



RAPPORT: PREMIER DECES RAPPORTE DE THERAPIE GENIQUE

J.C. Dumon, M. Sneyers et W. Moens

TABLE DES MATIERES

Chapitre I: Le cas clinique.....	2
Introduction.....	2
Déficiency partielle en ornithine transcarbamylase.....	2
Protocole clinique.....	2
Cas clinique.....	3
Aspect réglementaire.....	3
Conclusion.....	4
Références.....	5
Informations sur le décès.....	5
« News » sur Internet.....	5
Annonces et publications du RAC/FDA.....	5
Littérature annexe.....	7
Chapitre II: Implications.....	8
Introduction.....	8
Historique de l'essai clinique.....	8
Réactions d'investigateurs et de membres du RAC à l'annonce de ce décès.....	9
Actions de la FDA et du RAC.....	10
Création au sénat américain du « Public Health Subcommittee ».....	12
Arrêts spontanés d'essais cliniques de thérapie génique.....	12
Evaluation éthique de la thérapie génique.....	13
Conséquences aux USA.....	14
Références.....	14
Références sur internet.....	14
Références "papier".....	14

Chapitre I: Le cas clinique

Introduction

Dans le courant du mois de décembre, nous avons appris par la littérature (3-5) et par l'internet (1-2), la mort d'un patient des suites de l'injection d'un vecteur adénoviral, dans le cadre d'un essai clinique de thérapie génique réalisé à l'Université de Pennsylvanie. *Le Service de Biosécurité et Biotechnologie (SBB) et le Conseil de Biosécurité sont dans l'obligation de délivrer des avis pour l'autorisation de nouveaux protocoles ou des amendements de protocoles cliniques de thérapie génique utilisant ce type de vecteur. Le SBB a donc adressé un courrier au « Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) » américain demandant de plus amples informations relatives à ce décès. En absence de réponse du RAC, et malgré l'intervention de l'ambassade américaine à Bruxelles, le SBB a récolté les informations disponibles. Le présent rapport est la synthèse de ces informations.*

Déficiences partielles en ornithine transcarbamylase

La pathologie traitée lors de cet essai est la déficience partielle en ornithine transcarbamylase (OCT), enzyme de la matrice mitochondriale intervenant dans le cycle de l'urée. Cette pathologie génétique résulte d'une mutation du gène de l'OCT qui chez les hémizygotés, réduit l'activité de production hépatique d'OCT de 80 à 90%. Cette déficience hépatique en OCT se développe tôt dans l'enfance et conduit à l'accumulation d'ammoniaque dans le sang et le cerveau aboutissant à une encéphalopathie hyper ammoniacale fatale en l'absence de traitement. Cette pathologie s'accompagne également d'une accumulation de glutamine dans le sang et d'une excrétion urinaire d'acide orotique anormalement élevée. Le traitement classique de cette pathologie est l'administration de L-Citrulline et une diète protéique sévère. Dans certains cas, la transplantation de foie peut être envisagée (27). Il est à noter que ces patients sont particulièrement vulnérables à n'importe quelle infection (17). La thérapie génique est devenue récemment une approche thérapeutique.

Protocole clinique

L'essai clinique impliqué était un essai de phase I. L'essai a été réalisé à l'hôpital de l'Université de Pennsylvanie (General Clinical Research Center) et au Children's National Medical Center ; l'investigateur principal était le Dr Mark L. Batshaw, les co-investigateurs les Drs James M. Wilson et Steven Raper. Cet essai avait été approuvé par le Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) le 4/12/95 sous la référence ORDA 9512-139 (28) et ID UPSM-FDR001529. L'essai clinique utilisait un vecteur adénoviral délété pour le gène E1 de

l'adénovirus (facteur de transcription nécessaire à la réplication de l'adénovirus) et présentant une mutation sensible à la température pour le gène E2. Ce vecteur exprime le gène humain de l'OCT. Des doses de 1×10^8 à 3×10^9 unités de particules infectieuses/kg (2×10^{10} à 6×10^{11} particules virales/kg) ont été injectées dans une des branches de l'artère hépatique via un cathéter. Les critères particuliers d'inclusion des patients prévoyaient que la pathologie soit stable depuis au moins un mois, que la concentration sanguine en ammoniacque soit inférieure à $70 \mu\text{M}$ et que le titre en anticorps neutralisants anti-adénovirus soit inférieur à 1280. Il est à noter que dans les critères d'exclusion, il était recommandé que les patients ne présentent pas d'hépatite virale, de SIDA ou de tuberculose active (28).

Cas clinique

Jesse Gelsinger, patient de 18 ans, était le dix-huitième patient incorporé volontairement dans cet essai clinique (14) sous la référence OCT.019 (10). Ce patient a reçu l'injection de 3.8×10^{13} particules virales (3×10^9 unités de particules infectieuses/kg) le 13 septembre 1999 (4). Post injection, ce patient a rapidement développé de la fièvre à 40°C (13) associée à une tachycardie, des nausées, des vomissements ainsi qu'à des douleurs musculaires (13). Rapidement s'est installée une atteinte hépatique (10) associée à une coagulation intra-vasculaire disséminée qui était en voie d'amélioration dans les 48h (11). Malheureusement, après deux jours, le patient entre dans le coma (9) et développe une détresse respiratoire (ARDS) nécessitant une ventilation artificielle (13). Face à la gravité du tableau clinique développé et à l'atteinte cérébrale, les cliniciens décident d'interrompre la ventilation artificielle (18). Le décès est constaté 4 jours post injection. A l'autopsie, on constatait une infiltration et une inflammation des poumons (18), ainsi qu'une anoxie des reins et du cerveau, avec atteinte de la rate et du foie (16). On trouvait également au niveau de la moelle osseuse, une absence des cellules précurseurs des érythrocytes, ainsi qu'une anomalie de la maturation des lignées précurseurs des leucocytes (10), ce qui pourrait être associé à une infection virale par un parvovirus de type B19 (17). Une enquête post mortem menée par les investigateurs a exclu une erreur humaine (8), et l'analyse spécifique du lot de vecteur administré à ce patient n'a révélé aucune anomalie particulière (10). En conclusion et d'après le Dr James Wilson, le patient est décédé des suites de l'injection du vecteur (8) qui a entraîné une riposte immunitaire violente (7) et une réaction inflammatoire exagérée (11) altérant de nombreux organes et entraînant la mort (5).

Aspect réglementaire

Comme stipulé dans l'appendice M-VII-C des « Guidelines for research involving recombinant DNA molecules : May 1999 » (24) éditées par le « National Institute of Health (NIH) » des USA, les investigateurs de cet essai clinique ont reporté ce décès auprès du « local

Institutional Review Board », du « Institutional Biosafety Committee », du NIH Office of Recombinant DNA Activities (ORDA) et de la « Food and Drug Administration » (FDA). Le 10 octobre 1999, suite à l'information de ce décès, la FDA décide de suspendre deux essais cliniques initiés par la firme Shering-Plough, utilisant des vecteurs adénoviraux exprimant le gène P53 dans le traitement du cancer, injectés soit directement dans le foie, soit injectés dans une branche de l'artère hépatique (6). Le 5 novembre 1999, le « Department of Health & Human Services » du RAC, rappelait aux sponsors et aux investigateurs principaux d'essais cliniques de thérapie génique, l'obligation d'avertir le « Center for Biologics Evaluation Research (CBER) » de la FDA ainsi que l'ORDA du NIH de tous les effets secondaires sérieux survenant lors des essais cliniques (24). Le RAC organisait également un symposium évaluant les problèmes de sécurité liés à l'utilisation des vecteurs adénoviraux (8 décembre 1999) (26). Suite à ce symposium¹, le RAC précisait que tout effet secondaire sérieux devait être rapporté dans les 15 jours, que ces effets soient une conséquence de la pathologie traitée ou non (19, 23), et le « Department of Health & Human Services » du RAC exigeait, dans une lettre du 13 décembre 1999, adressée aux différentes institutions conduisant des essais cliniques de thérapie génique, la revue des effets secondaires associés à tout essai clinique de thérapie génique (25). Ce qui reste particulièrement controversé, c'est la divergence entre la volonté du RAC de pouvoir diffuser les informations de ces effets secondaires et la position des industries de biotechnologie, qui au nom du principe de compétitivité, estiment que cette volonté d'information est non nécessaire et inappropriée (20, 21).

Conclusion

Du point de vue clinique on peut d'abord discuter de l'opportunité d'utiliser si lourdement (cathétérisme dans l'artère hépatique) un vecteur adénoviral d'expression transgénique transitoire (2 à 4 semaine) dans le cas d'une correction d'une déficience enzymatique congénitale: l'utilisation de ce type de vecteur dont on connaît la riposte inflammatoire importante, nous semble plus appropriée dans le cadre d'une thérapie anti-cancéreuse locale. De plus, si la réaction immunitaire vis-à-vis de ce type de vecteur peut être fatale, il est dès lors important de ne traiter que des patients qui présenteraient un statut immunologique à même de contrecarrer ou de minimiser si possible l'effet inflammatoire. De plus, si comme le pensait le Dr Wilson, l'effet délétère du vecteur a été potentialisé par une co-infection virale, il est indispensable de vérifier le statut viral du patient avant d'utiliser un vecteur de thérapie et le cas échéant, de prendre des mesures d'isolement pour protéger le patient de toute infection durant la thérapie. Enfin, il nous semble urgent de revoir tous les décès consécutifs aux essais de thérapie génique et en particulier de vérifier si d'autres patients ont

¹ Dont malheureusement les minutes ne sont toujours pas disponibles.

développé un tableau clinique similaire au tableau clinique développé par Jesse Gelsinger.

Enfin, du point de vue de l'aspect réglementaire, face à la mondialisation et à l'augmentation du nombre de protocoles de thérapie génique et du fait de la lenteur du processus de publication, il nous semble important qu'une diffusion des informations concernant les effets secondaires sérieux d'essais cliniques de thérapie génique soit organisée en temps réel utile pour les autorités d'avis en matière de sécurité et d'éthique.

Références

Informations sur le décès

1. Response to death in gene therapy trial
Cindy Le Mons and Mindy Rosen
National urea cycle disorders foundation
September 29, 1999
<http://www.nucdf.org/response.html>
2. First gene therapy related death
<http://www.hemophilia.org/research/news/gtxdeath.html>
3. Virus treatment questioned after gene therapy death. Sally Lehrman
Nature vol 401 7 October 1999, 517-518.
4. Thérapie génique : faut-il arrêter après le premier décès d'un patient traité ?
J. Mirenowicz, Médecine & Hygiène 57E année, 3 novembre 1999, p 2113.
5. Mémo. La recherche n°325 novembre 1999, p325.

« News » sur Internet

6. FDA suspends 2 gene therapy studies after Penn death
Associated Press
October 12, 1999
<http://www.bostonherald.com/bostonherald/heath/gene10121999.html>
7. Death blamed on gene therapy
December 2, 1999 Jennifer Brown
http://dailynews.yahoo.com/h/ap/1999/hl/gene_therapy_death_4html
8. Researchers say no error in gene therapy death-post
December 2, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991202/sc/health_gene_2.html
9. Death not blamed on gene therapy
December 2, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/ap/19991202/hl/gene_therapy_death_2.html
10. Penn researchers report: preliminary findings reported on the death of Jesse Gelsinger
December 2, 1999
Source: University of Pennsylvania Health System
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991202/hl.wb_2.html

11. Penn researchers did not error in gene therapy death
December 2, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991202/hl/lwb_2.html
12. Researchers say no error in gene therapy death
December 3, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991203/sc/health_gene_6.html
13. Experts probe U.S. teen's death after gene therapy
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 8, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991208/sc/health_genetherapy_1.html
14. Man blames government in son's gene therapy death
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 8, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991208/sc/health_genetherapy_2.html
15. Gene therapy trial death raises question
December 9, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991209/hl/wb_6.html
16. Death of teen causes dismay, finger-pointing
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 9, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991209/sc/health_genetherapy_4.html
17. Scientists debate gene therapy death
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 9, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991209/sc/health_genetherapy_5.html
18. Gene therapy hearing starts
Paul Recer ap science writer
December 10, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/ap//19991210/sc/gene_therapy_8.html
19. Panel proposes gene therapy rules
Paul Recer ap science writer
December 10, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/ap/19991210/sc/gene_therapy_10.html
20. Gene therapy death puzzles scientist, regulators
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 10, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991210/sc/health_genetherapy_7.html
21. Agencies, companies debates new gene therapy rules
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 13, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991213/sc/health_genetherapy_11.html
22. Patients keep faith despite gene therapy death
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 13, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991213/sc/genetherapy_patients_5.html

23. Panel urges strict reporting of gene therapy trial complication
December 13, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991213/hl/dsc_12html

Annonces et publications du RAC/FDA

24. Serious Adverse Event Reporting Form, November 5, 1999, FDA Letter to IND Sponsors/Principal Investigators of Gene Transfer Clinical Trials Regarding Protocol Submission and Adverse Event Requirements in Adobe PDF.
25. Announcements/Important News, November 22, 1999, Letter from ORDA to All Institutions Conducting Human Gene Transfer Research Regarding Requirements for Reporting Serious Adverse Events
26. Announce meeting: National Institutes of Health Recombinant DNA Advisory Committee (RAC): Symposium and Meeting: December 8-10, 1999: Bethesda, Maryland. Agenda

Littérature annexe

27. Ornithine Transcarbamylase Deficiency?
<http://www.aim4health.com/family/otc.htm>
28. Hum Gene Ther 1999 Sep 20; 10(14): 2419-37
Recombinant adenovirus gene transfer in adults with partial ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD).
Batshaw ML, Wilson JM, Raper S, Yudkoff M, Robinson MB.

Chapitre II: Implications

Introduction

La thérapie génique est particulière dans l'histoire de la médecine parce qu'elle est sensée fonder des médecines curative et prophylactique qui ambitionnent la correction de gène(s) dérégulé(s) ou défectueux de plus de 2000 cas de maladies génétiques, d'infections virales ou de déficiences fonctionnelles.

Comme d'autres formes de développement en médecine, la thérapie génique implique des aspects cliniques, scientifiques et socio-économiques complexes mais aussi des aspects éthiques nouveaux.

Le développement de la thérapie génique intervient également à une époque où l'exigence de transparence du public s'est affirmée comme une composante essentielle du développement des biotechnologies. Le présent rapport traduit d'ailleurs cette constatation.

L'annonce fin 1999 du premier décès causé par l'administration d'un vecteur adénoviral de troisième génération (Chapitre I) a soulevé un questionnement intense. Ce chapitre a pour but d'analyser les réactions et les implications de l'enquête à propos de ce décès.

Historique de l'essai clinique

L'essai clinique de phase I à l'origine du décès a été réalisé à l'hôpital " Clinical Research Center" de l'Université de Pennsylvanie et au Children's National Medical Center. L'investigateur principal était le Dr Mark L. Batshaw, les co-investigateurs, les Drs James M. Wilson et Steven Raper.

Le protocole visait à traiter de jeunes adultes atteints de déficience partielle en ornithine transcarbamylase (OCT) par un vecteur adénoviral codant pour le gène humain de l'OCT en injection dans une des branches de l'artère hépatique (voir chapitre I).

La procédure d'initialisation de cet essai clinique a été complexe et son protocole initial a subi un grand nombre d'amendements (56).

Les investigateurs avaient proposé initialement de traiter de très jeunes enfants par un vecteur adénoviral de sérotype 5 délété pour le gène E1 de l'adénovirus (facteur de transcription nécessaire à la réplication de l'adénovirus) et dont le gène E2 portait une mutation thermosensible. Le protocole d'administration stipulait l'injection du vecteur dans une des branches de l'artère hépatique.

Pour des raisons éthiques, le comité de contrôle de l'Université de Pennsylvanie a refusé que cet essai soit conduit sur de jeunes enfants, les parents étant dans l'impossibilité affective de donner un consentement éclairé (49).

En décembre 1995, cet essai clinique est proposé au RAC.

Le comité scientifique du RAC émit d'emblée les critiques suivantes : « avait-on le droit de traiter des patients asymptomatiques ? » et « l'acte de cathétérisme hépatique est risqué ». Le RAC proposait donc aux investigateurs d'injecter le vecteur en intraveineux. Cet amendement défini, le RAC approuvait cet essai clinique à 12 voix contre une et 4 abstentions. Le projet approuvé par le RAC a ensuite été soumis à la FDA.

La FDA a souligné que l'injection d'un vecteur adénoviral par voie systémique risquait de contaminer les cellules germinales, et en conséquence, la FDA proposait aux investigateurs de vérifier au moyen d'un modèle murin s'il y avait effectivement risque de transmission verticale du vecteur.

En septembre 1998, Wilson J. publiait dans le journal « Human Gene Therapy » la non transmission verticale du vecteur (96).

En finale, les investigateurs ont proposé l'utilisation d'un vecteur adénoviral de "troisième génération" (E1, E3 et E4) en injection intra-hépatique.

C'est cette version du protocole qui a été approuvée par la FDA (4,11).

Réactions d'investigateurs et de membres du RAC à l'annonce de ce décès

L'annonce du décès dans la presse a immédiatement suscité des réactions divergentes du monde scientifique concerné, en l'occurrence des investigateurs de la thérapie génique américaine.

Les investigateurs (1-3) du protocole impliqué ainsi que le Pr. F. Anderson de l'Université du « Southern California » de Los Angeles (11) et le Pr. L. Market du département pédiatrique de la « Duke University of Medical School » (6), ont présenté ce décès comme un événement tragique mais absolument imprévisible au vu des données des essais cliniques de phase I ou pré-cliniques disponibles dans la littérature (11,17). Ces investigateurs ont ensuite décrit le patient comme un héros ayant contribué à l'avancement de la recherche clinique (6).

Dans un registre moins romanesque, d'autres scientifiques ont critiqué divers aspects de ce protocole. Le Pr. R. Erickson de l'Université d'Arizona remettait en cause le fait de traiter des patients asymptomatiques (4); le Pr. T. Flotte de l'Université de Floride (19), le Pr. M. Seashore de l'Université de Yale, ainsi que le Pr. Erickson (5) exprimaient leurs doutes quant à l'utilisation d'un vecteur adénoviral dans ce type de pathologie (expression du transgène thérapeutique à court terme nécessitant des injections consécutives, provoquant alors une riposte immunitaire inhibant l'effet curatif espéré (Chapitre I et réf. 5, 22)), cela alors que des alternatives vectorielles stables et non immunogènes existaient et n'ont pas été explorées. Le Pr.

J. Samulski rappelait aussi que le cathétérisme hépatique était toujours un acte médical risqué et pouvant être fatal (4). Enfin, le Pr. I. Verma du « Salk Institute » de Californie déclarait que les critères de qualité des vecteurs adénoviraux n'étaient pas à l'heure actuelle suffisamment stricts (Chapitre 1 : réf. 3, 33).

Actions de la FDA et du RAC

Toujours à la suite de l'information publique de ce décès, la FDA a décidé de suspendre deux essais cliniques initiés par la firme Shering-Plough, recourant à des vecteurs adénoviraux injectés soit dans l'artère hépatique soit directement dans le foie (Chapitre I et 9,10), bien que d'après le Pr. S. Raper, ce type d'injection ait été utilisé avec succès dans différentes études (6).

Les experts du RAC ont également organisé un meeting le 8 décembre 1999 pour réunir les informations pré-cliniques et cliniques permettant de clarifier les causes de ce décès et d'évaluer les problèmes de sécurité liés à l'utilisation des vecteurs adénoviraux (Chapitre I). A ce meeting, le Pr. J Wilson a relaté les circonstances du décès (Chapitre I) et précisé que son équipe a observé chez ce patient une concentration sérique anormalement élevée d'interleukine 6² consécutive à l'injection (20). Le Pr. Wilson relate également qu'à l'autopsie, le vecteur adénoviral ainsi que le transgène sont retrouvés par PCR dans tous les organes de ce patient (y inclus les testicules). Le Pr. Wilson conclut que les vecteurs adénoviraux ne doivent pas être utilisés en systémique ou en intra-hépatique, ce que confirme le Pr. S. Woo, président de l'«American Society of Gene Therapy » (11).

Mais les données pré-cliniques et cliniques de l'essai ont suscité de nombreuses questions de la part du RAC.

Le RAC reproche aux investigateurs d'avoir inclus ce patient alors qu'il avait un taux d'ammoniaque sérique trop élevé (21, 23, 24, 31) et qu'il n'était pas médicalement stable (29). Les investigateurs rétorquent que le patient présentait au moment de l'enrôlement, une concentration sérique d'ammoniaque compatible avec les critères d'inclusion décrits dans le protocole (11, 24). Le RAC reproche également aux investigateurs de ne pas avoir décrit le cas de deux à quatre singes décédés lors d'une étude pré-clinique utilisant un vecteur adénoviral à des titres 20 fois supérieurs à ceux utilisés dans l'essai clinique humain incriminé (24, 28). Les investigateurs déclarèrent alors que le vecteur adénoviral utilisé chez les singes était un vecteur portant une délétion du gène E1 et affecté d'une mutation thermosensible du gène E2, alors qu'ils ont utilisé dans l'essai clinique un vecteur présentant à leurs yeux relativement moins de problèmes immunitaires c'est-à-dire, un vecteur adénoviral de troisième génération (E1, E3 et E4) (16, 18, 24, 71).

²Pour rappel, l'interleukine 6 est impliquée dans l'ARDS, et de plus, les macrophages (cellules impliquées dans la production d'interleukine 6) sont particulièrement infectables par les adénovirus (20).

Enfin, le RAC déclare que les investigateurs n'auraient pas rapporté l'observation chez trois des patients traités, d'une atteinte hépatique transitoire de stade III à la FDA en temps voulu (4, 18, 25).

L'expert de la FDA, K. Zoon, conclut que l'impact de ces déviations de protocole sur le décès n'est sûrement pas évident (24), mais que la FDA aurait arrêté l'inclusion des patients si elle avait été avertie des effets secondaires observés lors de cet essai (28, 49).

En conséquence des reproches à l'encontre des investigateurs de l'essai clinique pour la déficience en OCT, la FDA a mené une enquête auprès de l'« Institute for Human Gene Therapy » (IHGT) de l'Université de Pennsylvanie (34).

Cette enquête a révélé 18 violations de protocole dans la conduite de cet essai clinique, dont les principales sont (72):

1. Les patients n'ont pas été informés des risques inhérents à cet essai clinique (72).
2. Les patients ayant reçu les plus hautes doses de vecteur n'ont pas été prévenus qu'aucun effet thérapeutique n'avait été observé chez les patients traités par des doses de vecteur plus faibles (79, 64, 70).
3. Certains patients (dont le patient décédé) n'avaient pas accordé leur consentement éclairé (72).
4. Le patient décédé n'était pas éligible dans le protocole d'essai clinique.
5. Un conflit d'intérêts existe entre les investigateurs (J. Wilson) et une firme de biotechnologie (Genova) (19)³.
6. Des effets secondaires sérieux n'ont pas été rapportés à la FDA et au RAC.
7. Absence de concordance entre les dates de signature du consentement éclairé par le témoin et par le patient (40)⁴.
8. Monitoring des patients inadéquat et insuffisant (48, 59).

En pratique, la FDA a finalement décidé de suspendre toute nouvelle inclusion de patients aux essais cliniques menés par l'IHGT (34, 35, 42) et enjoint le Pr. Wilson à se justifier par rapport à ces violations de protocole (40).

Le président de l'Université de Pennsylvanie a déclaré vouloir coopérer avec la FDA et le RAC; il a exigé la formation d'un comité d'experts scientifiques extra-muros pour réévaluer les essais cliniques de thérapie génique conduits auprès de l'IHGT (36, 62).

³ J. Wilson est fondateur et consultant de la firme Genova, firme insufflant 20% du budget de recherche de l'IHGT.

⁴ Dans un essai clinique, lors du consentement éclairé, un témoin doit confirmer que le patient a bien compris l'essai clinique.

Création au sénat américain du « Public Health Subcommittee »

Face à la remise en question des essais de thérapie génique menés à l'IHGT, un sous comité du sénat américain a été mis en place pour évaluer la protection des patients inclus dans les essais de thérapie génique et restaurer la confiance du public dans le programme national de thérapie génique (45).

Une des premières démarches de ce comité a été d'exiger la liste des effets secondaires rencontrés dans tous les essais cliniques de thérapie génique (36, 42).

Une liste de 691 effets secondaires a été fournie alors que seulement 39 effets secondaires avaient été rapportés auprès du RAC (NIH) (41, 42, 52, 61). Les différents effets secondaires délétères dans le cas d'utilisation de vecteurs adénoviraux sont:

1. ARDS développé chez un patient atteint de mucoviscidose traité par un vecteur adénoviral en aérosol (1993) (16)
2. Atteinte hépatique transitoire de stade III (18)
3. Trouble de la coagulation avec diminution de la concentration sanguine en plaquettes (14, 20, 40)
4. Hypotension et tachycardie (40).

Quelques décès ont aussi été rapportés dans des essais cliniques visant à traiter l'ischémie du myocarde, mais ces décès ont été attribués à la pathologie et non au traitement (12, 21).

Des décès ont été également observés dans le traitement de cancer, mais les investigateurs ont attribué ces décès à la pathologie bien que, dans la plupart des cas, l'autopsie n'ait pas confirmé ce diagnostic (41, 44, 47).

En conséquence, ce sous-comité a reproché au NIH (RAC) et à la FDA de ne pas avoir traqué (*to track*) ces effets secondaires (52, 53) et de ne pas avoir coordonné leurs efforts (59). Le 9 février 2000, le président Clinton a remis en question le fonctionnement du NIH et de la FDA et a exigé la réévaluation des « guidelines » de thérapie génique (68) et la clarification des rôles de la FDA et du NIH (51) afin de mieux superviser les essais cliniques de thérapie génique (63).

Arrêts spontanés d'essais cliniques de thérapie génique

Dans ce contexte, certaines institutions cliniques ou scientifiques ont spontanément arrêté leurs essais cliniques de thérapie génique.

Dès décembre 1999, l'association « Cystic Foundation » arrêta deux essais cliniques utilisant l'adénovirus comme vecteur thérapeutique (58).

Le 28 janvier 2000, l'association « the Muscular Distrophy » annonçait la suspension de ses essais cliniques conduits à l'IHGT.

Le Pr. R. Junghans du « Harvard University Medical School » de Boston, annonçait la suspension d'essais cliniques dans le but de réécrire les protocoles afin d'exclure les patients présentant des problèmes cardiaques (45).

En février 2000, M. Rosenblatt, président du « Beth Israel Deaconess Medical Center » annonçait l'arrêt temporaire de différents essais cliniques de thérapie génique traitant le cancer, l'hémophilie et les déficiences génétiques en facteurs de coagulation (65).

Enfin, plus récemment, l'Université de Floride arrêta un essai clinique utilisant un liposome cationique (Allovectin-7) comme vecteur thérapeutique du mélanome, à la suite d'un résultat d'autopsie ne confirmant pas le décès des suites de la pathologie (81).

Evaluation éthique de la thérapie génique

Bien que l'évaluation bioéthique de protocoles cliniques soit en Belgique l'apanage des comités d'éthique locaux agréés, il n'en reste pas moins vrai que les autorisations d'essais cliniques de thérapie génique délivrées aux titres des réglementations régionales et/ou fédérale de biosécurité le sont à condition que les présidents des comités précités certifient au Conseil de Biosécurité que la revue des dossiers du point de vue bioéthique est survenue en parallèle et indépendamment de l'évaluation de la biosécurité.

La future directive GCP offrira une base légale européenne et belge à cet état de chose et surtout une co-responsabilité légale à ces comités dans les décisions d'autorisation.

En conséquence, et afin d'éviter que le Conseil de Biosécurité ne puisse être accusé de courte vue dans les dossiers de thérapie génique, il est utile de documenter brièvement les références essentielles relatives aux conséquences de l'enquête sur la gestion des protocoles de thérapie génique aux USA.

Etant donné les résultats modestes des effets thérapeutiques de la thérapie génique, comme le confirme le Dr A. Paterson, directrice de la FDA (23), et dans le souci de la préservation de la sécurité des patients (33), certains chantres de l'éthique médicale américaine ont soulevé le problème de la mauvaise information des patients inclus dans ces essais cliniques (50).

La tendance "marketing" observée dans le développement de la thérapie génique a été de minimiser les risques et d'amplifier le bénéfice thérapeutique, et ceci probablement sous la pression des investisseurs (60) et des investigateurs associés.

Pour le Dr A. Shamoo de l'Université du Maryland, les essais thérapeutiques de thérapie génique ne sont pas plus risqués que tout autre essai clinique (74).

Mais comme l'a rappelé le Pr. V. Ramalingaswani, les valeurs éthiques doivent primer sur le développement de nouvelles technologies thérapeutiques (75).

Dans ce contexte de remise en question des aspects sociologiques de la thérapie génique, certains éthiciens ont demandé un moratoire volontaire de tout essai clinique en thérapie génique (66).

Moratoire qui a été proposé au NIH par un groupe de pression américain (Foundation Economic Trends), proposition restée sans suite jusqu'à présent (83, 85).

Conséquences aux USA

Afin de maximaliser la sécurité des patients inclus dans les protocoles de thérapie génique des USA, les décisions et actions suivantes ont été prises (77, 78, 94,95):

Les informations relatives aux essais cliniques de thérapie génique doivent rester dans le domaine public (55).

Ces informations publiques doivent également comporter les effets secondaires observés lors de ces essais (55, 57).

La diffusion de ces informations doit être assurée par le NIH, ce qui se fera via un « Web site » (57).

La FDA et le NIH doivent également vérifier l'adéquation du monitoring des patients lors de ces essais (79, 94).

Le NIH a renforcé son système d'inspection des essais cliniques de thérapie génique (60), le choix de l'essai clinique à inspecter pouvant être déterminé de manière aléatoire (77, 94).

Le NIH doit s'assurer du respect par les investigateurs de l'obligation de rapporter tout effet secondaire en relation ou non avec la pathologie traitée (95).

Enfin, le NIH et la FDA vont organiser des symposiums « Gene Transfer Safety », forums critiques analysant les données cliniques et pré-cliniques de la recherche en thérapie génique.

Références

Références sur internet

(La plupart de ces "bookmarks" étant périmés, veuillez donc vous référer à la version "papier" fournie en annexe.)

1. Teen Dies Undergoing Gene Therapy, Washington Post 29-Sep-99
<http://www.washingtonpost.com/wp-srv/health/daily/sept99/gene29.htm>
2. Patient's death halts gene therapy study, Associated Press 29-Sep-99
<http://cnm.com/HEATH/9909/29/gene.therapy.death.ap/index.html>
3. Patient Dies While Underdoing gene therapy, New York Times 29-Sep-99
<http://www.nytimes.com.library/national/science/092999sci-gene-therapy.html>

4. Penn gene therapy death leads to inquiries, Philadelphia Inquirer 30-Sep-99
http://www.phillynews.com/inquirer/99/Sep/30/front_page/GENE30.html
5. Gene Therapy Seen As Risky, Washington Post 30-Sep-99
<http://www.washingtonpost.com/wp-srv/health/sept99/gene30.htm>
6. Another Chance for Gene Therapy? Wired News 1-Oct-99
<http://www.wired.com/news/news/technology/medtech/story/22036.html>
7. A Promise Unfulfilled, New York Times 2-Oct-99
<http://www.nytimes.com/library/national/science/100299sci-week.html>
8. Good News, Bad News: The Mixed Bag of Research Advances, CNN Interactive 4-Oct-99
<http://cnn.com.health/bioethics/9910/research.advances/>
9. FDA suspends gene therapy studies after Penn death, Associated Press 11-Oct-99
<http://cnn.com/HEALTH/9910/11/genestudyhalted.ap/index.html>
10. Patient's Death Stops Gene Therapy Studies, New York Times 12-Oct-99
<http://www.nytimes.com/library/national/science/101299sci-gene-therapy.html>
11. After Gene Therapy Death, Investigators Ponder What Went Wrong, The Scientist 25-Oct-99
http://www.the-scientist.library.upenn.edu/yr1999/oct/smaqlik_p1_991025.html
12. U.S. Moves to Require Disclosure of Gene Tests, New York Times 30-Oct-99
<http://www.nytimes.com/library/national/science/health/103099gen-therapy.html>
13. Gene therapy deaths hidden, 3-Nov-00.
http://abcnews.go.com:80/sections/living/DailyNews/genetherapy_000130.html
14. A Death Puts Gene Therapy Under Increasing Scrutiny, New York Times 4-Nov-99.
<http://www.nytimes.com/library/national/science/health/110499hth-gene-therapy.html>
15. Waiting to battle a disease again, Mother had hopes pinned on halted gene trial at Penn, Philadelphia Inquirer 6-Nov-99.
http://phillynews.com/inquirer/99/Nov/06/front_page/OTC06.htm
16. The Biotech Death of Jesse Gelsinger, New York Times Magazine 28-Nov-99.
<http://www.nytimes.com/library/magazine/home.19991128mag-stolberg.html>
17. New Information on Gene Patient's Death Fails to Resolve Mystery, New York Times 2-Dec-99.
<http://www.nytimes.com/library/national/science/120299sci-gene-patient.html>
18. Researchers Claim No Error in Gene Therapy Death, Washington Post 2-Dec-99.
<http://www.washingtonpost.com/wp-srv/national/feed/a6233-1999dec2.htm>
19. Penn gene therapy destroyed teen's lungs, Philadelphia Inquirer 2-Dec-99.
http://www.phillynews.com/inquirer/99/Dec/02/front_page/WILSON02.htm

20. How a worried medical team pinpointed what went wrong, Philadelphia Inquirer 2-Dec-99.
http://phillynews.com/inquirer/99/Dec/02/front_page/GENE02.htm
21. Methods faulted in fatal gene therapy, Washington Post 8-Dec-99.
<http://www.washingtonpost.com/cgi-bin/gx.cgi/AppLogic+FTContentServer?pagename=article&articleid=http://washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A28238-1999Dec7.html>
22. Gene Therapy: The Broken Promise?, ABC World News Tonight 8-Dec-99.
http://www.abcnews.go.com/onair/WorldNewsTonight/wnt_991208_CL_GeneTherapy_feature.html
23. Gene therapy hearing begins: Victim's father defend researchers, 8-Dec-99.
ABCNEWS.com.
24. Penn denies therapy lapse killed teen, Philadelphia Inquirer 9-Dec-99.
http://www.phillynews.com/inquirer/99/Dec/09/front_page/GENE09.htm
25. Gene Researcher Defends Test on Teen, Washington Post 9-Dec-99.
<http://www.washingtonpost.com/cgi-bin/gx.cgi/AppLogic+FTContentServer?pagename=article&articleid=http://washingtonpost.com/wp-dyn/health/A33113-1999Dec8.html>
26. Tribute and Apologies in Gene Therapy Death, New York Times 10-Dec-99.
<http://www.nytimes.com/library/national/science/health/121099hth-gene-therapy.html>
27. Researchers Apologize in Gene Treatment, Washington Post 10-Dec-99.
<http://www.washingtonpost.com/cgi-bin/gx.cgi/AppLogic+FTContentServer?pagename=article&articleid=http://washingtonpost.com/wp-dyn/health/A38548-1999Dec9.html>
28. Gene therapy researchers defend trial after death of patient, CNN 10-Dec-99.
<http://cnn.com/1999/HEALTH/12/10/gene.therapy.01/index.html>
29. New Rules for Gene Therapy, Associated Press 10-Dec-99.
ABCNEWS.com.
30. Gene Therapy Firms Resist Publicity, Washington Post 11-Dec-99.
<http://www.washingtonpost.com/wp-srv/WPlate/1999-12/11/0361-121199-idx.html>
31. Humility at the Frontier of Gene Therapy, US News Dec-99.
<http://www.usnews.com/usnews/issue/991220/therapy.htm>
32. NIH summit turns up heat on gene therapist, HMS Beagle 14-Dec-99.
<http://www.biomednet.com/hmsbeagle/68/daly/sreport#gene>
33. Aftermath of Tragedy: Researchers, government officials review gene therapy trials, The Scientist 10-Jan-00.
http://www.the-scientist.library.upenn.edu/yr2000/jan/halim_p6_000110.html
34. Government halts Penn gene therapy, Philadelphia Inquirer 22-Jan-99
http://www.phillynews.com/inquirer/2000/Jan/22/front_page/GENE22.htm

35. FDA suspends trials at gene-therapy lab, CNN 22-Jan-99.
<http://cnn.com/2000/HEALTH/01/22/gen.therapy/index.html>
36. Gene Therapy Ordered Halted at University, New York Times 22-Jan-00.
<http://www.nytimes.com/library/national/science/012200sci.gene.research.html>
37. U. Pennsylvania responds to federal government's allegations of research protocol violations, 27-Jan-00.
<http://news.excite.com/news/uw/000127/university-education-123>
38. Youth's death shakes new field of gene experiments on humans, 27-Jan-00.
<http://www10.nytimes.com:80/library/national/science/012700sci-gene-therapy.html>
39. MDA suspends funding of gene therapy initiative, 28-Jan-00.
<http://news.exite.com/news/pr/000128/az-md-a-gene-inititive>
40. Experts debate impact of FDA charges against Penn, 28-Jan-00.
<http://news.exite.com/news/uw/000128/university-319>
41. Gene Test Deaths Not Reported promptly, Washington Post 31-Jan-00.
<http://washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A51427-2000Jan30.html>
42. Gene Therapy Under Fire: Senate Subcommittee Hearing to Focus on Oversight, ABC News 31-Jan-00.
http://abcnews.go.com/sections/living/DailyNews/genetherapy_000130.html
43. Senate Probes Gene Therapy Lab, Wired News 31-Jan-00.
<http://www.wired.com/news/technology/0,1282,33920,00.html>
44. Reports of gene therapy effects up, 31-Jan-00.
<http://news.exite.com/news/ap/000131/17/gene-therapy>
45. Researchers scrutinize gene therapy, 31-Jan-00.
<http://news.exite.com/news/r/000131/04/science-science-genetherapy>
46. Gene Therapy Setback, Scientific American February issue.
<http://www.sciam.com/2000/0200issue/0200techbus5.html>
47. Deaths in gene test went unreported, 1-Feb-00.
<http://www.iht.com:80/IHT/TODAY/TUE/IN/gene.2.html>
48. Protecting patients in research trials, MSNBC 2-Feb-00.
<http://www.msnbc.com/news/365368.asp?cpl=1>
49. Penn gene-therapy subject feeling betrayed, Philadelphia Inquirer 2-Feb-00.
http://www.phillynews.com/inquirer/2000/Feb/02/front_page/DOLORES02.htm
50. Father of gene therapy participant says researchers acted 'irresponsibly', CNN 2-Feb-00.
<http://www.cnn.com/2000/HEALTH/02/02/gene.therapy.02/index.html>
51. A Mixed Record: Some Success for Gene Therapy, ABC News 2-Feb-00.
http://abcnews.go.com/sections/living/DailyNews/gene_hearing000202.html

52. Accusations in gene therapy death, 2-Feb-00.
<http://news.exite.com/news/ap/000202/16/gene-therapy-teen>
53. Agency failed to monitor patients in gene research, 2-Feb-00.
<http://www10.nytimes.com:80/library/national/science/health/020200ht h-gene-therapy.html>
54. Harmonized reporting of serious adverse events in gene therapy trials urged by the American society of gene therapy, 2-Feb-00.
<http://news.exite.com/news/pr/000202/wi-asgt-report>
55. An unknown risk: Father of patient who died testifies to congress, 2-Feb-00.
ABCNEWS.com.
56. Gene therapists misled him - U.S. victim's father, 2-Feb-00.
<http://biz.yahoo.com/rf/000202/bsp.html>
57. Congress told of more injuries in gene therapy trials, 2-Feb-00.
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/20000202/h1/lwb_6.html
58. Senators Press for Answers on Gene Therapy, New York Times 3-Feb-00.
<http://www.nytimes.com/library/national/sience/health/020300hth-gene-therapy.html>
59. Gene-therapy guidelines unheeded, panel is told, Philadelphia Inquirer 3-Feb-00.
http://www.phillynews.com/inquirer/2000/Feb/03/front_page/GENE03.htm
60. Health agency pledges to boost gene therapy trials oversight, Baltimore Sun 3-Feb-00
<http://www.sunspot.net/cgi-bin/gx.cgi/AppLogic+FTContentServer?section=news&pagename=story&story id=1150220202700>
61. Accusations in gene therapy death, 3-Feb-00.
<http://news.exite.com/news/ap/000203/02/gene-therapy-teen>
62. Board to review clinical trials, 3-Feb-00.
http://www.phillynews.com:80/daily_news/2000/Feb/03/local/GENE03.htm
1
63. His son, died in Penn experiment: Wasn't told gene work was risky, dad says, 3-Feb-00.
http://www.phillynews.com:80.daily_news/2000/Feb/03/national/GENE03.htm
64. Put light on gene therapy, 5-Feb-00.
<http://www.latimes.com:80/cgi-bin/print.cgi>
65. Mass. Gene therapy trials suspended, 7-feb-00.
http://dailynews.yahoo.com/h/ap/20000207/h1/gene_therapy_2.html
66. Medical ethicist says halt gene therapy, Boston Herald 8-Feb-00.
<http://www.bostonherald.com/bostonherald/health/gene02082000.htm>
67. More Gene Therapy Experiments are Suspended, Washington Post 8-Feb-00.
<http://washingtonpost.com/wp-dyn/health/A22266-2000Feb7.html>
68. President Clinton orders gene-therapy review move-up, Associated Press 9-Feb-00.
<http://phillynews.com/inquirer/2000/Feb/09/national/THERAPY09.htm>

69. Gene therapy errors went unreported, Washington Post 11-Feb-00.
<http://www.washingtonpost.com/wp-srv/Wplate/2000-02/11/1121-021100-idx.html>
70. Best hope or broken promise? 14-Feb-00.
<http://www.usnews.com :80/usnews/issue/000214/gene/htm>
71. Penn addresses FDA's shutdown of gene therapy, cites ambiguity, Philadelphia Inquirer 15-Feb-00.
http://www.phillynews.com/inquirer/2000/Feb/15/front_page/GENE15.htm
72. Gene therapy trials: pressing for answers, HMS Beagle 18-Feb-00.
<http://www.biomednet.com/hmsbeagle/72/viewpts/pressbox>
73. FDA erred in gene therapy suspension, San Francisco Chronicle 23-Feb-00.
© 2000 San Francisco Chronicle Page A21
74. Duke proceeds slowly with gene therapy research after Penn death, 23-Feb-00.
<http://news.excite.com :80/news/uw/000223/tech-202>
75. Ethical values should guide physicians, The Hindu 27-Feb-00.
<http://www.indiaserver.com :80/thehindu/2000/02/27/stories/0227000k.htm>
76. Gene-therapy consent HMS Beagle 3-Mar-00.
<http://www.biomednet.com/hmsbeagle/73/viewpts/letters#consent>
77. Regulators take steps to make gene therapy safer, Science Headlines 8-Mar-00.
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/20000308/sc/health_genetherapy_3.html
78. Federal agencies develop new safeguards for gene therapy, USA today 8-Mar-00.
<http://www.usatoday.com/usaonline/20000308/200796s.htm>
79. Monitoring gene therapy: Agencies propose more cheks, meeting, abc NEWS.com 8-Mar-00.
<http://www.abcnews.go.com/sections/living/DailyNews/genetherapy000308.html>
80. FDA rule spurred by Penn: Gene therapy to be monitored for safety, The Inquirer 8-Mar-00.
http://www.phillynews.com/daily_news/2000/Mar/08/national/GENE08.htm
81. Two gene therapy studies halted, Washington Post 9-Mar-00.
<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A35551-2000Mar8.html>
82. St. Jude halts two more gene therapy trials, Health Headlines 9-Mar-00.
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/20000309/hl/wb_6.html
83. Gene therapy panel doesn't vote, Health Headlines 10-Mar-00
http://dailynews.yahoo.com/h/ap/20000310/hl/gene_therapy_22.html
84. Parents plead for gene therapy for daughter, The Inquirer 10-Mar-00.
http://phillynews.com :80/daily_news/2000/Mar/10/national/GENE10.htm
85. U.S. experts reject halt to gene therapy, Science Headlines 10-Mar-00.
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/20000310/sc/health_genetherapy_5.html

86. St. Jude halts two more neuroblastoma gene therapy trials, Newline Reuters Health Information 11-Mar-00.
<http://jama.ama-assn.org:80/special/hiv/newline/reuters/03107802.htm>
87. On gene therapy, American Scientist May/June 1999
<http://www.scienceweek.com/search/reports1/gastamp.htm>
88. Humility at the frontier. A comeuppance for genetic therapy. Cannon A, US News World Rep, 1999 Dec 20; 127(24): 60.
89. Jesse Gelsinger. 3-Dec-99
<http://www.med.upenn.edu/ihgt/jesse.html>
90. Preliminary findings reported on the death of Jesse Gelsinger. 3-Dec-99
<http://www.med.upenn.edu/ihgt.findings.html>

Références "papier"

91. Tighter watch urged on adenoviral vector... Paul Smaglik, Nature vol 402, 16 December 1999, 707.
92. Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. Eliot Marshall, Science, vol 286, 17 December 1999, 2244-2245.
93. Researchers and regulators reflect on first gene therapy death. Tom Hollon, Nature Medicine vol 6 January 2000, 6.
94. Initiatives cited to protect gene therapy trial patients, 13-Mar-00 pp26-27
95. Statement of Amy Patterson, M.D. Director office of Biotechnology Activities National Institutes of Health, Department of Health and Human Services before the Subcommittee on Public Health Committee on Health, Education, Labor and Pensions, United States Senate, February 2, 2000
96. Evaluating the potential of germ line transmission after intravenous administration of recombinant adenovirus in the C3H mouse. Ye X, Gao GP, Pabin C, Raper SE, Wilson JM. Hum Gene Ther 1998 Sep 20; 9(14): 2135-42