - à l'abri de tous les pathogènes susceptibles de s'introduire dans leur organisme. Nourriture, eau et même air doivent être stérilisés préalablement à toute introduction dans ce milieu. Le procédé, des plus contraignants pour le service, condamne ces enfants à vivre dans un périmètre extrêmement restreint et totalement aseptisé (au sens propre du terme). Qui plus est, l'efficacité du dispositif est, sur le long terme, limitée puisqu'il n'est pas rare que ces patients contractent des infections. Leur espérance de vie dans ces milieux confinés demeure donc très faible, même si l'un d'entre eux y a vécu près de douze années<sup>435</sup>.

#### 6.2.1.1 - Caractériser la pathologie :

DICS-X constitue donc l'une des plus graves formes d'immunodéficience. Elle est dite combinée car caractérisée par l'absence à la fois des lymphocytes T et NK dans l'organisme des patients. Cette absence résulte de la lésion d'un gène situé sur le

---

<sup>435</sup> Ce jeune garçon a vécu 12 années dans une bulle de ce type au sein d'un hôpital. Il a fait l'objet d'un reportage : « David bubble-boy » diffusé à la télévision américaine, qui a largement contribué à populariser le terme d'enfant-bulle. Quelques-uns des patients atteints de DICS-X ont toutefois pu, au cours des dernières années, être traités au moyen de greffes de moelle. L'intervention, même si elle est parfois efficace, demeure dangereuse. A la fois du fait des risques liés à la transplantation elle-même, et de la présence fréquente dans le greffon de virus qui peuvent entrer en action avant que le nouveau système immunitaire ne soit en mesure de les combattre, elle peut s'avérer fatale. Médecins et cliniciens en évaluent d'ailleurs les performances en termes de « taux de survie ». Ainsi, les enfants bénéficiant des donneurs histo-compatibles (20% d'entre eux) survivent dans 90% des cas à la greffe. Ceux ne bénéficiant pas de tels donneurs décèdent, quant à eux, près d'une fois sur deux peu de temps après la greffe. Qui plus est, la reconstitution immunitaire post-greffe est bien souvent incomplète, ne permettant pas la reconstitution d'une immunité normale. Les cliniciens n'ont donc recours à cette intervention sur des patients sans donneur compatible que lorsque l'état de santé du malade se dégrade rapidement (infections à répétition notamment). Bref, pour les médecins et les chercheurs du service clinique de l'hôpital Necker, l'intérêt d'une thérapeutique pour DICS-X ne fait aucun doute.

chromosome X et ne touche, de ce fait, que des enfants de sexe masculin<sup>436</sup>. Cette pathologie a, dans un premier temps, été caractérisée à travers deux éléments : l'absence conjointe des deux types de lymphocytes, et l'existence d'une lésion du matériel génétique localisée sur le chromosome X. Ce n'est que récemment que la découverte du gène précis impliqué dans cette pathologie a permis d'en retracer le « cheminement biomoléculaire ». Le gène « fautif » - Gamma-C - a tout d'abord été isolé, en 1992, comme le gène codant pour le récepteur cellulaire de l'interleukin-2 humaine<sup>437</sup>. Ce n'est que quelques mois plus tard que DICS-X a été attribué à une mutation de ce gène<sup>438</sup>. Cette découverte a donné prise à une nouvelle forme de diagnostic de la pathologie, fondée sur la détection directe, au moyen des outils de la biologie moléculaire, du gène lésé.

C'est ici qu'intervient le laboratoire de diagnostic de l'AP-HP, où sont couramment pratiquées des opérations de ce genre. Le groupe des patients atteints de DICS-X était jusque-là défini sur un ensemble d'indices : proximité des symptômes dont ils étaient atteints, déficits comparables en termes de populations lymphocytaires, et localisation approximative du gène responsable (sur le chromosome X). Grâce au séquençage du gène, et aux outils permettant la lecture des séquences présentes dans les cellules des patients, il devient désormais possible, pour chacun d'entre eux, de fonder de manière certaine l'origine de la pathologie. La lésion du gène Gamma-C peut désormais être complètement caractérisée, préalable indispensable à une thérapie génique qui vise précisément à « remplacer » ce gène.

---

<sup>436</sup> Ils ne disposent en effet pas d'un second gène X susceptible de venir compenser la déficience du premier.

<sup>437</sup> Takeshita T. et al., (1992), "Cloning of the Gamma chain in the human Il-2 receptor", *Science* 257, 229-239, cité dans Leonard W. J. "X-linked severe combined immunodeficiency : from molecular cause to gene therapy within seven years", *Molecular Medicine Today*, Vol. 6, October 2000.

<sup>438</sup> Noguchi M. et al., (1993), « Interleukin-2 receptor Gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans », *Cells*, 73, 147-157

L'attribution de la maladie à un gène précis s'accompagne de plus d'une exploration de ses principaux ressorts biomoléculaires. Il s'agit d'explorer la manière dont l'absence de lymphocytes T et NK est liée à un défaut de récepteur cellulaire. Plusieurs travaux, menés notamment dans l'unité de « Développement normal et pathologique du système immunitaire » et dans le laboratoire de thérapie génique et cellulaire ont ainsi permis d'éclairer les mécanismes à l'œuvre dans la différenciation des cellules immunitaires. L'absence du gène Gamma-C, et donc du récepteur pour lequel il code, empêchent la captation par les cellules-souches de l'interleukin-2 et donc la transformation de ces cellules en lymphocytes. Plusieurs articles, publiés par les équipes de Necker, décrivent avec précision les signaux moléculaires dans ces phénomènes<sup>439</sup>. Il devient dès lors possible de poser les effets d'une hypothétique thérapie génique réussie. Il ne s'agit pas seulement d'introduire un nouveau gène dans les cellules-précurseurs, mais d'assurer la fonctionnalité de ces dernières, c'est-à-dire leur capacité à rétablir l'ensemble des complexes interactions qui participent de la différenciation des cellules immunitaires.

#### *6.2.1.2 - De la coordination autour d'une stratégie thérapeutique :*

Plutôt que comme un projet mené par une unique équipe de recherche, la genèse de l'essai DICS-X apparaît, à travers ces quelques points, comme le résultat de l'action coordonnée de chercheurs, de cliniciens, de médecins issus d'horizons et de spécialités différentes. Plusieurs éléments entrent en jeu : la présence sur le site d'enfants atteints de DICS auxquels personne n'est en mesure de proposer un

---

<sup>439</sup> Voir notamment : Cavazzana-Calvo M. et al., (1996), "Role of interleukin-2 (IL-2), IL-7, and IL-15 in natural killer cell differentiation from cord blood hematopoietic progenitor cells and from Gamma-C transduced severe combined immunodeficiency X1 bone marrow cells", *Blood*, 1996 Nov 15;88(10):3901-9 ainsi que Hacein-Bey S. et al., (1996), "yc Gene Transfer Into SCID X1 Patients' B-Cell Lines Restores Normal High-Affinity Interleukin-2 Receptor Expression and Function", *Blood*, Vol 87, No 8 (April 15). 1996: 3108-3116.

traitement fiable, l'existence d'outils de détection, d'instruments permettant de fonder l'origine de la pathologie dans une lésion génétique désormais clairement identifiée, la connaissance et la compréhension accrues des principaux mécanismes moléculaires et physiologiques en jeu dans le déclenchement de la maladie. La "rencontre" entre la thérapie génique et les préoccupations des chercheurs et cliniciens travaillant déjà sur le site autour des pathologies immunitaires de l'enfant ne peut donc être ramenée à une simple relation entre une pathologie pour laquelle il n'existe pas de traitement et un nouvel outil thérapeutique.

Ce qui permet la collaboration de cliniciens, immunologistes, spécialistes du dépistage génétique et finalement chercheurs en thérapie génique, c'est, outre qu'ils travaillent dans une relative proximité géographique, le fait que DICS-X a pu être traduit dans un langage commun à chacune de ces spécialités<sup>440</sup>. La description de la pathologie comme un enchaînement d'évènements biologiques permet

---

<sup>440</sup> Ce langage est celui de la biomédecine moderne, fondée notamment sur les outils de la biologie moléculaire et les travaux les plus récents en immunologie. Il a permis de constituer DICS-X comme un enchaînement d'évènements biologiques, du gène lésé à ses conséquences cliniques, selon la séquence suivante :

- le gène Gamma-C est déficient chez les patients atteints de DICS-X
- ce gène code pour un récepteur cellulaire de l'interleukin-2 présent à la surface des cellules-précurseurs des lymphocytes.
- l'absence de ce récepteur empêche ces précurseurs de se différencier, et donc l'apparition des lymphocytes T et NK.
- l'absence de ces lymphocytes entraîne une forme grave d'immunodéficience, fatale chez l'enfant dès les premiers mois en l'absence de soins adaptés.

C'est autour de ces quelques points, posés expérience après expérience, article après article, qu'a pu s'établir la collaboration entre les différents services et spécialités impliqués dans l'essai DICS-X. Ainsi, la situation sur le site de Necker n'est pas sans évoquer la notion de « trading zone », telle que décrite par Peter Galison : sur un site géographiquement restreint, facilitant la communication et la collaboration, est développé un langage partagé par les différents groupes en présence. Voir : Galison P., (1997), "Trading Zone: Coordinating Action and Belief" in Biagioli P., ed., The Science Studies Reader, London and New York, Routledge : 137-160.

ici de mobiliser l'ensemble des spécialités intéressées, d'une manière ou d'une autre, à DICS-X. Elle donne également « prise » à un éventuel protocole de thérapie génique. La connaissance approfondie des mécanismes physiopathologiques à l'œuvre dans DICS-X permet d'envisager un tel protocole : la pathologie et la thérapeutique ont été décrites et élaborées de manière liée.

On retrouve ici un point qui a abondamment été développé dans cette thèse, à savoir que la mise en oeuvre des protocoles de thérapies géniques participe de la prise en compte simultanée de l'ensemble des aspects scientifiques, thérapeutiques et cliniques d'une situation pathologique donnée. Une fois de plus, il ne s'agit pas simplement d'utiliser une thérapie fondée sur le gène pour soigner une maladie génétique, mais bel et bien de construire une stratégie thérapeutique, qui suppose une connaissance approfondie des phénomènes physiopathologiques et des manifestations cliniques de la maladie concernée.

### **6.2.2 - Des alliés nécessaires à la mise en place d'un essai clinique de thérapie génique :**

Partant de ce premier constat, il apparaît difficile de rendre compte de l'essai décrit dans l'article de Science comme le fruit d'un unique projet, aux contours clairement établis, posés d'emblée dans les termes suivants : “soignons les enfants atteints de déficit immunitaire par thérapie génique”. Ainsi, c'est la rencontre entre les préoccupations de chercheurs, de cliniciens issus d'horizons différents qui a permis la caractérisation de la pathologie et la formulation d'un tel projet. Le recours à la thérapie génique ne s'est pas imposé de lui-même comme une solution à une question posée par avance. Toutefois, le tableau est loin d'être complet. L'essai DICS-X va en effet mobiliser de nombreuses institutions et ce, bien avant sa réalisation effective. L'objectif n'est pas de décrire un « contexte »,

mais la manière dont différents acteurs sont intéressés au projet d'essai clinique, le rendent possible et viable, et contribuent à définir quelques-uns des aspects.

L'AP-HP est en France l'un des principaux promoteurs des essais cliniques réalisés dans le cadre de la recherche publique. Particulièrement en ce qui concerne les thérapeutiques innovantes, et plus encore les thérapies géniques. Ses “directions régionales à la recherche clinique” prennent en charge la logistique de ces essais, et en assurent le contrôle-qualité : respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et de Laboratoire (BPL). Au préalable, les essais sont sélectionnés dans le cadre d'appels d'offre internes à l'AP-HP, dans le cadre du Programme Hospitalier de recherche Clinique, mis en place en partenariat avec le ministère de la santé, qui en est l'un des principaux financeurs. Le choix des dossiers est assuré par une Commission d'Expertise Scientifique qui fait appel à des “experts extérieurs” censés restes anonymes.

L'AP-HP contribue donc à mettre en place en France une compétence et des structures adaptées à la recherche biomédicale de pointe. Ainsi, les thérapies géniques font explicitement partie des priorités de l'institution telles que définies par son comité scientifique. Mais ce soutien n'a rien d'anodin, et ne peut être résumé à un apport financier ou logistique : en se portant promoteur des essais, l'AP-HP engage sa responsabilité quant à leur bon déroulement. Ainsi le rôle de ses « moniteurs de recherche » consiste tant à fournir aux investigateurs les ressources matérielles nécessaires à la réalisation de l'essai qu'à s'assurer que ces derniers respectent bien les termes du protocole. Le promoteur d'un essai est en effet juridiquement responsable du bon déroulement de celui-ci et erreurs, négligences ou abus sont susceptibles de lui être imputés.

L'AFM (Association Française contre les Myopathies) est un autre acteur-clé de cette histoire. L'association a largement contribué au

financement non seulement de l'essai DICS-X, mais aussi des recherches plus « fondamentales » qui l'ont précédé. L'AFM n'a en effet rien d'une « simple » association de soutien aux patients et aux familles de patients atteints de maladies génétiques. Elle a, sous l'impulsion de son président Bernard Barrateau, et depuis plusieurs années déjà, fait le choix du soutien à la recherche<sup>441</sup>. Pour ce faire, elle s'est dotée d'une importante capacité financière grâce à la mise en place du Téléthon<sup>442</sup>, mais aussi, parallèlement, d'un comité scientifique de qualité qui lui permet de définir ses propres orientations et priorités en termes de recherche. En relation avec quelques-unes des plus grandes institutions françaises de recherche, l'AFM a très largement contribué à la mise en place d'une capacité de recherche nationale en matière de biotechnologies. Sa principale réalisation demeure sans doute la Génopole d'Evry, “incubateur de recherche” où se côtoient laboratoires et firmes de biotechnologie. Les thérapies géniques font depuis longtemps partie des priorités de cette association. Ainsi, En 1999, 60% de son budget « recherche » était consacré à cette spécialité, soit 190 millions de francs (environ 30 millions d'euros). Cette priorité est régulièrement mise en avant dans les publications de l'association, à travers son idée de “grande tentative”<sup>443</sup>, à travers aussi des séquences qui, lors de chaque

---

<sup>441</sup> Pour une analyse des termes de ce choix et de la mise en œuvre par l'AFM d'une forme inédite de collaboration entre association de malades et recherche, voir Rabearisoa V., Callon M.,(1999), *op. cit.*

<sup>442</sup> Pour une analyse de ce dispositif médiatique et de sa réception, voir : Cardon D., Heurtin J.P., Martin O., Pharabod A.S., Rozier S, (1999), " Les formats de la générosité : trois explorations du Téléthon ", Réseaux, vol. 17, n° 9, 15-105.

<sup>443</sup> “Grande tentative” qui concernait uniquement les thérapies géniques et qui a été remplacé par un programme portant sur l'ensemble des « génothérapies » : « Le concept de thérapie génique a beaucoup évolué ces dernières années, pour s'étendre aujourd'hui à l'ensemble des thérapies issues de la connaissance du génome : ce sont les génothérapies. Ce terme signifie littéralement " soigner par les gènes ". Si la thérapie génique est la voie royale, d'autres procédés, basés sur la connaissance et l'utilisation des gènes, sont prometteurs : chirurgie du gène, thérapie cellulaire, possibilités d'emploi thérapeutique des cellules souches. L'AFM ne néglige aucune de ces pistes d'autant qu'elles sont confortées

Téléthon, illustrent la manière dont les dons des téléspectateurs ont été utilisés en faisant le bilan des recherches en matière de traitement des maladies génétiques.

Dans le cadre de son financement de la recherche, qui dépasse les seuls travaux sur les myopathies et s'étend à toutes les « maladies orphelines », l'AFM a soutenu dès 1992 les travaux menés à Necker sur l'immunodéficience. L'essai DICS-X a, suite à son succès, très largement été commenté dans ses publications. Bref l'AFM a été un partenaire présent pour les chercheurs de Necker, tant d'un point de vue financier que de par, ainsi que le soulignait Alain Fischer lors de l'assemblée générale de l'association en 2000 : « le rôle d'aiguillon que joue [son] Conseil scientifique »<sup>444</sup>.

L'AFM a donc fait le choix du soutien à la recherche, choix ambitieux pour une association, largement confirmé aujourd'hui tant par le succès que connaît chaque année le Téléthon que par l'ampleur des structures qu'elle a contribué à mettre en place en France dans le domaine des biotechnologies. Mais le fait de se poser en interlocuteur, en partenaire des chercheurs travaillant sur les techniques thérapeutiques les plus avancées est aussi un choix risqué, comme le souligne la notion de « pari » fréquemment utilisée dans les publications de l'association lorsqu'est évoqué son soutien aux recherches en thérapie génique. Faire le « pari » des génothérapies, c'est ainsi lier le sort de l'association, des malades qu'elle représente, des donateurs qui chaque année la financent, à des essais, des protocoles novateurs et parfois risqués, à des tentatives inédites, à l'image de celle de l'équipe de Necker, de soigner et d'intervenir sur le vivant. C'est donc là aussi, très certainement, prendre un risque qui dépasse le seul critère financier, et engager l'institution sur une voie qui peut s'avérer périlleuse.

---

quotidiennement par les découvertes sur le génome, sur les protéines, sur leur interaction avec les gènes ». Extrait du site web de l'AFM : <http://www.afm-france.org>

<sup>444</sup> Fischer A., (2000), discours à l'assemblée générale de l'AFM, juin 2000.

Autre acteur à contribuer à la mise en place de l'essai DICS-X : il s'agit de Genopoietic. Cette firme de biotechnologie, déjà évoquée dans les chapitres précédents, a été fondée en 1993 par deux chercheurs de l'hôpital Pitié-Salpêtrière (David Klatzmann et Jean-Loup Salzman) et récemment rachetée par le groupe américain Avax Technologies. Elle va fournir aux investigateurs le vecteur de « grade clinique » requis pour la réalisation de l'essai. Genopoietic dispose en effet dans ses locaux de Lyon du matériel et du savoir-faire nécessaires à une telle entreprise. Les modalités de l'intéressement de la firme aux résultats de l'essai sont extrêmement prosaïques : elle détient les droits sur les éventuels produits et procédés commercialisables susceptibles, suite à l'essai<sup>445</sup>, de recevoir une autorisation de mise sur le marché. Selon les termes de la loi américaine sur les « médicaments orphelins », ces droits lui sont octroyés de façon exclusive pour les sept premières années de commercialisation.<sup>446</sup>

Conformément à la législation française sur les produits de grade clinique, Genopoietic s'engage sur la qualité et la pureté des vecteurs commercialisés. Au risque financier que constitue la mise en place

---

<sup>445</sup> Et à de nombreux autres vraisemblablement : les produits de thérapie génique sont encore bien loin de pouvoir être commercialisés comme des substances ou procédés thérapeutiques classiques.

<sup>446</sup> « AVAX Technologies, Inc. (...) has received Orphan Drug designation from the U.S. Food and Drug Administration for the SCID-XI technology that is currently in development in France. Orphan drug designation entitles AVAX to exclusive marketing rights for the product for seven years following marketing approval, enables the company to obtain research funding, provides tax credits for certain research expenses, and a waiver from the application user fee. Orphan Drug Designation in the US follows granting of this designation for Europe in May 2001. The Company has been granted an option to license the gene therapy technology developed by Professor Alain Fischer, M.D. Ph.D and Marina Cavazzana-Calvo, M.D. Ph.D. from research conducted at Hôpital NECKER (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, AP-HP) and INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) in Paris, France with the financial support of the French association AFM (Association Française contre les Myopathies). ». Extrait d'un communiqué de presse d'Avax Technologies disponible ici :

[http://www.biospace.com/news\\_story.cfm?StoryID=8902819&full=1](http://www.biospace.com/news_story.cfm?StoryID=8902819&full=1)

d'une chaîne de production pour un vecteur donné, s'ajoute donc le risque juridique lié à la vente d'un produit utilisé lors d'un essai clinique.

Enfin , le dernier acteur à s'engager aux côtés des investigateurs de l'essai DICS-X est l'Afsapps. Le chapitre précédent a permis de mettre en exergue le délicat équilibre existant entre chercheurs en thérapie génique et responsables de l'évaluation et l'autorisation des essais. Il a aussi souligné l'interdépendance existant entre eux : si le système d'encadrement français fonctionne, c'est précisément parce qu'il ne s'est jusqu'alors produit aucun accident susceptible de faire peser le doute sur le sérieux et l'opportunité des essais menés ou sur la compétence des experts et la validité du système d'encadrement. Dans ce cadre, il apparaît évident que le fait d'autoriser un essai engage bel et bien l'Afsapps, et de manière plus large, l'ensemble du dispositif français d'encadrement des essais cliniques de thérapie génique. D'une part vis-à-vis des chercheurs et cliniciens qui y ont recours : la lourdeur de la procédure est justifiée par les responsables de l'Afssaps comme garant de la qualité et de la fiabilité des essais réalisés en France. D'autre part vis-à-vis du public et des médias, toujours susceptibles de rejeter la faute sur le système d'évaluation des essais en cas de problème majeur. Il s'agit notamment d'éviter ce qui s'est passé aux Etats-Unis, où le système rapide et extrêmement souple d'autorisation des essais a subi les foudres des médias et été considérablement durci suite au décès d'un patient.

Néanmoins, l'autorisation de l'Afssaps ne semble pas avoir été un problème pour les investigateurs de l'essai DICS-X. Ainsi, l'un des responsables de l'agence, interrogé à ce propos, affirme :

« l'essai d'Alain Fischer, c'est (...)le type même du bon dossier »<sup>447</sup>

---

<sup>447</sup> Entretien avec Pierre-Jean Aymard, directeur de l'évaluation des médicaments à l'Afssaps, décembre 2001.

Il semble en effet que l'autorisation de cet essai n'ait été une surprise pour aucun des acteurs en présence. Fondé sur de solides arguments concernant tant la physiopathologie de DICS-X que les mécanismes biologiques à l'œuvre dans le protocole thérapeutique par transfert de gènes, le dossier a connu un traitement peu problématique.

### **6.2.3 – « Voilà notre maladie pour la thérapie génique »<sup>448</sup> : collecter et mettre en forme.**

Après avoir passé en revue les principaux acteurs intéressés à la mise en place de l'essai DICS-X, il faut maintenant se pencher sur la démarche expérimentale qui a conduit à sa réalisation et notamment rendre compte du choix de DICS-X par l'équipe de Necker pour la réalisation d'un essai clinique fondé sur une technique de transfert de gène.

Cet essai n'est, en apparence, pas vraiment une première. Les investigateurs évoquent dans les deux principaux articles qu'ils ont consacrés à ce protocole<sup>449</sup> les résultats de précédents essais<sup>450</sup> ainsi que de nombreux travaux portant sur les éléments cliniques et physiopathologiques spécifiques de DICS-X et sur les techniques et enjeux du transfert de gène tel que réalisé lors de l'essai DICS-X.

Les chercheurs procèdent par étapes successives. Ils mobilisent une première série d'articles visant à montrer que l'expression du gène Gamma-C peut être restaurée dans des cellules précurseurs des lymphocytes. Il s'agit d'établir que le gène Gamma-C, transféré *in vitro*

---

<sup>448</sup> Entretien avec Alain Fischer, hôpital Necker, janvier 2002.

<sup>449</sup> Cavazzana-Calvo et al., (2000), « Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 Disease », *Science*, vol. 288, 28 avril 2000, et Hacein-Bey A. et al., (2002), « Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex-vivo gene therapy », *New England journal of Medicine*, vol. 346, n°116.

<sup>450</sup> Aucun d'entre eux n'est d'ailleurs cité explicitement par les investigateurs, qui se contentent de mentionner leur absence de résultats thérapeutiques probants.

dans ces cellules y est correctement exprimé. Puis de faire valoir que cette expression restaurée est capable, toujours *in vitro*, de déclencher la différenciation des cellules immunitaires, c'est-à-dire de déclencher la production de lymphocytes T et NK. Ils s'appuient, pour ce faire, sur leurs propres travaux, publiés notamment dans la revue *Blood*<sup>451</sup>.

Ces articles constituent tant des travaux sur le système immunitaire, et notamment les mécanismes de différenciation des populations lymphocytaires, que des avancées en vue d'un éventuel essai clinique. Ils éclairent ainsi les conditions complexes - présence de nombreuses interleukines par exemple - qui président à une constitution réussie de la population lymphocytaire. Les configurations expérimentales sont nombreuses, variées, et les points démontrés chaque fois différents, bien qu'intimement liés. La "preuve de principe" du fonctionnement du protocole de thérapie génique est quant à elle apportée par une série d'expériences menées sur des souris knock-out<sup>452</sup>, qui a permis de montrer que le transfert réussi du gène « Gamma-C » est susceptible de rétablir un système immunitaire fonctionnel chez ces animaux.

Ainsi, sur la base de ces travaux, sont établies les propositions suivantes :

- Il est possible de faire exprimer, à l'aide d'un rétrovirus, le gène « Gamma-C » dans les cellules-précurseurs des lymphocytes.
- Cette expression est fonctionnelle et permet de rétablir la différenciation de ces cellules, entraînant l'apparition de lymphocytes T et NK.

---

<sup>451</sup> Haccin-Bey A. *et al.*, (1998), "gc Gene Transfer in the Presence of Stem Cell Factor, FLT-3L, Interleukin-7(IL-7), IL-1a, and IL-15 Cytokines Restores T-Cell Differentiation From gc(2)X-Linked Severe Combined Immunodeficiency Hematopoietic Progenitor Cells in Murine Fetal Thymic Organ Cultures", *Blood*, Vol 92, No 11 (December 1): 4090-4097.

<sup>452</sup> C'est-à-dire chez lesquelles l'expression d'un gène- ici Gamma-C - a été artificiellement empêchée.

- Les lymphocytes ainsi produits sont capables chez la souris d'établir un système immunitaire viable.

Cette séquence expérimentale n'est pas sans rappeler les éléments qui ont été décrits dans les deux chapitres deux et trois de cette thèse. Il s'agit tant de lier entre eux une série de marqueurs (le nombre de cellules transduites, les marqueurs censés rendre compte de l'immunité, et enfin l'état clinique général, qui ne pourra être apprécié, évalué chez l'homme qu'au cours de l'essai), que de procéder, préalablement à l'essai, à la modélisation des différents éléments qui le caractérisent. La pathologie est reproduite dans un premier temps grâce à des souris « knock out » chez qui l'on a artificiellement stoppé l'expression du gène Gamma-C. Puis elle est rétablie grâce au transfert de gènes en vue de simuler la reconstitution immunitaire que vise le protocole. Les expériences et les modèles se répondent dans le cadre d'une dé-monstration, plus qu'ils ne visent à « mimer » le protocole envisagé : ainsi, par exemple, la reconstitution de deux populations de lymphocytes concernés par la maladie (T et NK) fait l'objet de deux séries d'expériences et de deux publications séparées<sup>453</sup> (une pour chaque type de lymphocytes).

L'équipe de Necker, tirant peut-être leçon des multiples échecs connus par les essais de thérapie génique déjà réalisés, ne se contentent pourtant pas de ces seuls éléments de preuve, de cette vision quelque peu mécaniste des phénomènes à l'œuvre dans un protocole de thérapie génique. Nombreuses sont les tentatives d'applications cliniques de la thérapie génique qui ont avant tout contribué à montrer que les cellules des patients étaient bien plus capricieuses, plus difficiles à atteindre pour les vecteurs que celles des animaux de laboratoire.

---

<sup>453</sup> Cavazzana-Calvo M. et al., (1996), *op. cit.* et Hacein-Bey, S. et al., (1996), *op. cit.*

### 6.2.3.1 -Ce qui fait la différence : l'avantage sélectif

Pour la première fois dans l'histoire de la discipline, le problème a été envisagé par les investigateurs à travers la notion d' « avantage sélectif ». Pour des raisons encore mal connues, l'expression du gène Gamma-C rend les cellules immunitaires plus efficaces en termes de survie et de prolifération. Ainsi, les cellules porteuses de ce gène, même si elles sont rares au départ, peuvent finir par devenir majoritaires dans un organisme. Aux yeux des investigateurs, ce constat permet de contourner l'une des principales limitations des thérapies géniques, à savoir la faible efficacité des systèmes de transfert de gène. Les vecteurs employés ne parviennent pas, dans l'immense majorité des protocoles, à atteindre un nombre suffisant de cellules pour provoquer un effet clinique notable. L'un des points-clés de ce protocole est donc d'introduire dans les cellules-cibles le gène Gamma-C qui à la fois va coder pour le récepteur cellulaire manquant et permettre à ces cellules de se diviser de façon plus rapide et efficace. Cette caractéristique, spécifique à Gamma-C (et à quelques autres gènes) a pesé lourd dans le choix de DICS-X comme pathologie cible pour un protocole de thérapie génique. D'autant plus lourd que l'approche imaginée par les chercheurs avaient, quelques années, auparavant, été confirmée par un cas clinique quelque peu exceptionnel.

Si l'avantage sélectif conféré par Gamma-C aux cellules a été constaté grâce à plusieurs dispositifs expérimentaux, il est en effet aussi à l'origine d'un cas de "thérapie génique naturelle" chez un patient, rapporté par Alain Fischer comme l'un des principaux éléments ayant entraîné le choix de DICS-X.

Il y a quelques années, un jeune patient allemand a été adressé aux services de Necker car il suscitait l'incompréhension des cliniciens en charge de son cas. Atteint de DICS-X, il était en train de reformer, de

manière tout à fait inattendue, un système immunitaire viable. Une analyse de la population de lymphocytes en développement chez ce jeune garçon a permis de conclure qu'une de ses cellules souches hématopoïétiques avait muté de façon naturelle et reconstitué une version fonctionnelle de Gamma-C. Du fait de l'avantage sélectif conféré par ce gène, la population cellulaire fonctionnelle s'était multipliée, allant jusqu'à rétablir chez le patient une immunité viable. Ce cas a fourni aux investigateurs la confirmation que l'approche qu'ils avaient imaginée pour les patients atteints de DICS-X pouvait fonctionner chez l'homme :

« Chez ce malade extraordinaire (...), une contre-modification naturelle portant sur une seule cellule s'est produite, de façon complètement hasardeuse. Ses descendantes se sont multipliées, du fait de l'avantage sélectif, et ainsi une sorte de thérapie génique naturelle a eu lieu. Nous, on pensait pouvoir modifier des centaines ou des milliers de cellules. Donc, là, on s'est dit qu'il fallait vraiment y aller. »<sup>454</sup>

Deux points sont à souligner à propos de cet événement : tout d'abord, il n'existe qu'à travers la capacité d'Alain Fischer et de son équipe de le collecter<sup>455</sup> et à le mettre en forme. La réputation du chercheur et du site est à l'origine de cette collecte : c'est elle qui a permis à un patient chez qui l'on avait observé, en Allemagne, un curieux phénomène de rémission d'être dirigé vers l'équipe de Necker. Les instruments, les techniques et les compétences disponibles à Necker ont ensuite permis de retracer ce curieux phénomène, de l'attribuer à la mutation spontanée d'une cellule, et donc de fournir un élément de démonstration clé en vue d'un essai de thérapie génique sur des patients atteints de DICS-X.

---

<sup>454</sup> Entretien avec Alain Fischer, Hôpital Necker, janvier 2002.

<sup>455</sup> Thiery O., (à paraître), *Collecter, ou le Métro comme Processus et Relations. Ethnographie et Typologie d'un dispositif technique*, thèse en cours, Ecole des Mines de Paris.

Ensuite, le fait est que la capacité de ce patient (ou de cette cellule mutée pour la bonne cause) à « faire événement » n'est pas directement liée à la reproductibilité du phénomène. Il n'existe en effet aucun moyen, en dehors de l'essai clinique, de répliquer ce phénomène de manière contrôlée. Et c'est précisément en vue de la réalisation (ou non) de l'essai que cet événement est mobilisé, qu'on le fait valoir à titre de preuve. Un phénomène qui ne s'est déroulé qu'une fois, mais dont les chercheurs ont pu cerner les principaux mécanismes, est donc susceptible, dans certains compartiments de la biomédecine moderne, de constituer un élément de preuve suffisant pour le « ré-injecter » dans le cheminement expérimental. C'est-à-dire pour l'amener à contraindre et à suggérer de nouvelles expériences et pourquoi pas, la réalisation d'un essai clinique<sup>456</sup>.

#### 6.2.3.2 - Réussite et implications de l'essai DICS-X

En avril 2000 sont publiés dans Science les premiers résultats de l'essai. Le protocole a réussi : on a prélevé aux enfants des cellules sanguines, qui ont été triées puis mises en présence du vecteur porteur de la version saine de Gamma-C. Ces cellules leur ont été réinjectées et, quelques mois plus tard, leur système immunitaire fonctionnait de manière comparable à ceux d'autres enfants de leur âge. L'heure était venue pour eux de quitter leur bulle stérile et de rejoindre leur famille.

Bien sûr, chacun des acteurs en présence trouve son compte dans cette réussite. Les jeunes patients ont quitté l'hôpital pour retourner vivre dans leur famille, pour le plus grand plaisir des médecins qui les suivaient jusqu'alors. L'AFM démontre, à travers cette réussite, la

---

<sup>456</sup> Ainsi le cas de prostituées zambiennes, infectées par le virus du Sida mais ne développant pas la maladie, a-t-il mené une équipe canadienne sur la piste de phénomènes immunitaires susceptibles d'empêcher les effets délétères du virus. Un essai clinique, sur la base d'un vaccin anti-sida, a été mené en 2001, sans fournir de réelles preuves d'effet thérapeutique. La piste est néanmoins encore investiguée : cf. le site de l'International AIDS Vaccine Initiative (<http://www.iavi.org/>)

pertinence de son soutien à une discipline expérimentale qui jusque-là peinait à offrir les preuves de son efficacité. L'Afssaps se trouve en position de confirmer le bien-fondé du modèle français d'encadrement des essais cliniques de thérapie génique, à la fois loin du laisser-faire qui a prévalu un temps aux Etats-Unis, et capable de laisser libre champ aux meilleures recherches en la matière.

Plus encore, les détails des résultats de l'essai semblent apporter satisfaction à l'ensemble des chercheurs qui y ont contribué. Ainsi les immunologistes constatent que les enfants développent, quelques semaines seulement après le traitement, des populations quasi-normales de lymphocytes T et NK - ils vont bientôt pouvoir être vaccinés. De leur côté, les spécialistes du transfert de gènes notent que non seulement les cellules-cibles expriment le transgène, mais qu'elles l'expriment sur une durée relativement longue, laissant ainsi espérer que des cellules souches hématopoïétiques, réputées parmi les plus difficiles à atteindre, ont été transduites avec succès. Ce dernier point laisse entrevoir que la thérapie mise en place n'aura peut-être même pas besoin d'être renouvelée.

Ainsi, sans recourir à quelque dispositif de mise en comparaison censé fonder la validité d'un essai clinique que ce soit, l'essai DICS-X est unanimement considéré comme un succès, une avancée susceptible d'ouvrir la voie à d'autres thérapies géniques. Ce n'est pas dans la comparaison de cohortes, dans les chiffres censés fonder la pertinence de l'essai clinique en tant que procédure méthodologique qu'est à chercher matière à justifier un tel succès, mais dans la capacité à performer, c'est-à-dire à soigner. Cette capacité est fondée sur la base du constat, simple, pragmatique de l'amélioration de l'état de santé des malades, ainsi que sur le recours à des données chiffrées portant non sur des patients mais sur les marqueurs de la reconstitution immunitaire. L'arsenal statistique propre aux essais cliniques, qui a pour principe de sommer des cas individuels et d'enregistrer leurs réponses au traitement, a donc disparu du tableau.

La mise en scène de l'essai comme succès, comme percée scientifique<sup>457</sup> est donc construite à l'aune d'indicateurs biologiques et de la santé dans sa représentation la plus naturalisée : des enfants enfin capables de sortir de leur « bulle » pour affronter le monde et ses périls.

L'absence de placebo – et donc des injustices qu'il est susceptible de produire – et le recours aux marqueurs biologiques comme élément recevable de preuve dans le cadre d'un essai clinique ont été l'enjeu d'une intense controverse entre les chercheurs, les laboratoires et certains patients atteints du Sida<sup>458</sup>. La rigueur des méthodes de l'essai « golden standard » a alors fait l'objet de dénonciations virulentes, qui stigmatisaient l'incapacité des investigateurs à prendre compte l'urgence clinique et humaine de l'épidémie, et suscitaient des mobilisations importantes, aux formes novatrices. Dans le cadre des essais de thérapie génique, point de controverse : le dispositif expérimental que constitue l'essai n'est pas soumis aux injonctions méthodologiques en vigueur pour les autres formes de traitements. Il ne faut pourtant pas tant y voir, à mon sens, l'héritage des mobilisations de patients autour des essais sur le Sida, que l'effet de la proximité, de la force des liens qui rattachent le laboratoire de thérapie génique à ses produits, et aux essais menés grâce à eux.

---

<sup>457</sup> Sur cette notion, et la manière dont elle est construite et mise en scène dans les biotechnologies : cf. Brown N. (2000), « Organising/Disorganising the Breakthrough Motif: Dolly the Cloned Ewe Meets Astrid the Hybrid Pig. », in Brown N., Rappert B., Webster A. (eds), Contested Futures: A Sociology of Prospective Science and Technology, Aldershot : Ashgate.

<sup>458</sup> Le recours aux marqueurs biologiques immunitaires comme « témoin fiable » dans le cadre d'un essai clinique a fait l'objet de nombreuses controverses dans le cadre des essais sur le Sida (voir notamment Epstein S., (2001), La grande révolte des malades, Paris : Les empêcheurs de penser en rond ainsi que les travaux de Nicolas Dodier déjà cités).

### 6.3 – Il a suffi d’une cellule...

Le 3 octobre 2002, l’Afssaps fait paraître un communiqué de presse annonçant la suspension de l’essai DICS-X. L’Agence fait état du cas d’un patient ayant développé une prolifération anormale de lymphocytes T. Cette prolifération a été détectée dès le printemps dans le cadre du suivi des patients qui accompagne tout essai clinique, notamment lorsqu’il s’agit de thérapie génique. Elle s’est accélérée dans les mois qui ont suivi, puis s’est accompagnée de signes cliniques comparables à ceux d’une leucémie à partir du mois d’août. Confrontés à un « événement indésirable », les investigateurs de l’essai contactent à ce moment-là, et conformément à la législation, le promoteur ainsi que l’Afssaps :

« Nous avons prévenu l’Afssaps en lui proposant d’arrêter l’essai pour nous laisser le temps de comprendre ce qu’il se passait, et les familles des autres enfants ont été prévenues. »<sup>459</sup>

Parallèlement, le jeune patient reçoit un traitement susceptible de venir à bout de la leucémie dont il est victime, au risque d’annuler les effets bénéfiques de la thérapie génique :

« [Il] suit un traitement lourd par chimiothérapie. Il répond bien au traitement mais ce traitement peut aussi détruire les bonnes cellules corrigées. On se retrouvera alors à la case départ »<sup>460</sup>.

La cause de cette soudaine prolifération cellulaire est attribuée au protocole de thérapie génique lui-même, et non à une quelconque résurgence de la maladie initialement traitée. Plus précisément, c’est le vecteur rétroviral employé lors du protocole qui est mis en cause dans le communiqué de l’Afssaps :

---

<sup>459</sup> Cavazzana-Calvo M., (2002), extrait d’un entretien donné au journal *Libération*, « Coup d’arrêt à la thérapie génique », Libération, 4 octobre 2002.

<sup>460</sup> Cavazzana-Calvo M., (2002), *op. cit.*

« L'analyse de ces cellules indique leur nature monoclonale et le fait que l'insertion du provirus (copie d'ADN du matériel génétique du virus vecteur utilisé) dans le génome a provoqué la dérégulation du contrôle de l'expression d'un gène cellulaire. Cette dérégulation est sans doute impliquée dans la prolifération de ce clone. »<sup>461</sup>

Ainsi, le vecteur semble avoir, en insérant son matériel génétique dans un site aléatoire du génome d'une cellule, perturbé la régulation de la division de cette cellule et déclenché sa multiplication intempestive. La lignée cellulaire ainsi créée s'est multipliée dans le sang du patient de façon incontrôlée, adoptant un comportement comparable à celui de cellules tumorales. Il aura donc suffi, semble-t-il, qu'une unique cellule voie son génome modifié au mauvais endroit pour que la maladie se déclenche.

A peine rendu public, le cas de ce jeune patient dépasse de loin le cadre de la clinique, ou même des dispositifs légaux de recensement des événements indésirables survenant lors d'essais cliniques. Il faut maintenant suivre la manière dont cet événement se propage à travers différents canaux, tenter de mesurer ces effets, mais aussi, parallèlement, la manière dont il est redéfini tout au long de ce parcours.

### **6.3.1 - Qualifier l'événement indésirable :**

Il y a donc eu un problème (un enfant est malade du fait d'une conséquence inattendue du protocole), ce qui demande réaction de la part de l'agence chargée d'encadrer ce type d'essais. L'Afsaps réagit donc, selon deux axes qui ne sont pas sans évoquer le principe de précaution : suspension de l'essai, et donc du danger éventuel, et communication des informations recueillies :

---

<sup>461</sup> Afsaps, (2002), Communiqué de presse annonçant la suspension de l'essai DICS-X, 3 octobre 2002.

« Dans l'attente, et par prudence, l'essai clinique a été suspendu et les familles concernées informées. La communauté scientifique internationale a été également prévenue. »<sup>462</sup>

Même si le coupable n'a pas encore été identifié avec certitude (« sans doute impliqué »), les soupçons qui pèsent sur le rétrovirus utilisé lors du transfert de gènes sont suffisamment forts pour que soit déjà prévue une évaluation à plus grande échelle de cette approche :

« Une collaboration internationale se met en place afin de rapidement évaluer l'impact de cet événement sur cette forme de thérapie génique. »<sup>463</sup>

Parallèlement à ces premières mesures « d'urgence » (prise en charge de la pathologie nouvelle que l'enfant développe, arrêt de l'essai, réaction publique de l'Afssaps, diffusion de l'information auprès de la communauté scientifique concernée), les investigateurs et l'Afssaps tentent de comprendre l'événement, de lui donner sens en mobilisant travaux et études déjà réalisés sur ce thème par les chercheurs en thérapie génique. Il ne s'agit pas de minimiser la surprise ou l'impact de ce qui vient de se produire, d'en occulter la singularité, mais de lier cet événement pour le comprendre, le faire exister autrement que dans ses conséquences immédiates et, à terme, prendre les mesures adaptées<sup>464</sup>.

La première ressource, pour ce faire, est la littérature spécialisée. Si l'événement est sans précédent dans les annales des essais cliniques de thérapie génique, il n'en a pas moins longuement été discuté par les

---

<sup>462</sup> Afssaps., (2002), *op. cit.*

<sup>463</sup> Afssaps., (2002), *op. cit.*

<sup>464</sup> Le suivi des patients, comme pratique de collecte, vise à détecter de tels événements. Il faut ensuite les lier, les intégrer dans des séries, des cadres, des formats qui vont permettre leur analyse et leur prise en compte.

spécialistes de la discipline, qui en avaient entrevu la possibilité lors de travaux menés *in vitro* ou sur des modèles animaux.

« Cet événement appelé mutagénèse insertionnelle est un risque connu et depuis longtemps discuté de l'utilisation des rétrovirus comme vecteur de thérapie génique. A ce jour, sur la base des plus récentes données expérimentales et cliniques, ce risque apparaît très faible et limité à ce type de stratégie thérapeutique. »<sup>465</sup>

En effet, l'utilisation des rétrovirus avait fait l'objet d'une controverse lors de la mise en place des premiers protocoles cliniques de thérapie génique recourant à cette technique de transfert de gènes. La polémique semblait close : de nombreux essais avaient été réalisés sans qu'aucun effet secondaire n'ait été noté. Le thème avait toutefois continué à être investigué par quelques équipes de recherche.

Ainsi, lorsque les chercheurs de Necker constatent que les lymphocytes d'un de leurs patients se multiplient de façon incontrôlée, ils disposent, parmi la gamme d'explications qui s'offrent à eux, de la mutagénèse insertionnelle comme d'un phénomène déjà largement décrit dans la littérature spécialisée. Même si le phénomène n'a jamais été relevé lors d'un essai clinique, la piste est appuyée par le fait que l'ensemble des lymphocytes suspects semble descendre d'une seule et même lignée cellulaire. L'événement survenu dans le cadre de l'essai DICS-X a pu ainsi être lié à un ensemble de textes, de mises en garde dont beaucoup avaient été publiés près d'une décennie auparavant. Il a, à travers ces liens, été mis en forme et identifié en tant que mutagénèse insertionnelle. La leucémie survenue chez le jeune patient a été mise en rapport avec le protocole que celui-ci avait suivi, et plus précisément avec le vecteur viral utilisé lors de ce protocole. Les investigateurs ont même réussi à identifier de manière précise le site où le vecteur fautif avait inséré la copie du gène Gamma-C.

---

<sup>465</sup> Afssaps, (2002), *op. cit.*

La non-occurrence du phénomène avait conduit à une multiplication des essais recourant aux rétrovirus. Mais il semble qu'aujourd'hui, la boîte noire doive être ré-ouverte. Reste encore en effet à éclairer le pourquoi de cet événement. Il s'agit de mutagénèse insertionnelle. Le principal coupable, le vecteur rétroviral, est connu. Mais quels sont les éléments qui, dans la manière dont le protocole a été réalisé, ont pu favoriser la survenue d'un tel incident ? Certains points ont-ils été négligés ? Ou, au contraire, s'agit-il simplement d'une malchance, d'un coup de sort ? Bref, vient le moment d'attribuer les responsabilités. Aucun responsable n'est à écarter a priori : humains, non humains - la technique de transfert de gènes est déjà sur le banc des accusés - et mêmes entités immatérielles - destin, malchance...

#### *6.3.1.1 - Le collectif à l'épreuve*

On peut trouver traces de ces attributions de responsabilité dans la manière dont les différents acteurs constituant le collectif formé autour de l'essai ont réagi à l'annonce de la nouvelle. La survenue, plusieurs années après le début d'un protocole qui avait unanimement été décrit comme un succès, d'un effet secondaire aussi grave a en effet contraint les membres du collectif à réagir.

L'alliance, manifestement solide, a tenu. La suspension de l'essai n'a pas conduit à une crise ouverte, qui aurait vu certains des acteurs se retirer du jeu, ou tenter d'attribuer de façon unilatérale la responsabilité de l'accident à une des parties en présence. Mais chacun a été tenu de prendre position.

Ainsi l'AFM publie, le jour même de l'annonce de la nouvelle par l'AFSSAPS, un communiqué réitérant son soutien à l'équipe des professeurs Fischer et Cavazzana-Calvo, et réaffirmant, de manière plus générale, l'espoir qu'elle place dans les thérapies géniques pour enfin parvenir à soigner quelques-uns des malades atteints de

pathologies génétiques graves. L'association s'affirme même prête à financer les recherches portant sur les causes de cet effet secondaire :

“Une collaboration internationale, réunissant différentes équipes scientifiques travaillant sur la thérapie génique de l'immunodéficience est en train de se mettre en place pour comprendre les causes de cette complication, et prendre en compte ces résultats dans le développement de stratégies futures pour la thérapie génique. L'AFM apportera son soutien financier à cette recherche, comme elle l'a fait pour les travaux du professeur Fischer au cours des dix dernières années.”<sup>466</sup>

Il ne s'agit donc pas pour l'association d'imputer à quelque personne que ce soit une quelconque faute ou négligence. Le protocole et la manière dont il a été mené ne posent pas problème en tant que tels. Il n'y a donc pas lieu de se désolidariser de l'équipe d'investigateurs, mais au contraire, il convient de lui réitérer le soutien de l'association, ainsi qu'à tous les autres chercheurs travaillant dans le domaine des « génothérapies » des maladies génétiques rares.

“ Les résultats expérimentaux obtenus grâce aux thérapeutiques basées sur le gène - thérapie génique, thérapie cellulaire, cellules-souches - sont particulièrement encourageants. Ces thérapeutiques sont encore dans leur enfance, dans des phases très précoces d'essais cliniques. Des premiers résultats aux grandes victoires, l'histoire de la médecine est faite de succès précédés par de longues périodes d'expérimentation, comme ce fut le cas par exemple pour les greffes d'organes. Plus que jamais les scientifiques et les patients ont besoin de votre soutien pour continuer le combat contre les maladies génétiques rares.”<sup>467</sup>

---

<sup>466</sup> « An international collaboration composed of different teams of scientists working on gene therapy for immunodeficiencies is being set up to understand the causes of this complication and to take these results into account in developing future strategies for gene therapy. AFM will provide financial support for this research, as has been the case for Pr Fischer's work for the last 10 years”. AFM, (2002), Communiqué de presse, 3 octobre 2002.

<sup>467</sup> “The experimental results obtained with « gene-based therapies » (a combination of gene therapy, cell therapy and stem cells) are particularly encouraging. Gene-based therapies are

Les thérapies géniques sont ainsi décrites comme une spécialité jeune, encore en phase d'expérimentation, et donc susceptible de se trouver confrontée à des aléas de ce genre. Pour l'AFM, il faut prendre en compte l'historicité caractéristique du développement des spécialités thérapeutiques (ainsi est mobilisé l'exemple des greffes d'organe), et ne pas condamner, sur la base de ce seul événement malheureux, un ensemble de techniques qui pourraient se révéler, dans les années à venir, décisives pour le sort des malades atteints de pathologies génétiques. La survenue d'un tel incident ne prête pas, dans l'immédiat du moins, à une quelconque modification de la stratégie de l'association quant à son soutien à la recherche. Il doit en effet être inscrit dans une temporalité longue - celle du développement d'une spécialité thérapeutique nouvelle et complexe - développement dont les aléas de ce genre font malheureusement partie.

L'AFSSAPS, quant à elle, insiste, en même temps qu'elle annonce la suspension de l'essai, sur le fait que celui-ci avait été préparé avec le plus grand soin, et dans le respect de toutes les procédures nécessaires :

« Six années de recherche ont été consacrées entre 1993 et 1999 au sein de l'unité Inserm U429 "Développement normal et pathologique du Système Immunitaire", à la mise au point expérimentale de cette procédure. De nombreuses expériences effectuées au laboratoire sur des lignées cellulaires et de souris atteintes de DICS-X ont permis de montrer l'efficacité de cette méthode, de l'optimiser alors qu'aucune toxicité, notamment chez les souris, n'a été observée. Ainsi, les conditions ont été remplies pour la proposition d'une étude clinique. Celle-ci a reçu l'ensemble des autorisations nécessaires. Selon la loi Huriot, le promoteur de cet essai est l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

---

still in their infancy and in very initial phases of human clinical trials. From the first results to great victories, the history of medicine is punctuated with successes preceded by long periods of experimentations, as with organ transplantations, for example. More than ever, scientists and patients need your support to continue the fight to cure rare genetic diseases.”, AFM, (2002), *op. cit.*

Il a ainsi pu débuter en mars 1999 à l'Hôpital Necker-Enfants Malades qui bénéficie des équipements nécessaires. »<sup>468</sup>

Solidité des travaux pré-cliniques, obtention dans les règles des autorisations prévues par la loi, réalisation des manipulations dans des locaux et des conditions adaptées : les arguments mobilisés par l'Agence sont différents de ceux de l'AFM. Ils sont fondés à la fois sur le respect par les investigateurs et promoteurs de l'essai de la réglementation en vigueur, et sur le sérieux des travaux pré-cliniques qui ont amené l'agence à autoriser l'essai. Ce dernier argument pointe notamment la « logique » dont ont procédé leurs travaux : expériences *in vitro*, puis sur des modèles animaux, puis enfin essai (ou plutôt étude pour reprendre le terme de l'Agence) clinique.

Bref, la procédure a été respectée, tout autant que le « cheminement » scientifique et expérimental permettant la mise en place légitime d'une telle expérimentation. L'effet secondaire reporté par les investigateurs participe donc non pas d'une quelconque négligence ou faute, mais des risques impondérables, et légitimement pris, dans le cadre d'études cliniques portant sur une procédure thérapeutique innovante. Ni les investigateurs, ni l'Agence elle-même (à travers la qualité du dispositif d'évaluation du protocole) ne sont à mettre en cause en tant que tels. D'ailleurs, l'essai est suspendu, et non clos, et aucune « mise en accusation » n'est prononcée par l'Agence.

Au final, seuls les investigateurs eux-mêmes évoquent l'hypothèse d'une mise en cause de leur responsabilité propre. Dans une interview donnée à Libération, ils affirment ainsi qu'il leur appartient désormais de découvrir :

« si c'est un effet rare, s'il s'agit d'une malchance sur ce malade, ou bien [s'ils ont] sous-estimé le risque »<sup>469</sup>.

---

<sup>468</sup> Afssaps., (2002), *op. cit.*

<sup>469</sup> Cavazzana-Calvo M., (2002), *op. cit.*

Ainsi, la survenue d'un effet secondaire grave, directement lié au protocole lui-même, contraint quelques-uns des principaux acteurs du collectif à réagir publiquement, à prendre position. Recourant à deux types d'argumentation bien différenciés, l'AFM et l'Afssaps n'en réaffirment pas moins, chacune à leur manière, leur soutien aux investigateurs du protocole. Aucun des éléments dont elles disposent ne leur permet d'affirmer que l'essai a mal été mené, ou qu'une quelconque erreur ou négligence est venue interférer avec le déroulement prévu. Les investigateurs se sont trouvés confrontés à un événement « réellement imprévisible », aléa du type de ceux qui surviennent parfois dans « l'enfance » d'une spécialité thérapeutique pour l'AFM, occurrence d'un événement qu'aucun travail pré-clinique ou dispositif d'évaluation n'aurait permis d'anticiper pour l'Afssaps. Au final, donc, le collectif formé autour de l'essai DICS-X tient, n'éclate pas. La publicisation de l'effet secondaire grave dont souffre un des patients inclus dans l'essai DICS-X ne conduit donc, dans l'immédiat, ni à une mise en cause des investigateurs, des méthodes ou des produits utilisés, ni à une contestation du mode d'évaluation des protocoles cliniques de thérapie génique existant en France.

#### *6.3.1.2 - Répercussions, effets secondaires*

Toutefois, si la secousse laisse à peu près indemnes les principaux acteurs décrits jusqu'alors, l'onde de choc déclenchée par la leucémie qui frappe l'un des patients de l'essai DICS-X est loin d'être circonscrite aux seuls membres du collectif déjà évoqués à ce point du texte. Si la récalcitrance des cellules immunitaires à se laisser modifier de façon contrôlée ne fait pas éclater l'alliance, elle n'en modifie pas moins singulièrement les contours. En effet, immédiatement après que l'Afssaps a déclaré l'essai DICS-X suspendu, plusieurs agences nationales de régulation des essais cliniques ont réagi et publié à leur tour des communiqués.

Le « Gene Therapy Advisory Committee » (GTAC) anglais émet le jour même de l'annonce de l'Afssaps un communiqué de presse. Consultant ses registres, le GTAC a repéré deux essais comparables à celui réalisé à l'hôpital Necker actuellement en cours sur le sol anglais. Tous deux sont réalisés dans un hôpital londonien, et encore en phase active, c'est-à-dire que de nouveaux patients sont susceptibles d'être recrutés.

« Après estimation des risques et bénéfices potentiels, et au regard des traitements alternatifs existant »<sup>470</sup>,

le comité a décidé de ne pas suspendre ces deux essais. Plusieurs mesures ont néanmoins été décidées, et communiquées aux investigateurs et promoteurs concernés : appréciation au cas par cas par le GTAC des demandes d'inclusion de nouveaux patients, mise à jour des informations à destination des parents d'enfants susceptibles d'être inclus, et enfin mise en place d'un sous-comité en charge de l'évaluation des thérapies géniques « de ce type », afin de fournir au Department Of Health (DOH), l'équivalent anglais du ministère de la Santé, des éléments d'information plus conséquents. Les deux essais en cause ne sont donc ni suspendus, ni stoppés, mais soumis à un contrôle et une exigence d'informations accrues.

Si les informations sont peu nombreuses en ce qui concerne la réaction des autorités anglaises, ça n'est pas le cas pour la Food and Drug Administration (FDA) américaine. Le CBER (Center for Biologics Evaluation And Research), sous-comité de la FDA en charge de l'évaluation des produits biologiques, est le premier à se manifester, suspendant les essais de thérapie génique en cours sur DICS-X, et demandant aux investigateurs concernés, y compris ceux d'essais déjà clos, de contacter patients et familles afin de discuter des implications de l'événement indésirable survenu en France. Il s'agit là

---

<sup>470</sup> The Gene Therapy Advisory Committee (2002) Issues Advice On X-SCID Gene Therapy Trials, 3 Octobre 2002.

d'une première série de mesures : temporaire, prise immédiatement après l'annonce de l'Afssaps, et destinée à pallier tout problème éventuel avant qu'un comité d'experts n'ait eu le temps de se réunir et de décider de mesures à plus long terme.

Une semaine plus tard, le 10 octobre, se réunissent à Bethesda, fief de la NIH, quelques-uns des plus grands experts américains de la thérapie génique, de l'immunodéficience sévère et des phénomènes de mutagenèse insertionnelle<sup>471</sup>. Alain Fischer lui-même prend part à la discussion, par visio-conférence. La réunion se tient sous l'égide du Biological Response Modifiers Advisory Committee (BRMAC). Sont aussi présents des représentants d'associations de malades, ainsi que quelques invités, dont notamment Paul Gelsinger, père d'un adolescent décédé en 2000 des suites d'un protocole de thérapie génique. L'ordre du jour consiste en une tentative d'explication de l'effet secondaire constaté lors de l'essai français, et en la formulation de recommandations destinées à guider les autorités de la FDA quant aux mesures à prendre suite à cet événement.

Au terme d'une journée de débats, où sont abordés tant les questions ayant trait aux thérapeutiques de DICS-X que des points très précis concernant les risques de mutation dus à l'utilisation de vecteurs rétroviraux, après avoir entendu experts et représentants du « public » (associations, industriels, individus qui, tel Paul Gelsinger, sont concernés à un titre ou un autre par le débat), les dispositions suivantes sont transmises aux autorités décisionnelles de la FDA :

Il a tout d'abord été décidé de ne pas empêcher la continuation des essais en cours, même si les investigateurs doivent informer chacun des patients traités au moyen de vecteurs rétroviraux des conséquences de l'essai français. Ensuite les formulaires de

---

<sup>471</sup> Cette réunion a donné lieu à un imposant rapport : Food and Drug Administration, Biological Response Modifiers Advisory Committee, (2002), Retroviral Gene Therapies for the Treatment of Patients with Severe Combined Immunodeficiency – Safety Issues, Meeting n°33, 10 octobre 2002.

consentement éclairé de tous les protocoles recourant à de tels vecteurs devront porter mention à la fois du risque de cancer encouru, et de l'incertitude entourant la probabilité de survenue d'un tel essai secondaire. Les protocoles de thérapie génique concernant les patients atteints de DICS-X devront être proposés seulement à ceux d'entre eux ne disposant pas de donneur de moelle compatible<sup>472</sup>. Enfin, des tests réguliers visant à détecter de manière précoce toute prolifération cellulaire suspecte devront être réalisés sur l'ensemble des patients inclus dans de tels essais.

Deux points, pressentis comme pouvant faire l'objet d'une proposition à la FDA, n'ont finalement pas été retenus faute de consensus et de données suffisantes : la limitation du nombre de cellules modifiées administrées au patient, ainsi que celle du nombre de vecteurs mis en présence de ces cellules lors du transfert de gènes réalisés *in vitro*.

En effet, il n'a pas été possible pour les chercheurs présents de lier de façon univoque le cas du jeune patient atteint de leucémie et le protocole. La responsabilité du rétrovirus et du phénomène de mutagénèse insertionnelle dans le déclenchement de la pathologie a été clairement établie. Mais de nombreux facteurs ont été mis en avant quant au « pourquoi » de la survenue de cet événement précis. Ainsi ont été évoqués tour à tour le jeune âge du patient au moment du traitement (un mois seulement), une éventuelle prédisposition familiale, la sœur du jeune garçon étant atteinte d'une forme rare de cancer, la survenue d'infections chez ce patient peu après le traitement et, enfin, la stratégie de recours à un avantage sélectif, le gène Gamma-C étant soupçonné d'avoir fourni à la cellule mutée les aptitudes nécessaires pour proliférer et finalement déclencher la maladie.

Enfin, la portée des éléments discutés au cours de cette journée a longuement été débattue, afin de savoir s'ils ne concernaient que les

---

<sup>472</sup> Ce qui était déjà le cas dans l'essai français.

protocoles proches de DICS-X, ou bien de manière plus large, tous ceux recourant à des rétrovirus. Ainsi, Daniel Salomon, « chairman » de la session, concluait-il l'une de ses interventions :

“Je crois qu'il est très clair que le transfert de gène, dans le cas de DICS-X, est à associer avec l'événement indésirable survenu durant le traitement. Cela constitue une affirmation très puissante quant à la réalité des choses, et nous pensons qu'il s'agit là d'une information que tous ceux qui participent à des essais recourant à des rétrovirus devraient connaître. »<sup>473</sup>

“L'évènement indésirable” survenu au cœur de l'essai DICS-X, une fois mis en forme et publicisé, constitue, dès sa première occurrence, une « affirmation très puissante quant à la réalité des choses », un événement qui oblige à réaction, à plus de recherches, à plus de précautions aussi dans la conduite de protocoles recourant à un rétrovirus. L'essai est temporairement suspendu, le temps que lumière soit faite par les chercheurs sur les mécanismes ayant présidé au déclenchement de la leucémie. Mais, à aucun moment, et dans la bouche d'aucun acteur n'est formulée une mise en accusation des individus ou des institutions ayant œuvré à la réalisation de cet essai. L'AFM, principale association de patients impliquée, déplore cet échec et réitère son soutien à l'équipe de Necker. L'Afsapps pointe la rigueur méthodologique et procédurale du protocole. Aucune voix ne s'élève donc pour contester l'opportunité de telles recherches d'un point de vue éthique, ou du fait des éventuels intérêts –financiers ou en termes de carrière- qui auraient poussé à une expérimentation sur l'homme. Aucune voix non plus pour venir contester la méthodologie de l'essai, et sa capacité à affirmer la possibilité d'une thérapeutique de DICS-X fondée sur le transfert de gènes. C'est de cette singulière

---

<sup>473</sup> “I think it's very clear that gene transfer in X-SCID is associated with an adverse event that is related to the treatment. Now, that's a very powerful statement about what the reality is, and we do feel that's information that all individuals who are participating in retroviral vector trials should know”, Food and Drug Administration, Biological Response Modifiers Advisory Committee, (2002), *op. cit.*

situation, de cette singulière forme de mise en société de l'expérimentation sur l'homme, que traite la dernière partie de ce chapitre.

### 6.3.2 – Le laboratoire face au public

#### 6.3.2.1 - Réactions médiatiques autour d'un événement indésirable

La survenue d'une leucémie chez un second jeune patient de l'essai DICS-X, en janvier 2003, relance la médiatisation de l'essai DICS-X. Acteurs et institutions sont amenées à réagir encore. Ce nouveau cas vient, pour la plupart d'entre eux, confirmer l'attribution de la responsabilité de l'effet indésirable au rétrovirus utilisé lors du protocole.

Nombre d'acteurs jugent alors la suspension de l'essai justifiée, et estiment qu'il faut, au moins temporairement, mettre un terme à tous les protocoles impliquant le transfert de gène par rétrovirus dans les cellules-souches. Ainsi David Klatzmann, interrogé par le journal Le Monde, se positionne-t-il en faveur de la suspension des protocoles :

« Il ne fait aucun doute que les essais de thérapie génique comportant l'usage de rétrovirus dans les cellules souches doivent, malheureusement, être arrêtés »<sup>474</sup>

Olivier Danos, spécialiste des vecteurs rétroviraux et directeur scientifique du Genethon prend lui aussi acte de la faillite que constitue l'essai :

«C'est un grand pas en arrière certes mais il ne faut pas être défaitiste. L'histoire de la recherche en médecine est émaillée d'accidents et de complications qui permettent aussi d'apprendre une quantité de données nouvelles. Il faudra

---

<sup>474</sup> Extrait de Nau J.Y., (2003), « Un deuxième cas de leucémie a été diagnostiqué chez un enfant français soigné par thérapie génique », Le Monde, 16 janvier 2003.

reconsidérer notre approche et remettre la priorité sur les recherches concernant le ciblage du gène transporté au coeur du génome.»<sup>475</sup>

Enfin, Alain Fischer lui-même revient sur l'essai, et le bien-fondé, en l'état actuel des choses de sa suspension :

«La prudence nous impose bien évidemment d'interrompre notre essai, de réfléchir sur l'ensemble de la stratégie adoptée, de comprendre et d'analyser les mécanismes à l'origine de ces complications mais en aucun cas cela ne condamne l'approche de la thérapie génique (...). Ces complications, aussi douloureuses soient-elles, font malheureusement partie des aléas de toute recherche médicale.»<sup>476</sup>

Différents éléments sont à relever dans ces réactions. Tout d'abord l'essai fait l'objet d'un « suivi » médiatique poussé : les informations portant sur l'état de santé des patients sont immédiatement rendues publiques. Aucune donnée n'est exclue de la sphère publique, gardée confidentielle, et l'information circule dans les délais les plus brefs.

Ce dernier point fait néanmoins l'objet d'une controverse entre les investigateurs de Necker et les autorités américaines. A la volonté de procéder tout d'abord à l'information des familles dans le calme et sans précipitation des premiers, s'oppose le souhait de ces dernières de voir le second cas de leucémie publicisé le plus rapidement possible :

« Nous avons aussitôt prévenu les autorités réglementaires françaises et internationales qui se sont engagées à ne délivrer l'information au public qu'à partir du 29 janvier prochain, le temps de nous laisser avertir calmement et humainement toutes les familles concernées (...) Mais, contre notre volonté, les Américains ont décidé de rendre publiques plus tôt que prévu ces nouvelles données, ce qui ne nous a pas laissé le temps de donner l'information en toute

---

<sup>475</sup> Extrait de Petitnicolas C., (2003), « Thérapie génique : un deuxième enfant victime d'une complication », Le Figaro, 16 janvier 03.

<sup>476</sup> Extrait de Petitnicolas C., (2003), *op. cit.*

sérénité aux familles. Une attitude qui nous semble moralement condamnable».<sup>477</sup>

Alain Fischer ne remet pas en question le souci de transparence des autorités américaines. Simplement, il condamne leur précipitation. La morale est évoquée pour la première fois dans le cadre de cet essai et de ses suites. Le point soulevé est des plus précis : comment gérer de manière humaine, la plus sereine et respectueuse possible « l'après-incident » avec les familles des autres patients dont on est désormais sûr qu'ils courent un vrai risque de déclencher une leucémie ? Il ne s'agit pas d'une remise en cause générale de la dimension éthique du protocole, mais de la gestion pragmatique de l'essai et de ses conséquences, qui se joue ici jusque dans le rapport à la sphère publique.

Ainsi, l'expérience que constitue le protocole continue jusque dans les médias, et dans la manière, pour les investigateurs, de gérer la circulation des informations le concernant. Dans le cadre de cet essai, il apparaît ainsi difficile de distinguer entre données scientifiques, considérations éthiques et informations sur le protocole. Ces trois formats s'entremêlent : la publicisation du second événement indésirable participe à la fois de la confirmation de l'hypothèse « mutagénèse insertionnelle », de la dimension morale du rapport des investigateurs aux patients et à leur famille, et d'un souci de transparence. La frontière entre « laboratoire » et « société » s'estompe à l'occasion de cette affaire : les données concernant le second événement indésirable sont simultanément mobilisées par les médias, les agences d'encadrement des essais, et les investigateurs.

La notion d' « extension du laboratoire » qui a été développée dans le chapitre précédent semble prendre ici une dimension supplémentaire : c'est jusque dans les grands quotidiens, sur la scène publique, que se joue une partie de l'expérience en cours. L'essai doit y être décrit et

---

<sup>477</sup> Extrait de Petitnicolas C., (2003), *op. cit.*

assumé par les investigateurs presque en temps réel. Le succès initial, les deux évènements indésirables donnent lieu à autant d'interventions dans des médias dont la portée dépasse largement les seuls cercles scientifiques.

Il est rare que des essais cliniques fassent parler d'eux dans ce type de média. La forme de médiatisation ici à l'œuvre est tout à fait inédite. Elle ne relève ni de la dénonciation *a posteriori* d'un scandale - à l'image du tristement célèbre essai de Tuskegee<sup>478</sup>, ou de l'affaire de la thalidomide - ni de la mobilisation des patients, au moment du ou des protocole(s), comme dans le cas des thérapeutiques du Sida<sup>479</sup>, mais d'une forme de continuation du protocole, de l'expérience.

#### 6.3.2.2 - Mettre en scène une expérience pertinente :

La dimension expérimentale de l'essai est mobilisée et assumée par les différents acteurs pour justifier simultanément de la faillite du protocole et du fait qu'elle ne soit pas moralement condamnable. Fischer évoque « ces complications (qui), aussi douloureuses soient-elles, font malheureusement partie des aléas de toute recherche médicale »<sup>480</sup>. Danos pointe le fait que « L'histoire de la recherche en médecine est émaillée d'accidents et de complications qui permettent aussi d'apprendre une quantité de données nouvelles »<sup>481</sup>.

---

478 Voir sur cet essai : Jones, J.H., (1993), Bad Blood: The Tuskegee Syphilis Experiment, New York, Free Press. Pour une analyse de sa réception, plusieurs décennies plus tard, dans la société américaine, voir : Freimuth, V., Quinn, S.C. et al. (2001). "African Americans' Views on Research and the Tuskegee Syphilis Study." Social Science and Medicine, (52), 797-808.

479 Epstein S., (2001), *op.cit.*; Dodier N. (2003), *op.cit.*

480 Extrait de Petitnicolas C., (2003), *op. cit.*

481 Extrait de Petitnicolas C., (2003), *op. cit.*

Pour eux, le protocole est donc sans ambiguïté à ranger du côté de l'expérimentation, c'est-à-dire d'une mise en risque. Des événements non prévus peuvent survenir sans que le bien-fondé et les modalités de mise en œuvre du protocole ne soient à mettre en accusation, et ces événements sont susceptibles de s'avérer délétères, tragiques pour les patients. Une telle prise de position pourrait sembler peu surprenante si l'on considère qu'elle est le fait du principal investigateur de l'essai, et d'un spécialiste des rétrovirus, dont la carrière dépend en partie de la capacité de ces derniers à être utilisés dans le cadre de thérapies.

Deux points sont toutefois à souligner. En premier lieu, aucun acteur n'expose, au moins de façon publique, de tels arguments : personne ne met en doute le bien fondé et l'honnêteté des positions défendues par Fischer et Danos. Ceux qui défendent l'essai ne sont pas plus soumis à critique que le protocole lui-même : aucune forme de dénonciation n'est à relever, aucun intérêt n'est publiquement pointé et accusé de venir corrompre la conduite sereine et éthique de l'essai.

En second lieu, personne ne développe une autre « version » des faits, une histoire de l'essai DICS-X alternative à celle qui vient d'être exposée. Associations de patients, chercheurs, journalistes et agences en charge des essais cliniques avalisent et reprennent la thèse de la mise en risque légitime, de l'événement<sup>482</sup> que l'on ne pouvait prévoir.

La « démonstration » qui consistait à désigner comme responsable des événements indésirables la mutagenèse insertionnelle acquiert ici la dimension sociale et politique dont Andrew Barry charge ce terme<sup>483</sup>. Investigateurs et spécialistes des thérapies géniques rendent visibles, à une audience large, un coupable. Ils parviennent à faire circuler un

---

<sup>482</sup> Sur les conséquences inattendues des actions, voir notamment : Dewey J., (2003), Le public et ses problèmes, Paris : PUP/Farrago-Leo Sheer.

<sup>483</sup> Barry A., (2001), Political Machines: Governing a Technological Society, London : The Athlone Press.

version solide, fondée des évènements qui se sont déroulés. Aucun autre acteur ne semble disposer des ressources, des éléments de preuve nécessaires à la mettre en doute.

Les ressorts de la critique développée par les militants autour des essais sur le SIDA ne fonctionnent pas dans le cas de l'essai DICS-X. D'abord parce que les thérapies géniques sont une technique thérapeutique dont les applications ne recouvrent *a priori* les contours d'aucun groupe social susceptible de s'emparer des modalités de leur mise en clinique. Ensuite, parce que la critique des protocoles anti-SIDA reposait sur une mise en cause de la méthodologie, stricte et souvent injuste, de ces essais<sup>484</sup>. Dans le cadre de l'essai DICS-X, on a affaire à une expérience qui relève d'une tentative de soigner, indépendamment de toute contrainte liée à l'évaluation d'un médicament. La méthodologie des essais cliniques ne s'interpose donc pas entre les patients et les investigateurs. Leurs intérêts sont alignés : soigner, être soigné et prouver que soigner est possible.

Quelques mois plus tard, à l'occasion de la levée de la suspension de l'essai par l'Afsapps, l'AFM, au moyen d'un communiqué de presse, se félicite d'ailleurs de la reprise du protocole :

« L'AFM se félicite de l'autorisation de l'AFSSAPS, annoncée ce jour, pour la reprise de l'essai de thérapie génique concernant le déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X, mené depuis 1999 par les équipes d'Alain Fischer et de Marina Cavazzana-Calvo. Les études menées par les chercheurs sur les complications survenues chez deux enfants traités montrent que le rapport bénéfice / risque demeure globalement positif pour les malades. En l'absence de greffe de moelle compatible, il n'existe, en effet, aucun traitement aussi efficace pour les enfants concernés, dont la vie est alors menacée à court terme.

---

484 A travers notamment la « loterie » du double-aveugle qui impliquait que 50% des patients recevaient soit un placebo, soit un traitement moins efficace que celui testé. Mais aussi du fait du recours aux marqueurs cliniques : les patients se trouvaient contraints de continuer des traitements peu efficaces sur de longues périodes afin de garantir la validité des données recueillies lors du protocole.

Les 9 enfants traités dans cet essai, sont sortis de leur bulle. Si les deux enfants ayant subi des complications sont toujours sous traitement, tous se portent bien. La reprise de cet essai constitue donc une excellente nouvelle pour les malades concernés mais également pour tous ceux qui attendent la mise au point de thérapies innovantes visant à guérir de nombreuses maladies encore incurables. »<sup>485</sup>

Le discours de l'association, conformément à son choix de soutenir la recherche, vise donc avant tout à accompagner la tentative des investigateurs. La version du protocole qui a été développée semble parfaitement satisfaire l'AFM : elle est certes risquée, mais elle constitue une tentative pertinente des soigner et de faire avancer la recherche sur les pathologies géniques. L'hypothèse de « l'événement imprévisible » a résisté aux contre-enquêtes, tant scientifiques que médiatiques : elle constitue donc un « account » pertinent de ce qui s'est passé. L'association peut donc conclure que le rapport risque / bénéfique du protocole est toujours en faveur des patients, et que sa reprise est une bonne nouvelle qu'il convient de saluer.

---

<sup>485</sup> Association Française contre les Myopathies, (2004), Thérapie génique du déficit immunitaire DICS-X. Reprise de l'essai : l'espoir renaît pour les malades, Communiqué de presse, 9 juin 2004.

## 6.4 - Conclusion :

Ce qui caractérise tout d'abord l'espace au sein duquel se déploie l'essai DICS-X, c'est qu'il n'y a pas besoin qu'un phénomène se répète pour « obliger », pour être collecté et pris en compte par les acteurs. Depuis le « patient allemand » jusqu'aux évènements indésirables, une unique occurrence suffit. A l'opposé des essais cliniques « classiques », qui imposent la sommation des cas individuels et le recours à des statistiques venant fonder la validité des données, chaque cas compte dans le cadre de ce protocole. Une unique « thérapie génique naturelle », collectée et mise en forme par les équipes de Necker, a fait pencher le choix en faveur de la thérapie génique de DICS-X. Deux patients traités ont permis la publicisation de l'essai comme un succès, un précédent source d'espoir. Enfin, la survenue d'une leucémie a remis en cause la pertinence du protocole et plus largement, de nombreuses stratégies de thérapie génique recourant aux rétrovirus.

Chacun de ces évènements a non seulement obligé les acteurs participant du protocole à prendre position, mais a aussi contribué à modifier les contours du public intéressé à l'essai<sup>486</sup>. Agences de régulation des essais cliniques, média généralistes se sont tour à tour penchés sur les ressorts du protocole DICS-X. L'expérimentation a quitté le laboratoire de Necker pour se propager et toucher non seulement la communauté des scientifiques et des cliniciens intéressés aux thérapies géniques mais aussi un public beaucoup plus vaste que celui habituellement concerné par ces questions.

La médiatisation de l'essai, de ses résultats, de ses déboires constitue, pour les investigateurs qui ont mis en place ce protocole, une prolongation de l'expérience initiée sur le site de Necker. Ils sont à

---

<sup>486</sup> Sur la manière dont un évènement construit son public à travers sa mise en média, voir Barry A., (2001), *op. cit.*

amener à démontrer sur la scène publique, à l'aide de données hybrides – mêlant science, éthique et souci de transparence – la pertinence de leurs pratiques. Le laboratoire de thérapie génique, dont les essais cliniques avaient étendu les préoccupations au droit, aux modalités de la collaboration public – privé et à la mise en qualité, se trouve ici amené sur le front des médias, du public, de la société.

Les acteurs impliqués dans l'essai ILD-TK1 se caractérisent alors par un discours qui met en scène une expérimentation légitime et assumée. Cette argumentation se déploie dans un espace peu controversé : on ne repère sur la scène publique ni interprétations divergentes de l'essai et de son opportunité, ni prises de position critiques.

## Conclusion partie B

### *Quels espaces pour la pratique clinique des thérapies géniques ?*

J'ai tenté, au sein de cette seconde partie, d'explorer quelques-uns des principaux éléments caractéristiques de la pratique clinique des thérapies géniques. Pour cela, j'ai interrogé la manière dont se sont construits (en France notamment) les dispositifs qui rendent possible de procéder, sur l'homme, à des altérations du patrimoine génétique dans un objectif thérapeutique. En se fondant sur la description de trois espaces, des pratiques, des enjeux et des contraintes qui les caractérisent, j'ai montré comment se construit, autour de thérapies géniques, un agencement inédit, re-définissant quelques-uns des éléments caractéristiques de la clinique expérimentale.

A travers ces trois chapitres, on a en effet pu constater que les essais de thérapie génique se caractérisaient par une re-définition des termes et les enjeux de l'organisation d'un essai clinique. A l'essai clinique comme dispositif socio-technique permettant l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'un médicament<sup>487</sup>, se substitue ici une autre approche de la clinique. Cette dernière vise à démontrer la pertinence d'un agencement expérimental et thérapeutique plutôt que l'efficacité d'un produit thérapeutique à la définition et aux propriétés clairement stabilisées.

Ainsi, la clinique de thérapie génique repose sur des interactions accrues, des allers-retours incessants entre des pratiques et des modalités d'interrogation du vivant et du pathologique jusque-là cantonnés soit à l'univers de la recherche, soit à l'univers thérapeutique. Les essais de thérapie génique ne définissent les conditions de leur pertinence ni à l'aune des seules exigences de la thérapeutique, ni en fonction des seules problématiques issues du

---

<sup>487</sup> Marks H., (1999), *op. cit.*

laboratoire. Ils constituent un site spécifique d'interrogation du vivant, du pathologique, et du rôle des gènes dans le fonctionnement d'un organisme<sup>488</sup>.

Trois espaces ont été successivement analysés dans cette seconde partie pour rendre compte des particularités de ces essais. Tous trois permettent aux praticiens des thérapies géniques d'articuler la prolifération d'entités et l'hybridation des enjeux scientifiques et thérapeutiques qui avaient été décrites dans la première partie de ce travail. D'un point de vue méthodologique, il importait en effet de tenir les conclusions formulées dans les trois premiers chapitres de cette thèse, c'est-à-dire de prendre au sérieux la prolifération des entités et des problématiques qui caractérisent les recherches contemporaines en thérapie génique et donc d'aborder la pratique des essais cliniques comme autant de tentatives de saisie, de mise en forme de cette prolifération.

#### *OGM et médicament :*

Le premier de ces espaces est réglementaire et administratif, fondé sur des lois, des codes et des injonctions juridiques. Il participe de la transformation des entités expérimentales produites dans les laboratoires en médicament et en organismes génétiquement modifiés. Sans que le processus semble avoir réellement été matière à conflit, les chercheurs se sont trouvés, aux termes des lois votées non seulement en France, mais dans la majorité des pays développés, dessaisis des entités qu'ils avaient produites sur la paille des laboratoires : vecteurs et transgènes ne se définissent plus seulement comme des « produits expérimentaux », dont les modalités de mise à l'épreuve et d'usage se trouveraient soumises à leur seul bon vouloir.

---

<sup>488</sup> Sur la pratique de l'expérimentation clinique comme mode spécifique d'interrogation du vivant : Keating P. et Cambrosio A., (2002), "From Screening to Clinical Research: The Cure of Leukemia and the Early Development of the Cooperative Oncology Groups, 1955-1966." *Bulletin of the History of Medicine* 76(2002), 299-334.

Les protocoles se trouvent requalifiés par un arsenal de lois, de règlements et de codes qui les transforment, en les assimilant à deux types d'entités distinctes : tout d'abord des médicaments, c'est-à-dire de produits thérapeutiques soumis à un régime de production, d'évaluation et de test tout à fait précis, à une « technologie biomédicale douce », pour reprendre le terme d'Ilana Löwy<sup>489</sup>, qui répond à l'appellation d'essai clinique. Plus question de laisser faire les seuls chercheurs : l'évaluation clinique des produits de thérapie génique (ainsi que la législation française finira, en 1996, par les désigner) est désormais soumise à autorisation, à évaluation par des comités d'éthique et des commissions multiples.

Ensuite, en ce que leur production repose sur un transfert de gènes, ces PTG sont considérés comme autant d'organismes génétiquement modifiés, et devront, de ce fait, répondre, à l'ensemble des exigences qui (au titre de la réglementation européenne notamment), encadrent la production, la dissémination et l'usage de tels organismes. Traçabilité et confinement des produits utilisés dans l'ensemble des essais seront ainsi requis, obligeant les investigateurs à procéder aux essais dans des « espaces d'expérimentation clinique » soigneusement définis, et soumis à un important travail de description et de mise en écriture.

*Le laboratoire étendu :*

Le cinquième chapitre de cette thèse a permis de constater que la mise en place d'un essai participe d'une forme « d'extension du laboratoire », seule à même de faire tenir ensemble toutes les contraintes autorisant la mise en œuvre des essais. Il ne s'agit pas tant ici de concevoir le passage de la pailasse à la clinique en termes d'application d'une recherche fondamentale, que de se pencher sur la manière dont le laboratoire de thérapie génique s'étend, c'est-à-dire sur le fait que les investigateurs sont amenés à stabiliser entités et

---

<sup>489</sup> Löwy, I. (1994). "Experimental Systems and Clinical Practices : Tumor Immunology and Cancer Immunotherapy, 1895-1980." Journal of the History of Biology 27(3): 403-435.

ressources multiples (locaux adaptés, produits biologiques certifiés, construction négociée de la pertinence clinique de l'essai...). On a bien ici affaire à une forme d'« ingénierie hétérogène »<sup>490</sup>, c'est-à-dire à la construction simultanée d'une pratique et d'un réseau d'alliances<sup>491</sup> (par alliés, j'entends ici aussi bien acteurs humains que non-humains, c'est-à-dire, pour reprendre un terme inspiré de la sémiotique, l'ensemble des actants<sup>492</sup> enrôlés en vue de la concrétisation<sup>493</sup> d'une innovation) constitutif de sa mise en œuvre. La mise en œuvre d'une telle ingénierie participe d'une redéfinition du laboratoire : de nombreuses contraintes supplémentaires doivent être prises en compte pour continuer l'expérimentation jusque dans la clinique, amenant les investigateurs à déployer compétences techniques, juridiques et administratives.

*Quand l'essai fait événement :*

Enfin, le sixième chapitre de cette thèse a conduit à analyser, à travers l'exemple de l'essai DICS-X, quelques-unes des caractéristiques de l'espace au sein duquel se déploie un essai qui « fait événement ». En suivant la genèse de ce protocole, puis la mise en société de ses résultats et des « événements indésirables » qui ont marqué son déroulement, l'analyse a permis de souligner différents points. Tout d'abord, le soutien accordé à un tel essai constitue une forme de « mise en risque » pour l'ensemble des acteurs impliqués. L'essai est susceptible d'être le noyau d'une alliance, mais aussi de mettre à l'épreuve le collectif constitué autour de lui, et d'en redessiner les

---

<sup>490</sup> Sur ce terme, cf. Law J. (1987), « Technology and Heterogeneous Engineering: The Case of Portuguese Expansion. » in W. Bijker, T. Hughes, and T. Pinch, eds., The Social Construction of Technological Systems, 111-134. Cambridge, MA: MIT Press.

<sup>491</sup> Callon M., (1986), " Éléments pour une sociologie de la traduction. La domestication des coquilles Saint-Jacques et des marins-pêcheurs dans la baie de Saint-Brieuc ", L'année sociologique, n°36, pp. 169-208.

<sup>492</sup> Latour B., (1991), Nous n'avons jamais été modernes. Paris, La Découverte.

<sup>493</sup> Simondon G., (1989 réed.), Du mode d'existence des objets techniques, Paris: Aubier.

contours. La « collecte » d'un événement unique est susceptible de radicalement changer sa physionomie, et de le propulser sur le devant de la scène médiatique.

L'affaire que déclenche alors l'essai est d'un format tout-à-fait particulier. L'information est gérée de façon transparente, presque en temps réel par les investigateurs et les institutions concernées. Ces acteurs développent un discours comparable, qui met simultanément en scène la qualité du protocole proposé par l'équipe de Necker et le fait que toute expérimentation médicale comporte une part d'imprévisible. La légitimité du protocole, sa dimension éthique ne sont à aucun moment contestées : aucune voix dissidente ne s'élève de façon notable.

## **Conclusion générale**

## Conclusion générale :

Arrivé au terme de cette thèse, il me faut en reprendre brièvement les principaux éléments problématiques, avant de présenter les résultats obtenus et de suggérer quelques pistes de recherche.

Le propos développé dans ce travail trouve son origine dans un double constat. Tout d'abord le fait que les essais de thérapie génique diffèrent de formes d'essais plus classiques. C'est l'argument développé dans le chapitre 1 : ces essais soumettent à expérimentation des entités et des phénomènes hétérogènes : des gènes, des systèmes de transfert de gènes, des enchaînements de phénomènes biologiques et des thérapeutiques. Les types de résultats produits sont donc locaux : ils diffèrent selon le protocole considéré. Ce qui fait sens, donne matière à évaluation est susceptible de varier d'un essai à l'autre. A l'opposé des essais cliniques classiques, la sécurité et l'efficacité d'un procédé thérapeutique ne sont donc pas systématiquement les objets que questionnent les protocoles de thérapie génique<sup>494</sup> : ils constituent plutôt des modes à part entière d'investigation du vivant, du pathologique et de l'action des gènes<sup>495</sup>. Il apparaît donc difficile de distinguer étapes pré-cliniques et cliniques de l'expérimentation en thérapie génique sur la base des interrogations qu'elles formulent. C'est donc un mode spécifique d'articulation entre laboratoire et clinique que cette thèse se donne pour objet.

---

<sup>494</sup> Ce qui justifie le recours limité aux dispositifs (placebo, double aveugle) censés « objectiver » la qualité d'une thérapeutique. A titre de comparaison, les molécules thérapeutiques contre le SIDA ont été testées dans le cadre d'essais randomisés et multicentriques dès 1986 (voir Barbot J., Dodier N., Rosman S., (1998), *op. cit.*), alors que le recours à une telle procédure demeure encore marginale pour les thérapies géniques près de 15 ans après leur introduction en clinique.

<sup>495</sup> Sur l'essai clinique en tant que mode d'interrogation du vivant, voir notamment Cambrosio A., Keating P., (2002), *op. cit.*

Ensuite, l'essai clinique apparaît comme un descripteur adéquat pour rendre compte de et soumettre à l'analyse le type spécifique d'activité scientifique qui se déroule dans le laboratoire de thérapie génique. C'est en effet la perspective de ces essais qui permet de faire tenir ensemble, d'articuler les disciplines, les savoirs et les enjeux expérimentaux qui sont représentés au sein du laboratoire. C'est autour de l'essai que sont amenés à collaborer vectorologues, immunologues, généticiens et cliniciens : le protocole relève de la prise en compte simultanée d'éléments relevant habituellement de régimes scientifiques et expérimentaux distincts (modalités de l'expression d'un gène, dimensions biomoléculaires d'une pathologie, marqueurs de l'état clinique d'un patient). La capacité à envisager simultanément ces différents aspects apparaît constitutive du laboratoire de thérapie génique : les protocoles à l'œuvre imposent la mobilisation conjointe et articulée de compétences et de techniques variées, relevant de spécialités différentes.

Afin d'étayer et de développer ces deux constats, cette thèse a procédé sur la base d'une démarche ethnographique. Partant du lieu même où sont préparées et négociées les entités qui participent de la réalisation d'un essai de thérapie génique, j'ai suivi et déployé les ramifications de ce dernier<sup>496</sup>. C'est un travail de sociologie de sciences que j'ai mis en œuvre, même si la spécificité des essais de thérapie génique m'a amené à quitter le laboratoire au sens strict du

---

<sup>496</sup> Les terrains et les données que j'ai mobilisé dans cette optique ne m'ont pas permis d'analyser de façon systématique certaines de ces ramifications. Ainsi la dimension économique des essais de thérapie génique n'a été abordée que de façon très située. Il aurait certainement été intéressant d'interroger plus avant la coopération entre secteurs publics et privés qui fonde la plupart des essais, ainsi que les formes de division du travail dont elle participe. De manière comparable, les données m'ont manqué pour analyser de façon approfondie les formes de l'intéressement des associations de patients aux essais de thérapie génique. L'exemple de l'AFM est brièvement mobilisé dans cette thèse, mais la manière dont les collectifs de patients envisagent et soutiennent ce type de recherches constitue un objet de recherche à part entière, difficile à traiter de façon adéquate au sein d'un travail qui ne porte pas précisément sur ce thème.

terme pour me pencher sur les modalités de son « extension ». Le suivi de la préparation d'un essai clinique m'a ainsi conduit à analyser la mise en place de différents espaces qui permettent l'articulation des contraintes qui pèsent sur l'expérimentation clinique en thérapie génique.

Le point sociologique que cette investigation a permis de montrer est le suivant : les essais de thérapie génique constituent, à la différence des essais cliniques classiques, une forme de prolongation de l'expérimentation menée en laboratoire. Phases pré-cliniques et cliniques des thérapies géniques ne se différencient pas tant du fait du type de questionnement qu'elles soulèvent qu'à travers les caractéristiques des espaces expérimentaux au sein desquels elles se déroulent. Là où les essais classiques font se succéder une étape expérimentale durant laquelle une entité est caractérisée, et une étape clinique qui vise à évaluer la sécurité et l'efficacité thérapeutique de cette entité, les essais de thérapie génique organisent, dans le prolongement des travaux de laboratoire, l'expérimentation sur l'homme de stratégies thérapeutiques complexes, fondées sur la mobilisation simultanée de nombreuses entités. Cette expérimentation vise tant à caractériser ces entités et leurs interactions qu'à produire un effet thérapeutique. Elle prend place dans un espace tout à fait particulier - au carrefour de la réglementation sur les essais cliniques et de celle sur les OGM - qui se caractérise notamment par l'attention portée aux « évènements ».

La première partie de cette thèse a permis de montrer comment s'organise, dans le laboratoire, la mise au point des stratégies thérapeutiques au fondement des thérapies géniques. Callon, Barthe et Lascoumes ont décrit comme le passage du « macrocosme » au « microcosme » comme le préalable incontournable à tout travail de laboratoire, évoquant :

« le mouvement qui part du grand monde pour arriver au laboratoire, et qui substitue à une réalité complexe et énigmatique, une réalité plus simple, manipulable, mais qui demeure néanmoins représentative. »<sup>497</sup>

La « réalité plus simple » que recrée dans le laboratoire les praticiens des thérapies géniques ne consiste pas en un recentrement des préoccupations sur les seules données génétiques de la situation pathologique étudiée. Bien au contraire, les systèmes expérimentaux développés dans le laboratoire doivent permettre de tenir ensemble le gène, les modalités de son transfert et de son expression, la manière dont cette expression va interagir avec les phénomènes constitutifs de la pathologie et enfin précipiter une éventuelle guérison. Génétique, immunologie, biologie expérimentale et préoccupations cliniques s'entremêlent donc pour donner forme à une stratégie thérapeutique qui doit composer avec la prolifération des entités qui caractérise le vivant.

Deux types de pratiques permettent d'organiser cette prolifération, et de la rendre « manipulable » dans le laboratoire. La première est le recours à des marqueurs, c'est-à-dire de savants dispositifs de mesure et d'inscription qui permettent de lier entités et phénomènes, et de qualifier, selon plusieurs points de vue, la différence créée par l'introduction d'un nouveau gène dans certaines cellules d'un organisme. Ces marqueurs permettent notamment de mettre en relation les différents « niveaux » auxquels se joue un protocole de thérapie génique : moléculaires et génétiques, cellulaires, cliniques et pathologiques.

Ensuite l'organisation de la prolifération du vivant passe par le recours à des « modèles », et plus particulièrement des modèles animaux. Modélisation ne rime pas ici avec réductionnisme : il ne s'agit pas de purifier les éléments constitutifs d'un protocole de thérapie ni de trouver « la » souris qui reproduira à l'identique le

---

<sup>497</sup> Callon M., Lascoumes P. & Barthe Y., (2001), *op. cit.*

comportement d'un organisme humain face à la maladie et au protocole. Au contraire, les chercheurs ont à composer avec la prolifération du vivant, en ce qu'elle est à la fois indispensable – un gène n'agit pas seul, mais du fait d'un complexe processus biologique qui mobilise de multiples entités – et incontournable – les malades qu'il va s'agir de soigner ont un organisme qui va agir, se défendre, et « reprendre à son compte » les différences créées par le protocole. Le travail de modélisation consiste donc en la mise en œuvre, grâce à des animaux « formatés » dans cet objectif, de multiples systèmes expérimentaux qui vont permettre, petit à petit, expérience après expérience, d'isoler les principaux phénomènes à l'œuvre dans une stratégie thérapeutique. Ce qui fonde la qualité de chacun de ces systèmes, c'est leur capacité à ré-interroger les expériences passées, et à en suggérer de nouvelles<sup>498</sup>. La question de la modélisation et de la représentativité ne se résout pas dans une « formule », dans un enchaînement purifié et limité d'évènements, mais dans la mise en relation de nombreuses expériences qui, seule, permet de dresser une image réaliste de ce qui se passe au cours d'un protocole de thérapie génique.

Le recours aux marqueurs et aux modèles animaux n'est en rien spécifique des thérapies géniques, mais l'analyse que j'ai développé a permis de souligner quelques-unes des spécificités de leur emploi dans le cadre de ces recherches. Marqueurs et modèles se caractérisent, dans ce cadre, par leur irréductibilité : à aucun moment l'incertitude ne peut être complètement levée sur ce qu'ils font. Un marqueur peut, comme dans le cas de la GFP, s'avérer « actif » et interférer avec les données d'une expérience. Un modèle animal ne mime pas une pathologie humaine, mais est susceptible de fournir un argument précis dans le cadre d'une démonstration. Il faut ainsi souligner la localité de ces marqueurs et de ces modèles : ils ne sont pas significatifs en tant que tels, mais à travers leur mise en relation et

---

<sup>498</sup> Rheinberger H.J., (1997), *op. cit.*

leur capacité à mettre en scène de nouvelles entités qui vont obliger et rendre possible la continuation de l'expérimentation. A la prolifération des entités qui caractérise le travail de recherche en thérapie génique répond donc la multiplication des marqueurs, des modèles et la succession articulée des expériences.

A ces pratiques de laboratoire répond, comme l'a montré la seconde partie de cette thèse, une approche particulière de la clinique. Si un médicament au sens le plus courant du terme (une molécule par exemple) peut facilement être détachée des dispositifs ayant permis sa production, il n'en va pas de même des stratégies thérapeutiques développées par les chercheurs en thérapie génique. Aussi les essais de thérapie génique ne participent-ils pas tant d'une tentative d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'une thérapeutique aux formes stabilisées que de la mise en œuvre d'une nouvelle expérience : une expérience supplémentaire, menée sur l'homme et qui doit, de ce fait, intégrer des contraintes supplémentaires.

Cette nouvelle expérience rencontre en effet dans un premier temps les règles et les lois qui encadrent la pratique clinique des thérapies géniques. Ce que j'ai appelé la saisie par le droit des thérapies géniques a consisté en un phénomène de co-construction d'un ensemble réglementaire et législatif et de la pratique qu'il encadre. La double-qualification (médicament et OGM) qui pèse sur les Produits de Thérapie Génique et formate les modalités de leur utilisation chez l'homme, a précipité la naissance d'un régime d'autorisation des essais qui repose sur trois critères : le confinement, la certification, et la pertinence clinique. A la prolifération des entités, à la multiplication des enjeux qui caractérisent la pratique des thérapies géniques répondent donc trois préoccupations : cloisonner les lieux où se déroule l'expérimentation clinique vis-à-vis du reste de la société<sup>499</sup>,

---

<sup>499</sup> On peut ici être frappé par le parallèle qui existe entre le « confinement physique » de l'essai – les OGM utilisés doivent être empêchés d'entrer en contact avec des sites ou des personnes qui ne participent pas de l'expérience – et son confinement biologique, c'est à

mettre en écriture et soumettre à contrôle non seulement la procédure qui préside au déroulement de l'essai, mais aussi l'ensemble des entités mobilisées, et, enfin, garantir au patient inclus un ratio risque / bénéfice favorable.

Pour répondre à ces exigences, les chercheurs sont amenés à renégocier les frontières du laboratoire lorsqu'ils mettent en œuvre un essai clinique. Les produits et les stratégies qu'ils expérimentent et manipulent ne peuvent être facilement détachés des sites, des techniques et des compétences ayant permis leur mise au point. Ce n'est donc pas un produit à tester qui sort du laboratoire, mais bel et bien le laboratoire qui s'étend à la problématique clinique à travers différents types d'équipements et d'alliances. Il appartient ainsi aux chercheurs de composer leur essai en prenant en compte de nombreux éléments supplémentaires : le droit, l'éthique, les préoccupations cliniques mais aussi les collaborations public-privé, parfois les médias. Le fait d'étendre l'expérimentation à l'homme multiplie les contraintes à articuler : un espace expérimental spécifique se dessine.

Ainsi, par exemple, la procédure « essai clinique » en tant que dispositif méthodologique est ré-interprétée par les praticiens des thérapies géniques. Elle ne fixe pas dans le cadre des essais menés par ces derniers une norme, une bonne manière de procéder à la production de données scientifiques. Elle participe plutôt d'un contrôle procédural (à travers la mise en écriture notamment, la certification) et éthique des pratiques. Dans ce régime, le recours au placebo, au double-aveugle et à la statistique est des plus rares : ce

---

dire notamment le souci de ne pas modifier les cellules germinales des patients. Ici, c'est la descendance du patient qui doit être mise à l'abri des effets des cellules génétiquement modifiées. Dans ces deux cas, l'essai de thérapie génique consiste en une expérience qui doit être réalisée sur un unique individu. La situation n'est pas sans rappeler les controverses autour des essais d'OGM en champs ouverts : force est de constater que les gènes modifiés n'ont pas liberté de circuler.

n'est pas la sommation et la comparaison des cas individuels qui vient fonder la scientificité, la qualité d'une recherche.

C'est plutôt l'attention portée aux évènements qui est caractéristique de cet espace expérimental : chaque cas est en effet susceptible d'importer. Deux patients soignés ont suffi à l'équipe de Necker pour publier son premier article. Un unique patient atteint de leucémie a suffi à déstabiliser le collectif constitué autour de l'essai, à le mettre à l'épreuve et à susciter une affaire. La collecte et la mise en scène de ces évènements ne nécessitent pas que le phénomène considéré ne se reproduise : un cas unique peut faire irruption dans les médias et sur la scène publique pour y être discuté, évalué, considéré. Les données qui le concernent prennent alors une dimension hybride : à la fois scientifiques, médicales, éthiques, et médiatiques.

L'extension du laboratoire de thérapie génique à la clinique a ainsi conduit à la création d'un nouvel espace expérimental pourvu de caractéristiques spécifiées. La transition ne s'est donc pas faite du laboratoire vers la « société » en tant qu'entité plus vaste et peu spécifiée. C'est à une succession d'espaces et de moments expérimentaux que l'on a affaire lorsque l'on interroge la pratique des thérapies géniques, l'essai clinique constituant l'un de ces espaces. La principale caractéristique de cet espace clinique est sa capacité à collecter et à réagir à des évènements. Ses contours, les agencements qui le caractérisent font partie de l'expérience, en ce qu'ils sont susceptibles d'être mis à l'épreuve par la récalcitrance du vivant.

Ainsi, la manière dont les thérapies géniques recourent aux gènes et les mobilisent participe non pas d'une réduction de la pratique biomédicale aux seules dimensions génétiques des phénomènes pathologiques, mais d'une multiplication des sites de l'expérimentation sur les gènes. Une telle conclusion suggère différents prolongements que je souhaite évoquer brièvement ici.

Le premier concerne la catégorie « thérapies géniques ». Ce travail m'a amené à souligner à plusieurs reprises l'hétérogénéité des enjeux que soulèvent les recherches en la matière. Entre une définition minimale des thérapies géniques – comme thérapeutiques recourant au transfert de gènes – et une attention portée aux détails et à la multiplicité des pratiques, il semble difficile de fournir une caractérisation « intermédiaire » de cet espace de recherche. Derrière l'hétérogénéité, semblent néanmoins se profiler des formes d'alignement et de stabilisation des pratiques.

La principale passe par la législation qui encadre les essais, et le relatif consensus qui l'entoure. Partout, les thérapies géniques germinales semblent avoir été balayées du champ des recherches. Les essais sont systématiquement soumis à des impératifs éthiques. Et la fabrication des produits de thérapie génique est soumise, dans la quasi-totalité des pays où se déroulent des essais, à des contrôles-qualité. Les acteurs eux-mêmes se sont penchés sur l'état comparé des législations nationales<sup>500</sup> : force est de constater que, dans leurs grands lignes, les différentes législations ne diffèrent que peu. Un vrai consensus semble ainsi régner au niveau international sur la nature des pratiques légitimes en matière de thérapie génique clinique. L'inscription dans le droit semble donc constituer un élément-clé dans la définition de ce en quoi consiste aujourd'hui la pratique des thérapies géniques. De manière plus large, c'est certainement dans les caractéristiques des espaces expérimentaux en thérapie génique qu'une forme de stabilisation est à chercher : la pratique clinique du transfert de gènes se déploie dans des cadres particuliers, formatés notamment par le droit. La recension exhaustive et la catégorisation de ces cadres, de ces espaces constitueraient un terrain intéressant pour un travail en sciences sociales.

---

<sup>500</sup> Voir le volumineux article publié dans Human Gene Therapy à ce propos : Cohen-Hagenauer O. et al., (2002), "Opinion Paper on the Current Status of the Regulation of Gene Therapy in Europe", Human Gene Therapy, 13: 2085-2110, Novembre.

Le second point concerne le régime expérimental dont participent les essais de thérapie génique. La sensibilité aux événements, l'absence de recours aux dispositifs méthodologiques de l'essai « golden standard » pointent vers une forme particulière de clinique. Mais qu'en est-il précisément dans ce régime de la validation des connaissances et des données issues de ces essais ? Qu'en est-il de la production de la preuve dans cette clinique à la fois indissociable du laboratoire et attachée à chaque patient, à chaque cas singulier ?

Des notions telles que celles qu'efficacité d'une thérapeutique, de validité, de significativité des données fondent généralement l'évaluation des résultats d'un essai clinique. Est-ce aussi le cas pour les essais de thérapie génique ou faut-il recourir à d'autres indicateurs, plus en prise avec les spécificités de ces protocoles ? Ici, un travail comparatif serait certainement intéressant : il faudrait non seulement comparer entre eux différents essais de thérapie génique, mais aussi mettre en scène de façon détaillée la production de la preuve dans le cadre d'autres formes d'essais, par exemple ceux menés sur le SIDA, ou sur des patients en phase terminale. Un prolongement de l'analyse développée dans cette thèse bénéficierait certainement d'une telle comparaison, qui permettrait de mettre en scène de façon approfondie le régime expérimental qui préside à la pratique clinique des thérapies géniques.

# Bibliographie

## Ouvrages et articles de sciences sociales :

Abraham J., Lewis G., (2000), *Regulating medicines in Europe: competition, expertise and public health*, London and New York, Routledge.

Abraham J., Sheppard J., (1999), "Complacent and conflicting Scientific Expertise in British and American Drug Regulation : Clinical Risk of Triazolam" *Social Studies of Science* 29(6): 803-843.

Abraham J., Reed T., (2002), "Progress, Innovation and regulatory Science in Drug Development : the Politics of International Standard-Setting." *Social Studies of Science* 32(3): 337-369.

Akrich M., Callon M., Latour B., (1988), "A quoi tient le succès des innovations ? 1° : L'art de l'intéressement. 2 : Le choix des porte-parole ", *Gérer et comprendre, Annales des Mines* , n°11.

Akrich M., (1987), "Comment décrire les objets techniques ?" *Techniques et culture*, (9): 49-64.

Ameisen J. C., (2003), *La sculpture du vivant : le suicide cellulaire ou la mort créatrice*, Paris, Seuil.

Amiel P., (2002), "Enquête sur les pratiques d'information et recueil du consentement dans la recherche biomédicale : consentir, mais à quoi ?", *Revue française des affaires sociales* 3 : 219-234.

Atlan H., (1999), *La fin du "tout génétique" ?*, Paris, Editions INRA.

Atlan H., (1995), "Biological Medecine and the Survival of the Person", Science in Context 8(1) : 265-277.

Barbot J., Dodier N., Rosman S., (1998), Les espaces de mobilisation autour des essais thérapeutiques et de la mise à disposition de nouveaux traitements : le cas de l'épidémie VIH, Paris, CERMES – ANRS, 596.

Barthe Y., (2000), La mise en politique des déchets nucléaires. L'action publique aux prises avec les irréversibilités techniques, Thèse de doctorat, Ecole des Mines de Paris.

Baszanger I., (2000), "Entre traitement de la dernière chance et palliatif pur : les frontières invisibles des innovations thérapeutiques", Sciences sociales et santé, 18(2): 67-93.

Baud J. P., (1993), L'affaire de la main volée : une histoire juridique du corps, Paris, Editions du Seuil.

Berg M., (1998), "Order(s) and disorder(s): of protocols and medical practices", in: Berg, M., Mol, A. (Eds.) Differences in Medicine. Unraveling Practices, Techniques and Bodies, Durham; Duke University Press: 226-246.

Bessy C., Chateauraynaud F., (1995), Experts et faussaires. Pour une sociologie de la perception, Paris, A.M. Métailié.

Boltanski L., (1990), L'amour et la justice comme compétence, Paris, Métailié.

Boltanski L., Chiapello E., (1999), Le nouvel esprit du capitalisme, Paris, Gallimard.

Boltanski L., Darré Y., Schiltz M.A., (1984), "La dénonciation", Actes de la recherche en sciences sociales, n°51, mars 1984

Boltanski L., Thévenot L., (1991), De la justification. Les économies de la grandeur, Paris, Gallimard).

Boullier D., (1995), "Du patient à l'image radiologique : une sociologie des transformations", Techniques et culture, 25-26 : 19-34.

Bourdieu P., (1979), La distinction. Critique sociale du jugement, Paris, Ed. de Minuit.

Bourdieu P., (1992), Réponses (Pour une anthropologie réflexive), Paris, Seuil.

Bourret P., Stemerding D., Koch L., (1998), "L'oncogénétique : une activité nouvelle entre recherche et médecine », Bulletin du Cancer, 85, 3 : 239-242.

Brown N., (2000), "Organising/Disorganising the Breakthrough Motif : Dolly the Cloned Ewe Meets Astrid the Hybrid Pig", in Brown N., Rappert B., Webster A. (eds), Contested Futures : A Sociology of Prospective Science and Technology, Aldershot, Ashgate.

Brown N., Michael M., (2003), "A Sociology of Expectations : Retrospecting Prospects and Prospecting Retrospects", Technology Analysis and Strategic Management, 15 (1), 3-18.

Brown N., (1999), "Xenotransplantation : Normalizing Disgust", Science as Culture, 8(3): 327-355.

Callon M., (1986), "Éléments pour une sociologie de la traduction. La domestication des coquilles Saint-Jacques et des marins-pêcheurs dans la baie de Saint-Brieuc", L'année sociologique, n°36 : 169-208.

Callon M. (2001), « Writing and (Re)writing Devices as Tools for Managing Complexity », in Law J., Mol A. (Eds.), Complexities in Science, Technology and Medicine, Durham, Duke University Press.

Callon M., (1999), "La sociologie peut-elle enrichir l'analyse économique des externalités ? Essai sur la notion de cadrage-débordement", in Foray D. et Mairesse J., ed., Innovations et performances, Paris, Editions de l'EHESS.

Callon M., (2001), "Les méthodes d'analyse des grands nombres peuvent-elles contribuer à l'enrichissement de la sociologie du travail ?", Sociologie du travail : quarante ans après, Editions scientifiques et médicales, Elsevier.

Callon M., Lascoumes P., Barthe Y., (2001), Agir dans un monde incertain. Essai sur la démocratie technique, Paris, Seuil.

Callon M., (2001), "Writing and (Re)writing Devices as Tools for Managing Complexity", in Law J., Mol A. (Eds.), Complexities in Science, Technology and Medicine, Durham, Duke University Press.

Cambrosio A., Keating A.P., Mogoutov A., (2004), "Mapping collaborative work and innovation in biomedicine: a computer assisted analysis of antibody reagent workshops", Social Studies of Science, 34 (à venir)

Cambrosio A., Keating P. (1995), Exquisite Specificity, The Monoclonal Antibody Revolution, Oxford : Oxford University Press.

Cambrosio A., Keating P., (2002), "From Screening to Clinical Research : The Cure of Leukemia and the Early Development of the Cooperative Oncology Groups, 1955–1966", Bull. Hist. Med., 76: 299–334.

Cambrosio A., Keating P., (2003), *Biomedical Platforms: Realigning the Normal and the Pathological in Late Twentieth-century Medicine*, Cambridge, MIT Press.

Canguilhem G., (1994), Le normal et le pathologique, Paris, Presses Universitaires de France.

Cardon D., Heurtin J.P., Martin O., Pharabod A.S., Rozier S, (1999), "Les formats de la générosité : trois explorations du Téléthon", Réseaux, vol. 17, n° 9, 15-105.

Carricaburu D., (1999), "Innovation thérapeutique et acceptabilité du risque iatrogène : l'introduction des produits antihémophiliques concentrés dans les années soixante-dix", Sciences sociales et santé, 17(4): 75-97.

Cassier M., Gaudillière J. P., (1998), "Droit et appropriation dans le domaine des biotechnologies : quelques remarques sur l'évolution des pratiques", Réseaux, 88-89.

Cassier M., Gaudillière J. P., (2000). "Recherche, médecine et marché : la génétique du cancer du sein." Sciences sociales et santé, 18(4): 29-49.

Clark W. R., (1997), *The New Healers : the Promise and Problems of Molecular Medicine in the Twenty-First Century*, Oxford, Oxford University Press.

Collins H. M., (1999), "The TEA Set: Tacit Knowledge and Scientific Networks", Science Studies Reader, New York: Routledge.

Collins H., (2004), « Interactional expertise as a third form of knowledge », Phenomenology and the Cognitives Sciences, vol. 3, p. 125-143.

Conrad P., (1999), "A Miracle of Genes." Sociology of Health and Illness 21(2): 228-241.

Conrad P., Gabe J., (1999), "Sociological Perspectives on the new Genetics : an Overview." Sociology of health and Illness, 21(5): 505-516.

Cox, S., McKellin W., (1999). ""There's this thing in our family" : Predictive Testing and the Construction of Risk for Huntington Disease." Sociology of Health and Illness, 21(5): 622-646.

Dalgarrondo S., (2000), "Une recherche négociée : la recherche thérapeutique VIH en France." Sociologie du travail, 42 : 159-183.

Dawkins R., (1982), The Extended Phenotype: The long reach of the gene, Oxford University Press, Oxford.

Dawkins R., (1996), Le gène égoïste, Paris, Odile Jacob.

Deleuze G., (1988), Le pli. Leibniz et le baroque, Editions de Minuit.

Deleuze G., Guattari F., (1980), Mille plateaux, Paris, Minuit.

Dodier N., (2003), Leçons politiques de l'épidémie de sida, Paris, Editions de l'EHESS.

Dodier N., Barbot J., (2000), "Le temps des tensions épistémiques : le développement des essais thérapeutiques dans le cadre du sida (1982-1996)", Revue française de sociologie, XLI(1) : 79-118.

Dratwa J., (2003), Taking risks with the precautionary principle, Thèse de doctorat, Ecole des Mines de Paris

Ehrenberg A., (2000), La fatigue d'être soi, Paris, Odile Jacob.

Epstein S., (2001), La grande révolte des malades, Paris, Les empêcheurs de penser en rond.

Fagot-Largeault A., (2000), "Les pratiques réglementaires de la recherche clinique : bilan de la loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales", Médecine/Sciences, 16 : 1198-202.

Fontanier C., Mannoni-Chaine G., *et al.* (1997). "De la greffe de moelle à la thérapie cellulaire : les trajectoires incertaines de la coopération médecine/industrie." Sciences sociales et santé, 15(2).

Foucault M., (2003 réed.), Naissance de la clinique, Paris, Presses Universitaires de France.

Freimuth V., Quinn S.C. *et al.*, (2001), "African Americans Views on Research and the Tuskegee Syphilis Study", Social Science and Medicine, (52): 797-808.

Friedmann T., (1994), Gene Therapy : Facts and Fiction in Biology's New Approaches to Disease, New York, Cold Spring Harbor Laboratory.

Fujimura J. H., (1988), "The Molecular Biological Bandwagon in Cancer Research : Where Social Worlds Meet", Social Problems, 35(3) : 261-283.

Fujimura J., (1996), Crafting Science: A Sociohistory of the Quest for the Genetics of Cancer, Harvard University Press.

Galison P., (1997), "Trading Zone: Coordinating Action and Belief", in Biagioli P., ed., The Science Studies Reader, London and New York, Routledge : 137-160.

Garraud P., (1990), "Politiques nationales : élaboration de l'agenda." L'Année Sociologique Vol. 40:17-41.

Gaudillière J.-P., (1998), *The Molecularization of the Cancer Etiology in the Postwar United States : Instruments, Politics and Management. Molecularizing Biology and Medicine : New Practices and Alliances, 1910's - 1970's*, Amsterdam, Harwood Academic Publishers : 139-170.

Gaudillière J. P., (2001), "Making Heredity in Mice and Men : the Production and Uses of Animal Models in Postwar Human Genetics", in Gaudillière J.P., Löwy I. (ed.), Heredity and Infection: The History of Disease Transmission, (Studies in the History of Science, Technology and Medicine, number 14), New York: Routledge.

Gaudillière J.P., (2002), Inventer la biomédecine. La France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965), Paris : La Découverte.

Gottweis H., (1998), *Governing molecules: the discursive politics of genetic engineering in Europe and the United States*, Cambridge MA: MIT Press.

Habermas J., (2003). *L'avenir de la nature humaine. vers un eugénisme libéral ?*, Paris : Gallimard.

Haraway D.J. (1997) , *Modest Witness @ Second Millennium. FemaleMan©\_Meets\_OncoMouse<sup>a</sup>: Feminism and Technoscience*, New York and London: Routledge

Hermitte M.A., (1996), Le Sang et le Droit. Essai sur la transfusion sanguine, Paris, Seuil.

Hirschauer S., (1991), "The Manufacture of Bodies in Surgery." Social Studies of Science, 21: 279-319.

Hutchins E., (1995), Cognition in the Wild, Boston : MIT Press.

Isambert F. A., (1987), "L'expérimentation sur l'homme comme pratique et comme représentation", Actes de la recherche en sciences sociales, Vol. 68 : 15.

Jacob F., (1981), Le jeu des possibles, Fayard, Paris.

Jones J.H., (1993), Bad Blood: The Tuskegee Syphilis Experiment, New York, Free Press.

Keller E. F., (2000), The Century of the Gene, Cambridge, Harvard University Press.

Keller E. F., (1999), Le rôle des métaphores dans les progrès de la biologie. Paris, Institut Synthélabo.

Latour B., (1991). Nous n'avons jamais été modernes. Paris : La Découverte.

Latour, B., (1995 réed.), La Science en action - Introduction à la sociologie des sciences, Paris, Gallimard.

Latour B., (1999), "Morale et technique : la fin des moyens", Réseaux, numéro spécial anniversaire, numéro 100, pp.39-58.

Latour B., (2001), "Gabriel Tarde and the End of the Social", in Patrick Joyce (ed.), The Social in Question. New Bearings in History and the Social Sciences, London, Routledge : 117-132.

Latour B., (2001 rééd.), Les Microbes : guerre et paix, suivi de Irréductions, Paris, La Découverte.

Latour B., (2001), L'espoir de Pandore. Pour une version réaliste de l'activité scientifique (traduit par Didier Gille), La Découverte, Paris.

Latour B., (à paraître en 2005), Reassembling the Social : an Introduction to Actor-Network-Theory (ANT), Oxford University Press.

Law J., (1987), "Technology and Heterogeneous Engineering: The Case of Portuguese Expansion" *in* Bijker W., Hughes T., Pinch T. (eds.), The Social Construction of Technological Systems, Cambridge, MIT Press : 111-134.

Law J. (2001), « Ordering and Obduracy », article publié par le Center for Science Studies de l'université de Lancaster, disponible à l'adresse suivante : <http://www.comp.lancs.ac.uk/sociology/soc068jl.html>

Law J., (1994), Organizing Modernity, Oxford : Blackwell.

Lechopier N., (2002), La distinction soin / recherche dans la genèse de la loi Huriet, Mémoire de D.E.A. d'Histoire et de Philosophie des Sciences, Université Paris-I Panthéon-Sorbonne.

Lewontin R., (2000), The Triple Helix, Harvard University Press.

Lewontin R., (1993), "Le rêve du génome humain", Ecologie politique, Hiver 1993(5): 125-152.

Licoppe C., (1996), La formation de la pratique scientifique, Paris, La Découverte.

Livingston E., (1999), "Cultures of Proving", Social Studies of Science, 29(6): 867-888.

Löwy I., (1994), "Experimental Systems and Clinical Practices : Tumor Immunology and Cancer Immunotherapy, 1895-1980." Journal of the History of Biology, Vol. 27, N°3 : 403-435.

Löwy I., (1994), "Experimental Systems and Clinical Practices : Tumour Immunology and Cancer Immunotherapy, 1895-1980", Journal of the History of Biology, 27(3): 403-435.

Löwy I., (1995), "'Nothing More to Be Done" : Palliative Care Versus Experimental Therapy in Advanced Cancer." Science in Context 8 (1) : 209-229.

Löwy I., (1995). "La standardisation de l'inconnu : les protocoles thérapeutiques en cancérologie." Techniques et culture 25-26: 73-108.

Löwy I., (1996), *Between Bench and Bedside. Science, Healing, and Interleukin-2 in a Cancer Ward*, Cambridge, Harvard.

Lynch M., (1988), "Sacrifice and the Transformation of the Animal Body into a Scientific Object : Laboratory Culture and Ritual Practice into the Neurosciences.", Social Studies of Science, Vol. 18 : 265-289.

Lynch M., Jordan K., (1995), "Instructed Actions in, of and as Molecular Biology." Human Studies, Vol. 18 : 227-244.

Lyon J., Gorner P., (1996), Altered Fates, New York : Norton

MacKenzie D., (1990), "Nuclear Missile Testing and the Construction of Accuracy", Inventing Accuracy : A Historical Sociology of Nuclear Missile Testing, Cambridge, MIT Press : Chapter 7 (edited).

Marks H., (1999), La médecine des preuves, Paris, Institut Synthélabo.

Marks L., (1999), "'Not Just a Statistic" : the History of USA and UK Policy over Thrombotic Disease and the Oral Contraceptive Pill, 1960's-1970's", Social Science and Medicine, 49: 1139-1155.

Martin P., (1995), "The American Gene Therapy Industry and the Social Shaping of a New Technology.", The Genetic Engineer and Biotechnologist, Vol. 15, N° 2&3.

Martin P., (1998), "From Eugenics to Therapeutics : the Impact of Opposition on the Development of Gene Therapy in the USA", in P. Wheale R., Schomberg R. V., Glasner P., The Social Management of Genetic Engineering, Aldershot.

Martin P., (1999), "Great Expectations : The Construction of Markets, Products and User Needs during the Early Development of Gene Therapy in the USA", 5th ASEAT Conference, Manchester.

Martin P., (1999), "Genes as Drugs : the Social Shaping of Gene Therapy and the Reconstruction of Genetic Disease", Sociology of Health and Illness, Vol. 21, N° 5 : 517-538.

Matthews J. R., (1995), Quantification and the quest for medical certainty. New York, Princeton University Press.

Mélard F., (2001), L'autorité des instruments dans la production du lien social, Thèse de doctorat, Ecole des Mines de Paris.

Memmi D., (1996), *Les Gardiens du corps. Dix ans de magistère bio-éthique*, Paris : Editions de l'EHESS.

Miller, P., O'Leary T, (1996), "The Factory as Laboratory", in Accounting and Science : Natural Inquiry and Commerical Reason, Power M. (ed.), London, Cambridge University Press : 120-150.

Mogoutov A., (1998), "Données Relationnelles en sciences sociales : essai de minimalisme méthodologique", Pratiques de formation, Université de Paris VIII : 141-148.

Mol, A.-M., (2002), The Body Multiple: Ontology in Medical Practice, Durham, NC and London : Duke University Press.

Monod J., (1970), Le hasard et la nécessité, Paris, Seuil.

Moser I., Law J., (1999), "Good passages, bad passages", in Law J., Hassard J. (eds), Actor Network Theory and After, Oxford and Keele, Blackwell.

Nagy H. (ed.), (2000), Cancer Gene Therapy: Past and Future Achievements, New York, Kluwer Academic.

Nelkin, D. and S. Lindee (1998). La mystique de l'ADN. Paris, Belin.

November V., (2002), *Les territoires du risque : le risque comme objet de réflexion géographique*, Berne, Peter Lang.

Parsons T., (1969), "Research with Human Subjects and the "Professional Complex".", Daedalus, Vol. 98 : 325-359.

Pickering A., (1995), The Mangle of Practice, Chicago, University of Chicago Press.

Pickering N., (1999), "Metaphors and Models in Medicine", Theoretical Medicine and Bioethics, 20 : 361-375.

Pignarre Ph., (1997), Qu'est qu'un médicament ? Un objet étrange entre science, société et marché, Ed. La Découverte, Paris.

Pinch T., "Testing – One, Two, Three ... Testing !" : Toward a Sociology of Testing. Science, Technology and Human Values, Vol. 18, n°1, Winter 1993, 25-41.

Rabeharisoa V., Callon M., (1999), Le Pouvoir des malades. L'Association française contre les myopathies et la recherche, Paris : Les Presses de l'Ecole des mines de Paris.

Rabinow P., (1996), "Artificiality and enlightenment: from sociobiology to biosociality", in Essays on the Anthropology of Reason, Princeton University Press, 1996 : 91-112.

Rabinow P., (2000), Le déchiffrement du génome : l'aventure française, Paris, Editions Odile Jacob.

Rheinberger H. J., (1997), Toward a History of Epistemic Things : Synthesizing Proteins in the Test Tube, Stanford University Press, Stanford

Rheinberger H. J., (2000), "Invisible Architectures", Science in Context, 13(1): 121-136.

Rifkin J., (1998), Le siècle biotech. Paris, La Découverte.

Robelet M., (2001), "La profession médicale face au défi de la qualité : une comparaison de quatre manuels de qualité", Sciences sociales et santé, 19(2): 73-97.

Rogers Y., Ellis J., (1994), "Distributed Cognition." Journal of Information Technology, Vol. 9 : 119-128.

Rosental Cl., (2003), La trame de l'évidence. Sociologie de la démonstration en logique, Paris, Presses Universitaires de France.

Simondon G., (1989 réed.), Du mode d'existence des objets techniques, Paris: Aubier.

Star S.L., Griesemer J., (1989), "Institutional Ecology, "Translations", and Boundary Objects : Amateurs and Professionals in Berkeley's Museum of Vertebrate Zoology, 1907-1939.", Social Studies of Science, Vol. 19: 387-420.

Stengers I., (1997), Cosmopolitiques. Tome 1 : La guerre des sciences, Paris, La Découverte / Les empêcheurs de penser en rond.

Stengers I., (1997), Cosmopolitiques - Tome 2. L'invention de la mécanique : pouvoir et raison, Paris, La Découverte / Les empêcheurs de penser en rond.

Stengers I., (1997), Cosmopolitiques - Tome 6. La vie et l'artifice: visages de l'émergence, Paris, La Découverte / Les empêcheurs de penser en rond.

Stengers I., (1997), Sciences et pouvoirs. La démocratie face à la technoscience, Paris, La Découverte.

Stockdale A., (1999), "Waiting for the Cure : Mapping the Social Relations of Human Gene Therapy Research.", Sociology of Health and Illness, Vol. 21, N°5 : 579-596.

Tarde G., (1999), Monadologie et sociologie, Paris, Institut Synthélabo.

Thévenot L., (1997), "Un gouvernement par les normes; pratiques et politiques des formats d'information", in Conein, B. et Thévenot, L. (eds.), Cognition et information en société, Paris, Ed. de l'EHESS (Raisons Pratiques 8), pp.205-241.

Thiery O., (à soutenir), *Collecter, ou le Métro comme processus et relations. Ethnographie et typologie d'un dispositif technique*, thèse en cours, Ecole des Mines de Paris.

Vinck D., (2003), Everyday engineering. An ethnography of design and innovation. Inside Technology Serie, Cambridge, MIT Press.

Weber M., (1971), Économie et société, Paris, Plon.

Webster A., Martin P., Lewis G., Smart A., (2004), « Integrating pharmacogenetics into society: in search of a model », Nature Review Genetics, vol. 5, sept. 2004 : 663-669.

Webster A., Brown N., (2004), New Medical Technologies and Society: Reordering Life, Cambridge, Polity Press.

Weinberg R., (1996), Racing to the beginning of the road, Random House, New York.

Woolgar S., Latour B., (1996 réed.), La vie de laboratoire, Paris, La Découverte.

Winance M., (2001), *Thèse et Prothèse. Le processus d'habilitation comme fabrication de la personne. L'association Française contre les Myopathies face au handicap*, thèse de doctorat, Ecole des Mines de Paris.

Zourachbivili F., (1996), Deleuze, une philosophie de l'événement, Paris, Presses Universitaires de France.

## Ouvrages et articles sur la génétique, la biologie et les thérapies géniques :

"Hope for Gene Therapy", Scientific American,  
<http://www.pbs.org/saf/1202/features/genetherapy.htm>.

Anderson W. F., Fletcher J. C., (1980), "Gene Therapy in Human Beings : When is It Ethical to Begin ?", The New England Journal of Medicine, 30 (22) : 1293-1297.

Anderson W. F., (1985), "Human Gene Therapy : Scientific and Ethical Considerations", The Journal of Medicine and Philosophy Vol. 10, No. 3 : 275-291.

Anderson W. F., (2001), "Excitement in Gene Therapy." Human Gene Therapy 12: 1483-1484.

Anderson W.F., (1999), "Prospects for in Utero Human Gene Therapy", Science, Vol. 285, No. 5436, 2084-2088, September 24, 1999.

Anonyme, "The Gene Hunters : Hope for Gene Therapy", Scientific American, <http://www.pbs.org/saf/1202/features/genetherapy.htm>

Anonyme, Le Guide Pratique de l'investigateur - Chu de Rouen - Hôpitaux de Rouen, <http://www.chu-rouen.fr/drrc/guide.htm>

Blaese M. R., Culver K. *et al.*, (1995), "T Lymphocyte-Directed Gene Therapy for ADA-SCID : Initial Trial Results After 4 Years." Science 270: 475-480.

Blaese R. M., (1997), "Gene Therapy for Cancer", Scientific American, (Juin).

Blaese R. M., Culver K. *et al.*, (1995), "T Lymphocyte-Directed Gene Therapy for ADA-SCID : Initial Trial Results After 4 Years.", Science, 270: 475-480.

Bonini C, Ferrari G. *et al.* (1997), "HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia", Science, 276: 1719-1724.

Branellec D., Duverger N., (2001), "Thérapie génique des maladies cardio-vasculaires", in Cohen-Haguenauer O. (Ed.), (2001) La thérapie génique, Paris : Editions Tec & Doc – EM Inter.

Brenner M. K., (2001), "Gene Transfer and the Treatment of Hematological Malignancy", Journal of Internal Medicine, Vol. 249 : 345-358.

Capron A.M., (1990), "The impact of the report, Splicing Life", Human Gene Therapy, Spring, 1(1): 69-71.

Cavazzana-Calvo *et al.*, (2000), "Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 Disease", Science, vol. 288, avril.

Cavazzana-Calvo M. *et al.*, (1996), "Role of interleukin-2 (IL-2), IL-7, and IL-15 in natural killer cell differentiation from cord blood haematopoietic progenitor cells and from Gamma-C transduced severe combined immunodeficiency X1 bone marrow cells", Blood, 1996 Nov 15; 88(10): 3901-3909.

Cohen J., Boyer O. *et al.*, (1997), "Prevention of Graft - Versus - Host Disease in Mice Using a Suicide Gene Expressed in T Lymphocytes", Blood, 89 (12), June : 4636-4645.

Cohen J., Boyer O. *et al.*, (1998), "Fertile homozygous transgenic mice expressing a functional truncated Herpes simplex thymidine kinase DeltaTK gene", Transgenic Research, 7 : 321-330.

Cohen J., Boyer O. *et al.*, (1999), "Would suicide gene therapy solve the "T-cell dilemma" of allogeneic bone marrow transplantation ?", Immunology Today, 20 (4) : 172-176.

Cohen J., Lacroix-Desmazes S. *et al.*, (1999), "Immunological Defects after Suicide Gene Therapy of Experimental Graft-versus-Host Disease", Human Gene Therapy, 10 : 2701-2707.

Cohen J., O. Boyer, *et al.*, (1999), "Suicide Gene-Mediated Modulation of Graft-Versus-Host Disease", Leukemia and Lymphoma, 34 (5-6) : 473-480.

Cohen-Hagenauer O. *et al.*, (2002), "Opinion Paper on the Current Status of the Regulation of Gene Therapy in Europe", Human Gene Therapy, 13: 2085-2110, Novembre.

Cohen-Haguenaer O. (Ed.), (2001) La thérapie génique, Paris, Editions Tec & Doc – EM Inter.

Dunbar, C. E. (2001). "The Use of Nonhuman Primate Models to Improve Gene Transfer into Hematopoietic Stem Cells.", Journal of Internal Medicine, n° 249: 329-338.

Farzaneh, F., Trefzer U., *et al.* (1998). "Gene Therapy of Cancer.", Immunology Today, Vol. 19, N° 7 : 294-296.

Fischer, A. (2000), "Cautious Advance : Gene Therapy is more Complex than Expected.", EMBO Reports 1(41).

Fletcher J. C., (1985), "Ethical Issues In and Beyond Prospective Clinical Trials of Human Gene Therapy", The Journal of Medicine and Philosophy, 10 : 293-309.

Freeman S. and al, (1995), "The role of cytokines in mediating the bystander effect using HSV-TK xenogeneic cells.", Cancer Letters, 92: 167-174

Friedmann T., (1994), Gene Therapy : Facts and Fiction in Biology's New Approaches to Disease, New York, Cold Spring Harbor Laboratory.

Friedmann, T. (1999). "The Origins, Evolution and Directions of Human Gene Therapy" in Friedmann T., The Development of Human Gene Therapy, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1-20.

Giovanni C., Nanni P. et al. (2000), "The Prospects for Cancer Gene Therapy", International Journal of Immunopharmacology, 22 : 1025-1032.

Guénet J.-L., (1991), "Animal Models of Human Genetic Diseases." in Cohen-Haguénauer O., Boiron M. Human Gene Transfer, John Libbey. 219: 195-207.

Hacein-Bey A. *et al.*, (2002), "Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex-vivo gene therapy", New England journal of Medicine, vol. 346, n°116.

Hacein-Bey A. *et al.*, (1998), "gc Gene Transfer in the Presence of Stem Cell Factor, FLT-3L, Interleukin-7(IL-7), IL-1a, and IL-15 Cytokines Restores T-Cell Differentiation From gc(2)X-Linked Severe Combined Immunodeficiency Hematopoietic Progenitor Cells in Murine Fetal Thymic Organ Cultures", Blood, Vol 92, No 11 (December 1): 4090-4097.

Hacein-Bey S. *et al.*, (1996), "γc Gene Transfer Into SCID X1 Patients' B-Cell Lines Restores Normal High-Affinity Interleukin-2 Receptor Expression and Function", Blood, Vol 87, No 8 (April 15). 1996: 3108-3116.

Hacein-Bey A. *et al.*, (2002), "Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex-vivo gene therapy", New England journal of Medicine, Vol. 346, N°116.

Haviv Y., Curiel D., (2001), "Conditional Gene Targeting for Cancer Gene Therapy", Advanced Drug Delivery Review, Vol. 53: 135-154.

Howell J., (1991), "The History of Eugenics and the Future of Gene Therapy", Journal of Clinical Ethics, 2 (4): 274-78, Winter 1991.

Kianmanesh A.R., Perrin H., Panis Y., Fabre M., Nagy H.J., Houssin D., Klatzmann D., (1997), "A "distant" bystander effect of suicide gene therapy: regression of nontransduced tumors together with a distant transduced tumor", Human Gene Therapy, Oct 10, 8 (15) :1807-14.

Klatzmann D., Chérin P. *et al.*, (1998), "A Phase I/II Dose-Escalation Study of Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase "Suicide" Gene Therapy for Metastatic Melanoma", Human Gene Therapy, 9, November 20 : 2585-2594.

Klatzmann D., Herson S., *et al.* (1996), "Gene Therapy for Metastatic Malignant Melanoma : Evaluation of Tolerance to Intratumoral Injection of Cells Producing Recombinant Retroviruses Carrying the Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase Gene, to be Followed by the Ganciclovir Administration", Human Gene Therapy, 7, January 20 : 255-267.

Klatzmann D., Philippon J., *et al.* (1996), "Clinical Protocol : Gene Therapy for Glioblastoma in Adult Patients : Safety and Efficacy Evaluation of an *In Situ* Injection of Recombinant Retroviruses Producing Cells Carrying the Thymidine Kinase Gene of the Herpes Simplex Type 1 Virus, to be Followed with the Administration of Ganciclovir", Human Gene Therapy, 7, January 1 : 109-126.

Klatzmann D., Valéry C. A., *et al.* (1998), "A Phase I/II Dose-Escalation Study of Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase "Suicide" Gene Therapy for Recurrent Glioblastoma", Human Gene Therapy, 9, November 20 : 2595-2604.

Klatzmann D., Chérin P. *et al.*, (1998), "A Phase I/II Dose-Escalation Study of Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase "Suicide" Gene Therapy for Metastatic Melanoma.", Human Gene Therapy, Vol. 9: 2585-2594.

Krimsky S., (1990), "Human Gene Therapy: Must We Know Where to Stop Before We Start?", Human Gene Therapy, Vol. 2 : 171-73.

Leonard W. J., "X-linked severe combined immunodeficiency : from molecular cause to gene therapy within seven years", Molecular Medicine Today, Vol. 6, October 2000.

Lévy, R. (1997). « Thérapie génique », in Andrieu J. , Colonna.P., Cancers : évaluation, traitement et surveillance, ESTEM, Paris.

Nagy H., (2000) ed. Cancer Gene Therapy: Past and Future Achievements. New York : Kluwer Academic, Vol. 465 of Advances in Experimental Medicine and Biology. 474 vols.

Nichols E.K., (1988), Human Gene Therapy, Harvard University Press, Cambridge.

Noguchi M. *et al.*, (1993), "Interleukin-2 receptor Gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans", Cells, 73, 147-157.

Obermiller P, Holt J., Ovarian, (2000) « Cancer Gene Therapy with BRCA1 - An Overview », in Walther W., Stein.U., Methods in Molecular Medicine, Vol. 35 : Gene Therapy: Methods and Protocols, Totowa, NJ, Humana Press, 35: 593-607.

Salmon P., Boyer O., Lorès P., Jami J., Klatzmann D., (1996), "Characterization of an intronless CD4 minigene expressed in mature CD4 and CD8 T cells, but not expressed in immature thymocytes", Journal of Immunology, Vol. 156, 1873-1879.

Salmon P., Giovane A., Wasylyk B. and Klatzmann D., (1993), "Characterization of the human CD4 gene promoter: Transcription from the CD4 gene core promoter is tissue-specific and is activated by Ets proteins", Proc Natl Acad Sci USA, 90 : 7739-7743.

Salomon J.-C., (1996), "En marge d'un constat d'échec : thérapie génique et cancers", The Cancer Journal, vol. 9, n°1, january-february : 2.

Segond-Avedian S., Trouvin J.H., (2001), "Réglementation française et européenne des produits de thérapie génique", in Cohen-Haguenaer O. (Ed.), (2001) La thérapie génique, Editions Tec & Doc – EM Inter, Paris.

Shrimdkandada S., Fu S. et al., (1999), "MDR-1 for Chemoprotection Using Retroviruses to Modify Hematopoietic Cells and Cytosine Deaminase for Chemosensitization Using Adenoviral Vectors to Modify Epithelial Neoplastic Cells", Walther W., Stein U., Methods in Molecular Medicine, Vol. 35 : Gene Therapy: Methods and Protocols, Totowa NJ, Humana Press. 35: 609-616.

Stillwell, C. R. (1994). "Thymectomy as an Experimental System in Immunology." Journal of the History of Biology 27(3): 379-401.

Takeshita T. *et al.* (1992) "Cloning of the Gamma chain in the human Il-2 receptor", *Science* 257, 229-239.

Thompson L. (2000), "Human Gene Therapy: Harsh Lessons, High Hopes," FDA Consumer, 34 (5) September-October.

Tiberghien P., (1998), "'Suicide" gene for the control of graft-versus-host disease.", Current Opinion in Hematology, 1998 Nov;5(6):478-82.

Wiley's Journal of Gene Medicine, base de données sur les essais de thérapie génique. <http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/>

Zhang J., Russel S. J., (1996), "Vectors for Cancer Gene Therapy", Cancer and Metastasis Review, 15 : 385-401.

## Textes officiels :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, (1995) ,  
"Fiche de renseignement pour un essai clinique utilisant un produit de  
thérapie génique".

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, (2002),  
"Déficit Immunitaire Combiné Sévère : suspension d'un essai  
clinique", Communiqué de presse, 03 octobre 2002.

Association Française contre les Myopathies, (2004), Thérapie génique  
du déficit immunitaire DICS-X. Reprise de l'essai : l'espoir renaît  
pour les malades, Communiqué de presse, 9 juin 2004.

CCNE, Avis sur l'organisation actuelle du don de gamètes et ses  
conséquences, N°20, 18 juillet 1990.

CCNE, Avis sur la thérapie génique. N°22. 13 décembre 1990.

CCNE, Avis sur l'application des procédés de thérapie génique  
somatique. N°36. 22 juin 1993.

Commission de génie génétique, (2000), Principes de classement et  
guide officiels de la commission de génie génétique, Avril.

Décret 93-774 du 27 mars 1993, modifié par le décret 98-18 du 8  
janvier 1998 : Liste des techniques de modification génétique et  
critères de classement des OGM.

Directive européenne 90/219/EEC du 23 avril 1990 sur l'usage  
confiné des Organismes Génétiquement Modifiés.

Directive européenne 90/220/EEC du 23 avril 1990 sur la dissémination délibérée d'Organismes Génétiquement Modifiés.

Directive européenne 90/679/EEC du 26 novembre 1990 sur la protection des travailleurs face aux risques liés à l'exposition à des agents biologiques sur le lieu de travail.

Directive européenne 2001/18/EC du 12 mars 2001 sur la dissémination délibérée d'Organismes Génétiquement Modifiés.

Food and Drug Administration, Biological Response Modifiers Advisory Committee, (2002), Retroviral Gene Therapies for the Treatment of Patients with Severe Combined Immunodeficiency – Safety Issues, Meeting n°33, 10 octobre 2002.

Gene Therapy Advisory Committee, (2002), Issues Advice On X-SCID, octobre.

Le Guide Pratique de l'investigateur - Chu de Rouen - Hôpitaux de Rouen, <http://www.chu-rouen.fr/drrc/guide.htm>

Loi dite "Huriet-Sérusclat" : loi 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.O. du 22 /12/88) modifiée par les lois 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25/1/90) 91-73 du 18 janvier 1991 (J.O. du 20/1/91), 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.O. du 23/12/92), 93-5 du 4 janvier 1993 (J.O. du 5/1/93). La loi de bioéthique de 1994 est venue la compléter : loi 94-630 du 25 juillet 1994 (J.O. du 26/7/94).

Loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés.

Loi n° 94-630 du 25 juillet 1994, dite "loi de bioéthique".

Loi n° 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire. Cette loi définit les produits de thérapie génique et cellulaire et pose les modalités d'encadrement des essais cliniques y recourant.

Orkin S., Motulsky A.G., (1995), Report and Recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on Gene Therapy. <http://www.nih.gov/news/panelrep.html>.

President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine, (1982), Splicing Life: The special and Ethical Issues of Genetic Engineering with Human Beings, Washington DC: U.S. Government Printing Office.

The Gene Therapy Advisory Committee (2002) Issues Advice On X-SCID Gene Therapy Trials, 3 Octobre 2002.

U.S. Congress, Office of Technology Assessment, (1984), Human Gene Therapy Background Paper, Washington, Washington DC: OTA.

## Annexe A : Les thérapies géniques face aux cancers. Exposé des principales stratégies.

Il existe une grande variété d'approches thérapeutiques des cancers qui recourent au transfert de gène. Cette annexe se propose de passer en revue les principales d'entre elles. Elle vise à illustrer la diversité des propositions biologiques, techniques et cliniques en lesquelles consistent ces différentes approches. Bien entendu, la distinction opérée entre ces différentes stratégies n'est pas mon fait. Les acteurs mobilisent différentes versions de cette typologie dans de nombreuses publications. Qu'il s'agisse de dresser un bilan, une vue d'ensemble de la thérapie génique du cancer, au sein d'un article<sup>501</sup> ou d'un ouvrage entier<sup>502</sup>, de rendre compte des différents vecteurs utilisés pour ces protocoles<sup>503</sup>, ou de décrire les travaux autour d'une forme particulière de pathologie cancéreuse<sup>504</sup>, ils recourent à la distinction entre ces différentes stratégies pour fonder leur propos. On se trouve donc ici face à une classification (ou une série de classifications<sup>505</sup>) qui reprend des catégories mobilisées, et fondées en pratique par les chercheurs oeuvrant dans ce domaine.

---

<sup>501</sup> Voir par exemple : Lévy, R. (1997). « Thérapie génique », in Andrieu J. , Colonna.P., Cancers : évaluation, traitement et surveillance, ESTEM, Paris.

<sup>502</sup> Voir notamment Nagy H. (ed.), (2000), Cancer Gene Therapy: Past and Future Achievements, New York, Kluwer Academic.

<sup>503</sup> Cf. Zhang, J., Russel S., (1996). "Vectors for Cancer Gene Therapy." Cancer and Metastasis Review, 15: 385-401.

<sup>504</sup> Brenner, M. K. (2001). "Gene Transfer and the Treatment of Haematological Malignancy." Journal of Internal Medicine, 249 : 345-358.

<sup>505</sup> Je n'explorerai pas ici les écarts existants entre les différentes classifications répertoriées. Ils se fondent sur des données qu'il aurait été fastidieux de développer. La typologie que j'expose dans ce texte m'est apparue comme la plus lisible, la mieux à même de mettre en évidence les implications pratiques et cliniques des différentes stratégies.

## **Immunothérapies adoptives: la thérapie génique comme modulateur des réponses immunitaires antitumorales.**

L'objectif de cette stratégie est d'activer une réponse immunitaire suffisamment puissante pour interférer avec la croissance d'une tumeur. Le système immunitaire joue en effet un rôle clé dans la régulation des phénomènes cancéreux, en éliminant, au cours de la vie d'un individu, la plupart des cellules au comportement aberrant. Ce n'est que lorsqu'il se trouve dépassé ou trompé, incapable de discerner les comportements aberrants, que la pathologie se développe.

Comme le souligne De Giovanni et al.<sup>506</sup>, l'idée n'est ni nouvelle, ni propre à la thérapie génique. Le recours à des « activateurs » du système immunitaire constituait donc une piste thérapeutique bien avant la mise au point des systèmes de transfert de gènes. De nombreux protocoles d'immunothérapie avaient déjà tenté d'établir les propriétés thérapeutiques d'une vaste gamme d'interleukines et de cytokines.

Pour certains chercheurs, le transfert de gènes constitue une solution adaptée pour amener les substances thérapeutiques jusqu'au cœur de la tumeur, pour mobiliser les défenses immunitaires à l'endroit même où elles vont devoir agir. Plus qu'une innovation thérapeutique radicale, le recours à la thérapie génique est avant tout perçu à travers ces essais comme une technique susceptible d'améliorer une approche déjà existante. Le facteur pour lequel code le transgène est déjà relativement bien connu. Il a déjà été expérimenté, injecté directement sous forme de protéine à des patients lors de protocoles d'immunothérapie.

Depuis lors, de nombreux essais cliniques ont été réalisés sur la base de cette approche, recourant à des gènes codant pour différents types

---

<sup>506</sup> Giovanni C., Nanni P. et al. (2000), "The Prospects for Cancer Gene Therapy", International Journal of Immunopharmacology, 22 : 1025-1032.

de stimulants immunitaires (TNF, IL2, mais aussi GM-CSF, de nombreuses interleukins et cytokines). Puis que l'essentiel est de faire parvenir ces facteurs en un site donné, le type de cellule modifié est susceptible de varier : il peut s'agir aussi bien de cellules tumorales que de cellules immunitaires (approche dite par « cellules tueuses »<sup>507</sup>). Dans les deux cas, elles seront réinjectées au site même où la présence d'une tumeur rend nécessaire l'intervention des défenses immunitaires.

L'objectif clinique est double : à la fois procéder à une mobilisation massive des défenses immunitaires au site même de l'injection des cellules (c'est-à-dire là où se trouve la tumeur), et solliciter une réaction systémique susceptible de combattre des cellules tumorales en d'autres lieux de l'organisme.

« En théorie, les cellules tumorales altérées devraient solliciter une activité importante des cellules immunitaires à l'endroit où elles ont été réinjectées dans la tumeur. Qui plus est, les cellules ainsi activées, désormais alertées quant à la présence du cancer, pourraient à travers tout le corps et attaquer d'autres tumeurs. »<sup>508</sup>

Il s'agit donc de combattre à la fois la tumeur principale et les éventuelles métastases qui ont pu se former en d'autres points de l'organisme. La réimplantation locale des cellules modifiées semble susceptible de provoquer une réaction immune systémique, et permet donc d'envisager le traitement de patients qui jusque là devait recourir à la chimio ou à la radiothérapie, sans toutefois provoquer les effets secondaires lourds propres à ces traitements.

---

<sup>507</sup> Giovanni C., Nanni P. et al., (2000) *op. cit.*

<sup>508</sup> « in theory, the altered tumor cells should solicit vigorous immune cell activity at the site of the reinjected tumor. Moreover, the activated cells, now alerted to the cancer, could circulate through the body and attack other tumors. » Blaes R., (1997), "Gene Therapy for Cancer.", Scientific American, (June 1997).

Toutefois, à travers la réalisation d'un nombre conséquent d'essais cliniques, l'utilisation de cette stratégie thérapeutique s'est révélée délicate. Les investigateurs déplorent la dimension quasi-aléatoire des résultats, ou en tout cas leur incapacité à anticiper la portée clinique des protocoles. Et ils ne semblent pas parvenir à isoler une quelconque variable pertinente susceptible d'expliquer cet état des choses.

« l'implémentation [de cette stratégie] est compliquée et difficile à manier, tandis que les résultats sont à la fois sporadiques et imprévisibles »<sup>509</sup>

« les types de réponse [au traitement] ne sont pas prévisibles, et ils ne sont pas réguliers d'un type de tumeur à l'autre, ni même parmi des patients qui ont le même type de tumeur. »<sup>510</sup>

Aucune des classifications habituellement mobilisées pour distinguer entre différentes formes de pathologies tumorales ne semble à même de fournir une explication satisfaisante quant à la variété des résultats obtenus en clinique. Certaines tentatives de rehausser la probité des essais cliniques ont été réalisées, en recourant à des populations de patients plus strictement sélectionnées. Selon Blaese, le traitement pourrait :

« s'avérer bénéfique chez des patients avec une charge tumorale minimale et une immunité robuste. »<sup>511</sup>

Même envisagée de cette manière, l'approche par immunothérapie adoptive peine à établir sa pertinence clinique. Les « cellules tueuses » peinent à accomplir leur tâche. Le traitement ne semble pas suffisant

---

<sup>509</sup> « Its implementation, in fact, is complicated and unwieldly, while its results are both sporadic and unpredictable ». Giovanni C., Nanni P. et al., (2000) *op. cit.*

<sup>510</sup> « The response patterns are not predictable, and they are not consistent from one tumor type to another or among patients who have the same type of cancer. ». Blaese R., (1997), *op. cit.*

<sup>511</sup> « To prove beneficial in patients in patients with minimal tumor burdens and robust immunity ». Blaese R., (1997), *op. cit.*

en soi par obtenir une rémission, et la nécessité de recourir à des patients disposant d'une immunité forte interdit de l'utiliser en conjonction avec des thérapeutiques classiques, qui affaiblissent largement cette immunité. En conséquence, l'approche, largement investiguée dans la première moitié des années 1990, semble aujourd'hui en recul, voir en passe d'abandon<sup>512</sup>.

### **Des vaccins contre le cancer : l'immunothérapie active<sup>513</sup>**

Dans une perspective proche de celles qui a guidé la mise au point de vaccins contre les pathologies virales, il s'agit ici d'utiliser des cellules modifiées pour constituer une « mémoire immunitaire » qui permettra à certaines cellules tumorales d'être reconnues et donc combattues de manière efficace par les défenses de l'organisme.

Dans l'immense majorité des travaux et des essais cliniques réalisés jusqu'alors, cette approche concerne des patients déjà malades, chez qui un diagnostic clinique de la pathologie a déjà été effectué. Des cellules tumorales sont prélevées chez le patient, puis modifiées afin d'arborer des antigènes les rendant immédiatement détectables par le système immunitaire. Elles lui sont ensuite réinjectées. Il s'agit de déjouer la capacité des cellules tumorales à contourner les systèmes de détection du complexe immunitaire, bref de les rendre visibles, détectables, et donc vulnérables. Dans cette version curative, la vaccination anticancéreuse ne diffère finalement que peu dans ses mécanismes de l'immunothérapie adoptive qui vient d'être décrite.

---

<sup>512</sup> Giovanni C., Nanni P. et al., (2000), *op. cit.*

<sup>513</sup> L'approche décrite ici n'englobe pas les « vaccins ADN », c'est à dire le recours aux propriétés immunogènes de plasmides directement injectés dans l'organisme. Cette technique, même si le sujet est matière à controverse, n'est généralement pas considérée comme relevant des thérapies géniques.

Mais une approche bien plus originale est aussi à l'étude. Il s'agit d'utiliser une stratégie comparable chez des personnes chez qui l'on a détecté une susceptibilité à développer une pathologie tumorale. Le recours au dépistage génétique permet aujourd'hui de détecter différentes mutations dont on sait qu'elles sont impliquées dans le développement de cancers. Cette technique permet de conclure à une probabilité forte pour le porteur de cette mutation d'être victime de la maladie. Malheureusement, aucun dispositif préventif viable n'est aujourd'hui disponible pour ces personnes.

Certaines équipes investiguent donc la possibilité de « vacciner » contre ces tumeurs potentielles. Il s'agit de construire, au moyen des outils du génie génétique, des cellules arborant des antigènes identiques à ceux de la tumeur anticipée, afin d'éduquer le système immunitaire, de le rendre capable de les détecter et de réagir en temps et en heure.

« le diagnostic génétique commence à identifier des personnes normales porteuse d'un risque inhérent de développer un cancer, contre lequel elles pourraient peut-être être efficacement vaccinées (...) ces vaccins, construits par génie génétique, devront présenter les antigènes qui seront exprimés par des tumeurs qui ne sont pas encore apparues. »<sup>514</sup>

La version « préventive » de la vaccination antitumorale n'a encore fait l'objet d'aucune investigation clinique, du fait notamment de la difficulté à mettre en place des protocoles viables, susceptibles d'apporter des conclusions claires. La longueur du suivi des « futurs patients potentiels », la nécessité d'une vaste cohorte (puisque toutes les personnes recrutées pour l'essai ne développeront pas la maladie), les difficultés à justifier, d'un point de vue éthique et clinique, une opération de transfert de gène chez des individus dont on ne peut être

---

<sup>514</sup> « Genetic diagnosis is now beginning to identify normal persons with an inherent risk of developing a cancer against which they could perhaps be effectively vaccinated (...) Vaccines constructed by genetic engineering will have to present the antigens that will be expressed by tumors that have not yet appeared ». Giovanni C., Nanni P. et al., (2000) *op. cit.*

sûr qu'ils seront malades rendent la mise en place de tels essais extrêmement délicate. Aucune équipe d'investigateur n'a donc encore franchi le pas.

L'enjeu est pourtant de taille : à travers cette stratégie, la thérapie génique du cancer se trouve confrontée à la nécessité de redéfinir, d'élargir la notion de « patient ». Le recours à ces vaccins implique d'inclure dans la galaxie des personnes éventuellement concernées par un traitement par thérapie génique toute une population qui, jusqu'alors, n'était pas concerné par une approche clinique de sa situation. Les difficultés éthiques sont de taille puisqu'il s'agit de considérer comme des cas cliniques à part entière, de soumettre à des protocoles expérimentaux des patients qui n'en sont pas encore.

### **Faire rentrer les cellules tumorales dans le droit chemin : la stratégie du missionnaire.**

Se fondant sur les enseignements de l'oncogénèse, cette stratégie se propose d'interférer dans les mécanismes génétiques qui conduisent une cellule normale à se comporter de façon aberrante.

L'oncogénèse a mis en évidence quelques-uns des principaux gènes (oncogènes et oncosuppresseurs) responsables de la cancérisation des cellules saines. Le protocole de thérapie génique consiste ici à doter les cellules tumorales de versions saines des gènes oncosuppresseurs, afin de les faire retourner à l'état de cellules saines, ou de les tuer. Le gène le plus largement utilisé dans ce type de protocoles est le gène p53, un oncosuppresseur dont la séquence est altérée dans près de cinquante pour cent des cancers<sup>515</sup>. A l'état normal, la protéine synthétisée par ce gène permet la réparation des lésions de la

---

<sup>515</sup> Le gène BRCA1 est lui aussi utilisé dans des approches de ce genre, cf. notamment Obermiller P, Holt J., Ovarian, (2000) « Cancer Gene Therapy with BRCA1 - An Overview », in Walther W., Stein.U., *Methods in Molecular Medicine, Vol. 35 : Gene Therapy: Methods and Protocols*, Totowa, NJ, Humana Press, 35: 593-607.

séquence génétique d'une cellule ou entraîne sa mort par apoptose si ces lésions sont trop importantes.

De nombreux protocoles de thérapie génique s'emploient donc à réintroduire ce gène dans les cellules tumorales afin soit de les « convertir », c'est à dire de les ramener à l'état de cellules saines, soit de les détruire. Les premiers essais de ce genre approuvés par le RAC américain, par l'équipe du professeur Roth à Houston, ont été réalisés en 1992. Différents oncogènes et oncosuppresseurs ont depuis lors été utilisés au cours d'essais cliniques.

Cette approche des pathologies cancéreuses ne repose sur aucune tradition thérapeutique pré-existante. C'est la première fois que les caractéristiques génétiques des cellules tumorales sont directement mobilisées dans un objectif thérapeutique. Ce qui différencie cellules saines et tumorales est ici l'expression (ou la non-expression) par ces dernières de certains gènes. Les approches « missionnaires » distinguent donc entre les différents types de cancer non tant en fonction de leur localisation (bien que ce critère ait tout de même été retenu dans le recrutement des patients de l'ensemble des essais cliniques réalisés) qu'en fonction du type d'altérations génétiques caractéristiques d'une lignée tumorale. Cette approche suppose donc, préalablement à tout traitement ou tentative de traitement, l'identification de mutations présentes dans les cellules tumorales d'un patient donné. Elle mobilise donc à la fois une étiologie et une typologie des pathologies cancéreuses qui jusqu'alors ne donnaient lieu à aucune application thérapeutique. Si les caractéristiques classiques de la maladie sont retenues dans la mise en place des protocoles cliniques (localisation de la tumeur, existence de métastases, ...), le recours à un gène thérapeutique donné implique un recrutement des patients fondés sur les caractéristiques génétiques des tumeurs dont ils sont porteurs.

#### **La stratégie du « gène-suicide ».**

Un nombre conséquent d'équipes de recherche investigate, depuis quelques années déjà, des protocoles visant à déclencher de manière ciblée le suicide (ou « apoptose ») des cellules tumorales. Cette approche dérive de quelques-uns des travaux, réalisés dans les années 1970, visant à détruire les tumeurs au moyen d'enzymes ou d'autres substances anticancéreuses.

Cette stratégie opère en deux temps : tout d'abord, le « gène-suicide » doit être introduit dans les cellules tumorales. Il va sensibiliser ces dernières à l'action d'une substance, appelée « pro-drogue », totalement inoffensive pour les cellules non porteuses du gène. Ensuite, la mise en présence de la pro-drogue va conduire à la destruction de l'ensemble des cellules porteuses du gène-suicide.

Les gènes-suicide codent donc pour des enzymes qui transforment des substances anodines en composés toxiques, capables d'entraîner la mort des cellules tumorales. Les systèmes de ce type les plus courants sont fondés sur les gènes codant pour la cytosine-déaminase (prodrogue : 5-fluorocytosine) et pour la thymidine-kinase (prodrogue : ganciclovir ou GCV). C'est ce dernier système qui est le plus largement investigué aujourd'hui (je reviendrais largement sur ses caractéristiques et son utilisation expérimentale au cours de cette thèse).

L'efficacité de cette stratégie repose en grande partie sur celle du transfert de gènes. Le gène-suicide doit être présent dans le plus grand nombre de cellules tumorales possibles. De ce fait, le système TK-GCV a donné lieu à de nombreux essais cliniques visant en première instance à évaluer les mérites de différents vecteurs (et parmi eux notamment la gamme des rétrovirus). Toutefois, depuis quelques années, les chercheurs ont acquis une vision plus détaillée des mécanismes à l'origine de l'apoptose des cellules tumorales, et ont constaté le fait suivant :

« la transduction du gène-suicide dans toutes les cellules néoplastiques n'est peut-être pas un pré-requis essentiel pour l'éradication de la tumeur »<sup>516</sup>

Plusieurs travaux récents ont en effet pointés l'existence de ce qui est aujourd'hui appelé l'effet « Bystander » (ou spectateur). Différentes expériences ont en effet permis de constater que les cellules tumorales proches de celles détruites par la combinaison enzyme plus pro-drogue étaient elles aussi détruites. Dans le cadre de certaines expériences menées sur des modèles animaux, l'insertion du gène dans dix pour cent des cellules tumorales a suffi à entraîner la disparition quasi-complète de la tumeur. Les ressorts de cet effet sont aujourd'hui largement investigués, puisque son existence dispense les chercheurs d'une tâche des plus ardues : faire pénétrer le transgène dans l'ensemble des cellules tumorales.

L'effet « bystander »<sup>517</sup> est généralement attribué à deux principaux facteurs. Tout d'abord, la présence de métabolites toxiques stimule le système immunitaire du patient, qui se charge de détruire quelques-unes des cellules tumorales non-transduites. Ensuite ces métabolites parviennent parfois à passer d'une cellule à ses voisines, par le biais de « gap junctions », des canaux permettant à de petites molécules de passer d'une cellule à l'autre. Les développements de cette stratégie ont ainsi conduit à une investigation accrue de certaines interactions immunitaires et des mécanismes de communication intercellulaires.

D'un point de vue thérapeutique et clinique, le principal atout de cette stratégie est sa complète indifférence aux résistances et aux capacités de mutation des cellules tumorales.

---

<sup>516</sup> « Transduction of the metabolic suicide gene into every neoplastic cell may not be an essential prerequisite for tumor eradication ». Giovanni C., Nanni P. et al., (2000), *op. cit.*

<sup>517</sup> Freeman S. and al, (1995), "The role of cytokines in mediating the bystander effect using HSV-TK xenogeneic cells.", Cancer Letters, 92: 167-174.

“les genes-suicide et leur prodrogues sont toxiques y compris pour les tumeurs chimio-résistantes”<sup>518</sup>

Si elle peine dans bien des cas à conduire à la complète disparition d'une tumeur, l'approche par gène-suicide se positionne donc comme un complément adapté aux thérapeutiques classiques. A la fois susceptible de venir à bout des cellules tumorales non sensibles aux effets des radio et chimiothérapies et capable de cibler de manière sélective les seules cellules tumorales restantes après l'ablation chirurgicale d'une tumeur, la pertinence clinique de cette stratégie est à mettre en relation avec les limitations des traitements les plus employés aujourd'hui dans la thérapeutique du cancer. A l'inverse de l'approche précédente, elle fonde son intérêt non pas sur la re-définition de la catégorie de patient, mais sur son éventuelle capacité à venir à bout de manifestations pathologiques incurables au moyen de traitements conventionnels.

#### **« Dracula », ou l'approche anti-angiogénique.**

Parfois qualifiée d'approche “Dracula”, la thérapie génique “anti-angiogénique” a pour objectif d'asphyxier les tumeurs en empêchant tout développement de leurs réseaux d'irrigation sanguine.

« le but de l'approche antiangiogénique est de réduire la croissance et la capacité à former des métastases d'une tumeur en diminuant son réseau vasculaire »<sup>519</sup>

Elle recourt principalement pour ce faire à une version mutée, déficiente du gène VEGF<sup>520</sup> qui, dans sa version « sauvage »<sup>521</sup> code

---

<sup>518</sup> « Suicide genes and their prodrug are toxic to chemoresistant tumors. », Freeman S. and al, (1995), *op. cit.*

<sup>519</sup> Giovanni C., Nanni P. et al., (2000), *op. cit.*

<sup>520</sup> Farzaneh, F., Trefzer U. et al. (1998). "Gene Therapy of Cancer.", *Immunology Today*, 19(7): 294-296.

pour une protéine favorisant le développement des ramifications vasculaires. Il s'agit de s'opposer au développement par la tumeur du réseau vasculaire qui va lui fournir les ressources nécessaires pour croître, s'étendre et éventuellement former des métastases. Les cellules tumorales produisent en effet des facteurs entraînant le développement rapide d'un réseau vasculaire conséquent. La tumeur détourne ainsi le sang de l'organisme au profit de son propre développement, et de la multiplication des cellules qui la composent.

En entraînant sur le site même où se situe la tumeur la production d'un facteur de croissance déficient, la thérapie génique anti-angiogénique est en mesure de contrer ce développement vasculaire. Le transfert de gène a donc ici pour cible non seulement les cellules tumorales elles-mêmes, mais aussi l'ensemble de cellules approchantes qui participent de la structure d'une tumeur en tant que « néo-organe »<sup>522</sup>. Les investigateurs procèdent généralement à ce transfert en injectant les vecteurs dans le flux sanguin<sup>523</sup> qui irrigue la tumeur.

Ainsi cette approche aborde la pathologie tumorale cancer à travers la capacité de la maladie à déclencher l'apparition de tumeurs. Elle a pour cible ce « néo-organe », strictement séparé du reste de l'organisme par une matrice, et qui cherche à établir ses propres ramifications vasculaires. La thérapie génique vise donc ici une entité, un site précis de l'organisme, et non pas une population cellulaire.

L'approche « Dracula » est limitée aux seuls patients atteints de pathologies tumorales et chez lesquels on soupçonne l'absence de métastases (ce qui, dans bien des cas, nécessite un diagnostic précoce). Mais il résulte aussi de ses caractéristiques que cette

---

<sup>521</sup> C'est à dire "saine" : non mutée et fonctionnelle. Cette version sauvage est utilisée dans certains protocoles de thérapie génique visant à reconstituer des tissus musculaires (cardiaques notamment) ou cérébraux (traitement de la maladie de Parkinson).

<sup>522</sup> "Its targets are the tumor cells, the endothelial cells, the extracellular matrix, or the proteolytic enzymes". Zhang, J., Russel S., (1996), op. cit.

<sup>523</sup> Zhang, J., Russel S., (1996), op. cit.

approche est totalement indifférente à la mutabilité et aux éventuelles résistances développées par les cellules tumorales. Dépourvue de tout effet secondaire, l'approche est donc plus particulièrement étudiée chez des patients pour lesquels un traitement classique a échoué, et qui se voient confrontés au développement d'une nouvelle tumeur.

### **L'approche protectrice.**

L'approche dite « protectrice » repose sur l'utilisation quasi-unique du gène MDR1, pour « Multi Drug Resistance ». Ce gène confère aux cellules qui l'expriment la capacité de résister aux principales substances utilisées en chimiothérapie<sup>524</sup>. Différents travaux ont en effet montré que l'efficacité d'une chimiothérapie augmentait en corrélation avec la quantité d'agents actifs utilisés. Principal problème : une dose trop élevée risque de réduire à néant l'immunité du patient, et de mettre en danger son existence.

Ce gène est donc utilisé pour protéger les cellules qui vont permettre la reconstitution immunitaire d'un patient après la chimiothérapie. Les protocoles de thérapie génique qui y ont recours visent à doter des cellules souches hématopoïétiques de cette résistance grâce au gène MDR1. Ils visent à accroître la dose de chimiothérapie à laquelle peut être exposé un patient. L'utilisation d'un transfert de gène (et notamment du transfert *in vitro*) permet de cibler l'apport du gène MDR1, en le limitant aux seules cellules immunitaires. Un ciblage fiable est en effet nécessaire, puisqu'une cellule tumorale exprimant MDR1 se verrait à son tour conférer une résistance à la chimiothérapie.

---

<sup>524</sup> Pour un point détaillé sur cette approche cf. notamment Shrimdkandada S., Fu S. et al., (1999), "MDR-1 for Chemoprotection Using Retroviruses to Modify Hematopoietic Cells and Cytosine Deaminase for Chemosensitization Using Adenoviral Vectors to Modify Epithelial Neoplastic Cells", Walther W., Stein U., Methods in Molecular Medicine, Vol. 35 : Gene Therapy: Methods and Protocols., Totowa NJ, Humana Press. 35: 609-616.

D'un point de vue clinique, l'approche se heurte néanmoins à des obstacles : outre la difficulté à faire parvenir le gène MDR1 dans les cellules les plus fondamentales du système immunitaire<sup>525</sup>, elle se heurte aux effets secondaires de la chimiothérapie lourde qu'elle permet et implique. Si la thérapie génique permet en effet de préserver la reconstitution immunitaire, le danger est toujours présent que le recours à la chimiothérapie n'ait un impact sur le fonctionnement de certains organes. De plus, et la question ne saurait être contournée, la chimiothérapie se caractérise par des effets désastreux en termes de qualité de vie pour les patients. Une technique qui permet de confronter les malades à des doses encore plus élevées ne va pas sans soulever une questionnement éthique quant à l'opportunité de soins aussi pénibles.

Comparée aux autres stratégies de thérapie génique anticancéreuse, l'approche « protectrice » est entièrement conditionnée par le recours à une forme conventionnelle de traitement : la chimiothérapie. Ce type de protocole ne fait sens que dans la perspective du recours à cette dernière. Le procédé a parfois été décrit comme une « sélection artificielle »<sup>526</sup> (par opposition à la sélection naturelle) : ce sont ici le l'investigateur et le clinicien qui à la fois fournissent à une population de cellules un nouveau caractère (la résistance à certains produits toxiques), et induisent une pression sélective (la mise en présence de ces produits). Seules les cellules dotées du nouveau caractère survivent, à l'inverse de celles (cellules tumorales) qui en sont privées. Comme dans le cadre des approches par « gène-suicide », la distinction entre cellules saines et tumorales n'est pas directement liée aux caractéristiques de ces dernières, mais établie, fondée sur la base du transfert de gènes. A l'opposé toutefois de celle ci, elle permet, en conjonction avec la chimiothérapie, un effet systémique. Son action ne se limite pas à une partie, une zone donnée de l'organisme : elle est

---

<sup>525</sup> Zhang, J., Russel S., (1996), *op. cit.*

<sup>526</sup> Shrimdkandada S., Fu S. et al., (1999), *op. cit.*

susceptible de venir à bout de cellules tumorales disséminées en différents points de l'organisme.

Annexe B - Mise en écriture d'une procédure :  
« Obtention de cellules mononuclées par gradient de  
Ficoll ».

Centre Intégré de Thérapie Génique AP-HP	<b>OBTENTION DE CELLULES MONONUCLEES PAR GRADIENT DE FICOLL</b>	Page 1/12
Pitié-Salpêtrière	MO-PROD003 <b>SECTEUR PRODUCTION</b>	Rev 2

### I - PRINCIPE

Recueillir les cellules mononucléées (CMN) d'un Buffy - coat, grâce à un gradient de Ficoll, en éliminant les globules rouges (GR) et les polynucléaires (PN).

Le Ficoll étant toxique pour les cellules, il sera éliminé par trois lavages successifs.

### II - PERSONNEL

Personnel habilité de l'unité de production.

### III - MATERIELS, CONSOMMABLES ET LOCAUX

Laboratoire du Centre Intégré de Thérapie Génique (CITG).  
Feuille de résultats (I-PROD003)

#### 1. Matériel

- Balance de précision
- Clamps métalliques
- Laveur de cellules COBE 2991
- Minuteur
- Pompe péristaltique
- Poste de sécurité microbiologique (PSM)
- Soudeuse

#### 2. Consommable

- Bétadine
- Canules
- Compresses stériles
- Connecteur perfo poche
- Etiquettes d'identification du patient et du prélèvement.
- Kits de lavage COBE 2991 (x2)
- Poches de transfert 600 ml (x3)
- Prise d'air
- Tubes 5ml
- Tubulure adaptée à la pompe péristaltique
- Seringues 2, 5, 20ml.
- Sites d'injection

#### 3. Réactifs / Milieux

Rédaction	Visa	Vérification	Visa	Approbation	Visa	Date

Centre Intégré de Thérapie Génique AP-HP	<b>OBTENTION DE CELLULES MONONUCLEÉES PAR GRADIENT DE FICOLL</b>	Page 2/12
Pitié-Salpêtrière	MO-PROD003 <b>SECTEUR PRODUCTION</b>	Rev 2

- Solution de sérum physiologique (NaCl, 0,9%) tamponnée (poche de 1 litre).
- Ficoll (2 flacons de 100 ml)
- Albumine humaine 4% (1 flacon de 500ml)
- Albumine humaine 4% (2 flacons de 100ml)

#### **IV - HYGIENE ET SECURITE**

Tout matériel mis sous la hotte est vaporisé avec de l'Hexanios G+R avant utilisation.

Ce mode opératoire ne s'applique qu'à un seul patient à la fois. **Toutes les poches et kit utilisés pour un même patient doivent être identifiés à ce nom. Toutes solidarizations ou désolidarizations doivent être contrôlées par deux personnes différentes pour s'assurer de la concordance des identités.**

**Avant toute connexion (poches, tubulures ...), passer une compresse stérile imbibée de Bétadine au niveau de la connexion.**

#### **V - CONTENU**

Étapes :

1. Préparation des solutions
2. Mise en place du kit
3. Transvasement de l'échantillon dans le bérêt
4. Centrifugation
5. Lavage / Récupération

##### **V-1 PREPARATION DES SOLUTIONS**

**(la veille et à conserver à 4°C ou le jour même)**

**Les poches préparées sont identifiées grâce à une étiquette d'identification du patient.**

Sous un PSM :

Préparer une poche avec 180 ml de Ficoll :

- ✓ Poser une prise d'air sur le flacon de Ficoll

Rédaction	Visa	Vérification	Visa	Approbation	Visa	Date

Centre Intégré de Thérapie Génique AP-HP	<b>OBTENTION DE CELLULES MONONUCLEÉES PAR GRADIENT DE FICOLL</b>	Page 3/12
Pitié-Salpêtrière	MO-PROD003 <b>SECTEUR PRODUCTION</b>	Rev 2

- ✓ A l'aide du perforateur de la poche de transfert, et sur la balance de précision transférer 180 ml Ficoll (sachant que 1 g = 1 ml)
- ✓ Souder la tubulure

ÖPréparer une poche avec 100 ml d'albumine humaine à 4%

- ✓ Poser une prise d'air sur le flacon d'albumine humaine à 4%
- ✓ A l'aide du perforateur de la poche de transfert, et sur la balance de précision transférer 100 ml d'albumine (sachant que 1 g = 1 ml)
- ✓ Souder la tubulure

ÖPréparer une poche avec 500 ml d'albumine humaine à 4%

- ✓ Poser une prise d'air sur le flacon d'albumine humaine à 4% (flacon de 500 ml)
- ✓ A l'aide du perforateur de la poche de transfert, et sur la balance de précision transférer 500 ml d'albumine ( sachant que 1 g = 1 ml)
- ✓ Souder la tubulure

**V-2 MISE EN PLACE DU KIT**

**Sortir à l'avance les solutions préparées la veille, et les conserver à température ambiante et l'abri de la lumière avant toute utilisation.**

Sous un PSM :

ÖVérifier le Kit de lavage COBE 2991 :

- ✓ L'intégrité de l'emballage du Kit, la date d'expiration, relever le n° de lot (le noter sur la feuille de résultat I-PROD003)
- ✓ L'intégrité du Kit : tubulures, contour du bécet et le joint en céramique.
- ✓ Enlever l'étiquette du bécet
- ✓ Apposer une étiquette d'identification sur le Kit

ÖPréparer le kit :

- ✓ Clamper l'ensemble des tubulures à 1 cm du " T ".
- ✓ Connecter les poches aux tubulures dans l'ordre suivant :

Rédaction	Visa	Vérification	Visa	Approbation	Visa	Date

Centre Intégré de Thérapie Génique AP-HP	<b>OBTENTION DE CELLULES MONONUCLEÉES PAR GRADIENT DE FICOLL</b>	Page 4/12
Pitié-Salpêtrière	MO-PROD003	
	<b>SECTEUR PRODUCTION</b>	Rev 2

<b>Poche</b>	⇒	<b>Couleur de la tubulure</b>
Poche recueil contenant de l'albumine	⇒	tubulure bleue
Poche de Ficoll	⇒	tubulure verte
Prélèvement de moelle(*)	⇒	tubulure rose

(\*) Via la tubulure de la pompe péristaltique

Au niveau de la COBE,

Mise en place du Kit (MO-UTIL007).

- ✓ Poche albumine côté gauche de la COBE.
- ✓ Suspendre la poche Buffy-coat en haut et à gauche de la COBE .
- ✓ Suspendre la poche de Ficoll en haut et à droite de la COBE.
- ✓ Insérer la tubulure de la pompe péristaltique dans la pompe
  - Attention au sens!
  - Réduire au minimum la longueur de la tubulure entre la pompe et la tubulure COBE

### V-3 TRANSVASEMENT DE L'ECHANTILLON DANS LE BERET

Transfert du Ficoll dans le bérêt :

- ✓ Régler les paramètres :
  - « Débit sortie surnageant » : ZERO
  - « Vitesse centrifugation » : 1700 trs/min
  - « Temps mini barbotage »: 30 sec.
  - « Vol. surnageant Extrait » : 600 ml.
- ✓ Amener le Ficoll dans le bérêt en déclampant la tubulure verte et le bérêt
- ✓ Chasser les bulles d'air, pour cela :
  - Faire **Départ Centrifugation**
  - Puis **sortie surnageant**
  - Augmenter progressivement « Débit sortie surnageant » jusqu'à 250 ml/min..
  - Lorsque le Ficoll arrive dans la poche vide, simultanément :

Rédaction	Visa	Vérification	Visa	Approbation	Visa	Date

Centre Intégré de Thérapie Génique AP-HP	<b>OBTENTION DE CELLULES MONONUCLEÉES PAR GRADIENT DE FICOLL</b>	Page 5/12
Pitié-Salpêtrière	MO-PROD003 <b>SECTEUR PRODUCTION</b>	Rev 2

- Appuyer sur **Stop restaur**
- Clamper la tubulure verte.
- Réguler la descente du Ficoll jusqu'au « T », pour cela agir au niveau du clamp de la tubulure verte, puis reclamper la tubulure verte.
- Clamper le béret.

Ö@ransfert de l'échantillon dans le béret :

- ✓ Vérifier les paramètres :
  - « Débit sortie surnageant » : ZERO
  - « Vitesse centrifugation » : 1700 trs/min
  - « Temps mini barbotage » : 30 sec.
  - « Vol. surnageant extrait » : 600 ml.
- ✓ Faire **Départ centrifugation**
- ✓ Déclamper la tubulure verte ainsi que la tubulure rose.
- ✓ Régler le débit de la pompe au minimum et mettre la pompe sous tension
  - Faire passer l'air contenu dans la tubulure rose dans la poche vide de Ficoll.
- ✓ Quand les cellules arrivent au « T » du kit, simultanément :
  - Clamper la tubulure verte et déclamper le béret.
- ✓ Laisser descendre les cellules sur le Ficoll (masser de temps en temps la poche buffy).
- ✓ Lorsque 1/3 de l'échantillon est passé dans le béret, augmenter progressivement le débit de la pompe.
- ✓ Lorsque les cellules sont à 4 cm de la pièce centrale, simultanément :
  - Clamper le béret et arrêter la pompe.
  - Vérifier que toutes les tubulures sont clampées.

**V-4 CENTRIFUGATION**

Ö@entrifugation

Rédaction	Visa	Vérification	Visa	Approbation	Visa	Date

Centre Intégré de Thérapie Génique AP-HP	<b>OBTENTION DE CELLULES MONONUCLEÉES PAR GRADIENT DE FICOLL</b>	Page 6/12
Pitié-Salpêtrière	MO-PROD003 <b>SECTEUR PRODUCTION</b>	Rev 2

**Le temps de centrifugation est décompté à partir du moment où l'ensemble de l'échantillon est dans le bérêt.**

- ✓ Laisser centrifuger 20 min..
- ✓ A la fin de la centrifugation, extraire le surnageant du bérêt, pour cela :
  - Déclamer le bérêt.
  - Simultanément :
    - Faire **sortie surnageant**
    - Déclamer la tubulure violette (poubelle).
  - Augmenter progressivement « Débit sortie surnageant » jusqu'à 100 ml/min..
- ✓ Contrôler visuellement l'arrivée de l'anneau des CMN.

**ÖRécupération de l'anneau de CMN**

- ✓ Lorsque l'anneau est à 3 cm de la pièce centrale, simultanément :
  - Mettre « Débit sortie surnageant » sur Zéro
  - Simultanément clamer la tubulure violette et déclamer la tubulure bleue.
- ✓ Quand les globules rouges arrivent au niveau du « T », simultanément :
  - Faire **Stop restaur**
  - Clamer la tubulure bleue au niveau du « T ».

**ÖRécupérer la poche de recueil :**

- ✓ Souder la tubulure bleue au-dessus de la pince.
- ✓ Désolidariser la poche du reste du Kit.
- ✓ Stripper la tubulure bleue.
- ✓ Souder la tubulure bleue au niveau de la poche.

**ÖGestion des déchets**

**Conserver la poubelle et le bérêt, jusqu'à l'obtention du résultat du nombre CMN, pour cela :**

- ✓ Clamer la tubulure jaune.

Rédaction	Visa	Vérification	Visa	Approbation	Visa	Date

Centre Intégré de Thérapie Génique AP-HP	<b>OBTENTION DE CELLULES MONONUCLEÉES PAR GRADIENT DE FICOLL</b>  MO-PROD003	Page 7/12
Pitié-Salpêtrière	<b>SECTEUR PRODUCTION</b>	Rev 2

- ✓ Souder et désolidariser les tubulures verte, rose et celle du béret.
- ✓ Mettre ces dernières dans le container à déchet.
- ✓ Peser la poubelle pleine, déduire le volume.

On considère  $\text{Volume (ml)} = \text{Poids total (g)}$

- ✓ Noter sur la poubelle le volume de liquide ainsi que la provenance de cette poubelle.
- ✓ Conserver à la poubelle reliée à la tubulure jaune (ne pas souder).

## V-5 LAVAGES / RECUPERATION

### Sous PSM

#### Vérifier le Kit de lavage COBE 2991 :

- ✓ L'intégrité de l'emballage du Kit, la date d'expiration, relever le n° de lot (le noter sur la feuille de résultat I-PROD003)
- ✓ L'intégrité du Kit : tubulures, contour du béret et le joint en céramique.
- ✓ Enlever l'étiquette du béret et tarer le béret (le noter sur l'imprimé I-PROD003)
- ✓ Apposer une étiquette d'identification sur le Kit

#### Préparer le Kit :

- ✓ Clamper l'ensemble des tubulures à 2 cm du « T ».
- ✓ Connecter les poches aux tubulures dans l'ordre suivant :

<b>Poche</b>	⇒	<b>Couleur de la tubulure</b>
Albumine à 4 % (500 ml)	⇒	tubulure jaune
Sérum physiologique tamponné (1000 ml)	⇒	tubulure verte
Cellules mononucléées (CMN)	⇒	tubulure rose

#### Au niveau de la COBE,

Rédaction	Visa	Vérification	Visa	Approbation	Visa	Date

Centre Intégré de Thérapie Génique AP-HP	<b>OBTENTION DE CELLULES MONONUCLEÉES PAR GRADIENT DE FICOLL</b>	Page 8/12
Pitié-Salpêtrière	MO-PROD003 <b>SECTEUR PRODUCTION</b>	Rev 2

Mise en place du kit (MO-UTIL007).

- ✓ Suspendre la poche d'albumine côté droit de la COBE.
- ✓ Suspendre la poche de sérum physiologique en haut et à droite de la COBE.
- ✓ Suspendre la poche de CMN en haut et à gauche de la COBE.
- ✓ Régler les paramètres :
  - « Débit sortie surnageant » : ZERO
  - « Vitesse centrifugation. » : 3000 trs/min
  - « Temps mini barbotage » : 30 sec.
  - « Vol. surnageant. Extrait ». : 450 ml.
- ✓ Chasser l'air contenu dans la tubulure jaune vers la poubelle :
  - Clamper le bérêt.
  - Déclamper les tubulures jaune et violette.
  - Lorsque l'albumine arrive au « T » du kit, clamper les tubulures jaune et violette.

Transvasement de l'échantillon dans le bérêt :

- ✓ Faire descendre les CMN dans le bérêt en déclampant la tubulure rose.
- ✓ Chasser les bulles d'air, pour cela :
  - Faire **Départ centrifugation**
  - **sortie surnageant**
  - Augmenter progressivement le « Débit sortie surnageant » jusqu'à 250 ml/min
  - Une fois que la suspension cellulaire arrive dans la poche, simultanément :
    - Appuyer sur **barbotage / lavage**
    - Clamper la tubulure rose.
  - Réguler la descente de l'échantillon jusqu'au « T », pour cela agir au niveau du clamp de la tubulure rose.
  - Clamper la tubulure rose
- ✓ Rincer la poche échantillon, pour cela :

Rédaction	Visa	Vérification	Visa	Approbation	Visa	Date

Centre Intégré de Thérapie Génique AP-HP	<b>OBTENTION DE CELLULES MONONUCLEÉES PAR GRADIENT DE FICOLL</b>	Page 9/12
Pitié-Salpêtrière	MO-PROD003 <b>SECTEUR PRODUCTION</b>	Rev 2

- Clamper le bérêt.
- Déclamper les tubulures rose et verte.
- Laisser passer environ 20 ml de sérum physiologique.
- Clamper la tubulure verte.
- Masser la poche et déclamper le bérêt.
- ✓ Compléter le bérêt avec du sérum physiologique :
  - Déclamper la tubulure verte.
  - Compléter le bérêt avec le sérum physiologique (jusqu'à ce que le sérum physiologique ne coule plus).
  - Clamper la tubulure verte.
  - Vérifier que toutes les tubulures sont clampées ainsi que les paramètres de réglage.
- ✓ Faire **départ centrifugation**.

ÖPremier lavage (avec du sérum physiologique)

- ✓ Centrifuger pendant 10 min. à 3000 trs / min avec « Débit sortie surnageant » sur zéro.
- ✓ A la fin de la centrifugation, extraire le surnageant, pour cela :
  - Déclamper la tubulure violette et faire **sortie surnageant**.
  - Augmenter progressivement le « Débit sortie surnageant » jusqu'à 250 ml / min
  - Vérifier que « Vol. surnageant. extrait » est sur 450 ml
  - Lorsqu'il n'y a plus de surnageant qui sort, simultanément :
    - Faire **barbotage lavage**
    - Reclamer la tubulure violette,

ÖDeuxième lavage (avec du sérum physiologique)

- ✓ Pendant le barbotage :
  - Déclamper la tubulure verte pour compléter le bérêt avec du sérum physiologique
  - Reclamer la tubulure verte et le bérêt
  - Régler les paramètres :
    - « Débit sortie surnageant » : ZERO

Rédaction	Visa	Vérification	Visa	Approbation	Visa	Date

Centre Intégré de Thérapie Génique AP-HP Pitié-Salpêtrière	<b>OBTENTION DE CELLULES MONONUCLEÉES PAR GRADIENT DE FICOLL</b>	Page 10/12
	MO-PROD003	
	<b>SECTEUR PRODUCTION</b>	Rev 2

- « Vitesse centrifugation » : 3000 trs/min
- « Temps mini barbotage » : 30 sec.
- « Vol. surnageant. Extrait » : 500 ml.
- ✓ Centrifuger pendant 10 min..
- ✓ A la fin de la centrifugation, extraire le surnageant, pour cela,
  - Déclamper la tubulure violette et faire **sortie surnageant**.
  - Augmenter progressivement « Débit sortie surnageant » jusqu'à 250 ml / min.
  - Lorsqu'il n'y a plus de surnageant qui sort, simultanément :
    - Faire **barbotage lavage**.
    - Reclamer la tubulure violette

**ÖTroisième lavage** (avec de l'albumine à 4 %)

- ✓ Pendant le barbotage :
  - Compléter le bérêt avec de l'albumine 4% (**Attention à ne pas amener d'air dans le bérêt**).
  - Déclamper la tubulure jaune et le bérêt.
  - Régler les paramètres :
    - « Débit sortie surnageant » : ZERO
    - « Vitesse centrifugation » : 3000 trs/min
    - « Temps mini barbotage » : 30 sec.
    - « Vol. surnageant. Extrait » : 540 ml.
- ✓ Centrifuger pendant 10min.
- ✓ A la fin de la centrifugation, extraire le surnageant, pour cela :
  - Déclamper la tubulure violette et faire **sortie surnageant**.
  - Augmenter progressivement le « Débit sortie surnageant » jusqu'à 200 ml / min.
  - Vérifier que le « Vol. surnageant. extrait » est réglé sur 540 ml.
  - Reclamer la tubulure violette, lorsqu'il n'y a plus de surnageant qui sort.
- ✓ Faire **barbotage-lavage**

Rédaction	Visa	Vérification	Visa	Approbation	Visa	Date

Centre Intégré de Thérapie Génique AP-HP Pitié-Salpêtrière	<b>OBTENTION DE CELLULES MONONUCLEÉES PAR GRADIENT DE FICOLL</b>	Page 11/12
	MO-PROD003	
	<b>SECTEUR PRODUCTION</b>	Rev 2

- ✓ Faire stop retour
- ✓ Récupérer le bérêt :
  - Clamper le bérêt
  - Souder au-dessus de la pince.

ÖRécupération des cellules mononucléées

Sous PSM :

- ✓ Etiqueter une poche de transfert 600ml au nom du patient.
- ✓ Poser un perfo poche femelle avec un site d'injection sur cette poche.
- ✓ Tarer la poche de transfert étiquetée.
- ✓ A l'aide d'une compresse stérile masser le bérêt.
- ✓ Transférer le contenu du bérêt dans cette poche de transfert à l'aide du perforateur de la poche.
- ✓ Rincer le bérêt , pour cela :
  - Plier la poche de transfert contenant l'échantillon.
  - Injecter environ 20 ml d'albumine 4%, à l'aide d'une seringue dans la poche de transfert, et transférer immédiatement dans le bérêt.
  - A l'aide d'une compresse stérile masser le bérêt.
  - Transférer le liquide de rinçage dans la poche de recueil.
  - Recommencer l'opération une fois.
  - Souder la tubulure
- ✓ Peser la poche de CMN et en déduire son volume

$$\text{Volume (ml)} = [\text{poids total (g)} - \text{tare de la poche (g)}] / 1,03$$

Noter le volume final sur la feuille de calcul (I-PROD003)

ÖPrélever les aliquotes pour le contrôle qualité, pour cela :

- ✓ Prélever au niveau du site d'injection, grâce à une seringue couplée à une canule :

Issue de	Contrôle		Tube	N / V	Destination	
<del>Molle</del> Rédaction	Visa	Vérification	Visa	Approbation	Visa	Date

Centre Intégré de Thérapie Génique AP-HP Pitié-Salpêtrière	<b>OBTENTION DE CELLULES MONONUCLEÉES PAR GRADIENT DE FICOLL</b>	Page 12/12
	MO-PROD003	
	<b>SECTEUR PRODUCTION</b>	Rev 2

	Numération	Sec	0,5 ml	Hématologie
	Cytométrie CD34+			CERVI
	Culture à court terme des progéniteurs			

N : Nombre de cellules, V : volume

#### Gestion des déchets

- ✓ Peser la poubelle pleine, déduire le volume.

On considère

$$\text{Volume (ml)} = \text{Poids total (g)}$$

- ✓ Mettre la poubelle dans le container à déchet. Noter sur le container le volume de liquide.
- ✓ Eliminer l'ensemble du Kit dans un container à déchet.

Rédaction	Visa	Vérification	Visa	Approbation	Visa	Date

Annexe C - Lexique : quelques-uns des principaux acronymes et termes techniques utilisés dans cette thèse.

AFM : Association Française contre les Myopathies

AFSAPPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

AP-HP : Assistance Publique-Hopitaux de Paris

CCNE: Comité Consultatif National d’Ethique

CCPPRB: Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

CGB: Commission du Génie Biomoléculaire

CGG : Commission du Génie Génétique

CITG : Centre Intégré de Thérapie Génique

Cytokine : Du grec kutos, cellule, et kinéo, stimuler, ce mot récent désigne des substances produites par des globules blancs, qui agissent comme messenger ou médiateur sur d'autres cellules. Les principales cytokines sont les facteurs de croissance, les interleukines et la cachectine.

DICS : Déficit Combiné Immunitaire Sévère.

FDA : Food and Drug Administration

GCV (ou ganciclovir) : substance chimique, généralement utilisée dans le traitement de l'herpès, qui tue les cellules exprimant le gène HSV-TK1.

GFP : Green Fluorescent Protein.

Greffon contre l'hôte (Maladie du) : voir GVHD

GVH ou GVHD : Graft Versus Host Disease.

HSV-TK1 : gène notamment présent dans les cellules herpétiques. Il a entre autres pour propriété de rendre la cellule vulnérable au GCV.

ILD-TK1 : acronyme désignant le protocole de thérapie génique décrit dans le cinquième chapitre de cette thèse.

NIH : National Institute of Health

PTG : Produit de thérapie génique

SCID : voir DICS (il s'agit de la version anglaise de l'acronyme)

TK : abrégé de HSV-TK1.

Transgène : désigne un gène transféré dans le génome d'une cellule par un vecteur.

Vecteur : système de transfert de gènes. Les vecteurs visent à intégrer dans le génome d'une cellule un nouveau gène, afin que celui-ci y soit exprimé.