



Essais cliniques des thérapies nouvelles : une approche historique

On présente souvent les essais thérapeutiques contrôlés (randomisés*) comme la technique ayant permis une évaluation objective, neutre et quantifiable des traitements. En se dotant (enfin) de vrais moyens pour évaluer et comparer les résultats de l'activité thérapeutique des médecins, la médecine est en train d'acquiescer le statut d'une discipline scientifique. Cet argument n'a rien de neuf, il était déjà avancé au tournant du siècle par le médecin et philosophe de la médecine polonais, Edmund Biernacki. De son point de vue, la médecine se déploie sur deux versants distincts : la connaissance de la maladie et l'art de guérir. Théoriquement, les deux devraient se rejoindre et se renforcer mutuellement. En pratique, cependant, la connaissance de la maladie est une discipline scientifique, étroitement liée aux autres domaines de savoir exact, tels que la chimie ou la physiologie. En revanche, la thérapeutique est tout sauf une science, et cela pour deux raisons : (1) le raisonnement scientifique n'a joué qu'un rôle marginal dans le développement des thérapeutiques nouvelles. Rares sont les traitements qui intègrent directement les dernières avancées de la science (Biernacki mentionne toutefois l'exemple du sérum antidiphthérique); c'est généralement l'expérience pratique des médecins qui

favorise l'essor d'un nouveau traitement [1]; (2) plus important encore, l'art de guérir ne peut pas devenir une véritable science puisqu'il est indissolublement lié aux rapports médecin-malade, donc à un rapport singulier entre deux individus. L'effet thérapeutique dépend, pour une large part, de facteurs psychologiques : « la suggestion (...) peut influencer d'une manière positive les perturbations les plus matérielles des fonctions végétatives de l'organisme ». Pour cette raison, continue Biernacki, une vérification scientifique de l'efficacité des traitements est impossible. Pour la rendre possible, la condition nécessaire est d'appliquer le traitement à deux séries de malades : les uns recevront ce traitement avec suggestion, les autres sans suggestion. Mais « comment peut-on administrer des traitements sans suggestion »? [2].

L'essai thérapeutique contrôlé (ETC) fut conçu pour répondre à cette question. Le Professeur David Sackett, titulaire de la chaire d'épidémiologie clinique à l'Université d'Oxford (GB) et directeur du *Center for Evidence-Based Medicine* du *National Health Service* (NHS) britannique, l'a récemment expliqué : « l'événement le plus important dans le système de soins pendant le dernier demi-siècle a été le développement de l'essai thérapeutique contrôlé. L'événement le plus marquant des vingt années prochaines sera le suivi systématique des essais thérapeutiques contrôlés à travers les banques de

données, telle la *Cochrane Collaboration*** (...). Non seulement les jeunes médecins, mais aussi les consommateurs de la médecine vont être mieux informés que les « dinosaures » de la médecine sur ce qui marche et ce qui ne marche pas » [3].

La proposition de développer une « médecine fondée sur des faits contrôlés » (*evidence-based medicine*) car prenant appui sur la généralisation des essais thérapeutiques est récente. Mais, dès les années 1940, l'essai thérapeutique contrôlé a été appliqué pour évaluer les traitements (il fait encore l'objet d'une certaine réticence, notamment de la part des « dinosaures » mentionnés par le Professeur Sackett appartenant à la deuxième, et même à la troisième génération des médecins élevés dans le paradigme de l'essai thérapeutique contrôlé). L'introduction de l'expérimentation clinique à grande échelle a contribué à la restructuration de l'activité médicale après la Seconde Guerre mondiale. Récemment, le principe même des essais thérapeutiques contrôlés a été remis en question sous la pression du mouvement associatif de lutte contre le SIDA. Dans la première partie de mon article, je vais survoler l'histoire du développement et de l'implantation des essais thérapeutiques contrôlés; dans

** La Cochrane Collaboration, produite par Cochrane Database of Systematic Reviews, répertorie les résultats des essais thérapeutiques à travers le monde et les met à la disposition des utilisateurs sous forme de disquettes d'ordinateur, de disques CD-Rom et par Internet.

* Les individus répartis dans les divers groupes témoins et groupes traités sont tirés au sort (at random).

la deuxième partie, je suivrai les débats sur les essais thérapeutiques des traitements anti-SIDA, et la manière par laquelle l'introduction d'un nouvel acteur – les personnes infectées par le VIH – a bouleversé les idées acquises sur ces essais.

Essais thérapeutiques: esquisse d'une histoire [4]

Les récits consacrés à l'histoire des essais thérapeutiques mentionnent fréquemment l'expérimentation de James Lindt (1747) sur le rôle des fruits dans la prévention du scorbut (Lindt a constitué un «groupe témoin» composé de marins nourris de manière habituelle), et le développement par Pierre Louis (1830) de la méthode numérique pour évaluer les traitements; ces tentatives sont cependant restées isolées [5]. Au XIX^e siècle, l'Académie de Médecine de Paris, soucieuse de vérifier l'innocuité et l'efficacité des thérapeutiques nouvelles, leur a consacré une part importante de ses débats. Mais, en se focalisant sur la question des critères de la validation rétroactive des résultats d'un traitement, on négligea l'élaboration de méthodes prospectives pour les études thérapeutiques [6]. Ce besoin s'est accentué au XX^e siècle, avec la consolidation des liens entre laboratoire de recherche et clinique, d'une part, et entre laboratoire de recherche et industrie, d'autre part. L'apparition d'un grand nombre de médicaments nouveaux a placé les médecins en face d'un dilemme: comment profiter de l'accumulation de connaissances nouvelles (en chimie, pharmacologie, physiologie, bactériologie) et protéger la médecine des dangers du marché? Dans les années 1920-1930, les médecins ont cherché une méthode capable de comparer l'efficacité des traitements en concurrence. A cette époque, les tentatives d'évaluation des médicaments étaient étroitement liées au savoir spécialisé des médecins chargés de cette évaluation.

Avant la Seconde Guerre mondiale, les médecins considéraient que seul un spécialiste était capable de déterminer quelles caractéristiques des

malades influençaient les résultats d'un traitement, et donc de constituer des groupes de malades témoins fonctionnellement équivalents aux groupes expérimentaux. De la même manière, seul l'expert était apte à évaluer les résultats des traitements et à comparer les groupes de malades entre eux. L'histoire des essais thérapeutiques de la syphilis, dans les années 1920-1930, illustre l'importance de l'expertise individuelle du clinicien. Sous la direction de John Stokes (de l'Université de Pennsylvanie) et de Joseph Moore (de l'Université Johns Hopkins, MD, USA), un groupe clinique coopératif a été fondé aux États-Unis en 1928 pour étudier les traitements antisiphilitiques. Il se proposait de conduire des essais multicentriques comparés de traitements à base de composés d'arsenic et de comparer l'efficacité de l'arsaphténamine (le Salvarsan d'Ehrlich) à celle d'autres molécules, moins toxiques mais potentiellement moins efficaces. L'évaluation des traitements se fit sur la base des dossiers hospitaliers. Les membres du groupe eurent cependant beaucoup de difficultés à parvenir à un accord sur la classification des malades en fonction du stade de leur maladie, sur la dose optimale du traitement et sur l'évaluation des résultats thérapeutiques. Finalement, les participants proposèrent que, pour chaque hôpital, seul le chef de département serait habilité à sélectionner les cas et à évaluer les résultats du traitement: un savoir unique – celui de l'expert confirmé – constituait une meilleure garantie pour la validité globale des résultats qu'une adhésion rigide à des critères préétablis qui ne tenaient pas compte de la grande variabilité des manifestations de la syphilis* [7, 8]. Cette décision ne suffit pas à éliminer toutes les difficultés. A la fin de l'enquête, les deux investigateurs en chef, Stokes et Moore, ne réussirent pas à se mettre d'accord sur la meilleure manière de présenter les résultats. Alors que Stokes proposait

de conserver les présentations fournies par chaque hôpital sous leur forme originelle afin de respecter l'hétérogénéité des essais, Moore préférait leur homogénéisation partielle. Moore finit par convaincre son collègue de publier les résultats sous la forme de grands tableaux récapitulants des essais conduits dans des conditions fort différentes; mais, dans la mesure où ils durent inclure de nombreux détails méthodologiques, ils s'avèrent peu accessibles et peu utiles au praticien [9].

Les essais thérapeutiques des antisiphilitiques ont mis à jour une difficulté non négligeable; il fallait convaincre les médecins de renoncer à une partie de leur autonomie et de l'autorité qui découle de leur savoir individualisé pour favoriser une action collective. La Seconde Guerre mondiale fut décisive pour habituer médecins et chercheurs biomédicaux à l'idée de collaborer à grande échelle et pour les amener à renoncer partiellement à leur pouvoir de décision individuel. Conduits pendant la guerre, les essais thérapeutiques de la pénicilline dans le traitement de la syphilis reflètent bien ces changements, en même temps qu'ils en marquent les limites. Pendant la guerre, les méthodes industrielles de production de la pénicilline n'étaient pas tout à fait au point. La quantité de pénicilline fournie par les compagnies américaines et anglaises était très inférieure aux besoins et sa distribution fut donc rationnée d'office. En Angleterre, la distribution de la pénicilline fut placée sous la tutelle du *Medical Research Council* (MRC) et, aux États-Unis, sous celle du *Committee on Chemotherapeutics and Other Agents* (COC), affilié à la *Division of Medical Sciences* du *National Research Council* (NRC). En 1943, l'armée américaine décida de réaliser un essai sur l'utilisation optimale de la pénicilline dans le traitement de la syphilis (problème de santé important dans l'armée mais, étant donnée la rareté de la pénicilline, les médecins militaires étaient parfois obligés de choisir de traiter un syphilitique ou un blessé). L'organisateur de cet essai fut encore Moore, alors directeur du *Subcommittee on Venereal Diseases* du NRC. Cette

* La syphilis était perçue comme une maladie protéiforme, dont le diagnostic et le traitement étaient particulièrement dépendants du savoir individuel de l'expert.

fois, les organisateurs firent un effort considérable pour standardiser les conditions de l'essai. Ils se mirent d'accord sur les conditions de recrutement des malades, sur un plan général de traitement, et sur les tests de laboratoire qui vérifieraient les résultats. Ils adoptèrent aussi un système uniforme de collection des données sur des cartes perforées, méthode empruntée à une compagnie d'assurances new-yorkaise *The Metropolitan Insurance Company*. Malgré toutes ces précautions, les participants, tous experts confirmés, ne se soumièrent pas sans mal à la discipline collective. Ils résistèrent, par exemple, à la proposition d'utiliser une dose de pénicilline inférieure à 1,2 million d'unités, dose prouvée efficace dans les essais préliminaires. Beaucoup d'entre eux refusèrent aussi de continuer à suivre les malades une fois le traitement terminé : pour cette raison, près de la moitié des données accumulées pendant l'essai ne put être utilisée [9]. Les essais thérapeutiques de l'efficacité de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose, conduits dans les années 1946-1949 aux États-Unis par la *Veteran Administration* et par le *Public Health Service*, ont introduit des méthodes plus rigides de suivi des malades et d'évaluation des résultats. Mais leurs organisateurs se sont toujours heurtés à une certaine résistance des médecins vis-à-vis de ces méthodes [10]. En revanche, organisé par le MRC en Angleterre, cet essai thérapeutique fut contrôlé du début à la fin par des statisticiens, dont Austin Bradford Hill, élève du pionnier de la statistique médicale, Major Greenwood, et auteur d'un ouvrage influent publié en 1937, *Principes de la Statistique Médicale* [11] ; de ce fait, il est considéré comme le modèle des essais thérapeutiques contrôlés. Bradford Hill a imposé trois principes, promus par la suite comme les piliers des essais thérapeutiques contrôlés : (1) le rôle central des statisticiens dans la planification des essais, le contrôle de leur déroulement et l'évaluation des résultats ; (2) l'introduction de critères objectifs quantifiant les conséquences d'un traitement ; par exemple, dans l'étude de la streptomycine dans la

tuberculose, l'état de l'avancement de la maladie était évalué uniquement sur la base de la progression radiologique des malades, étudiée par des experts indépendants qui déchiffraient des clichés radiologiques anonymes ; (3) enfin, la randomisation, c'est-à-dire la répartition au hasard, des malades sélectionnés pour participer à l'essai entre un groupe expérimental et un groupe témoin, et le traitement en double aveugle : le malade et le médecin traitant ignoraient si le malade recevait de la streptomycine ou un placebo [12].

La randomisation a été ultérieurement présentée comme l'innovation la plus importante des essais thérapeutiques contrôlés [13]. En effet, elle a bouleversé le mode de pensée habituel des médecins. Avant d'accepter le rôle-clé du statisticien dans les essais thérapeutiques, les médecins estimaient que seule la connaissance intime de la maladie et des malades pouvait permettre la constitution de groupes témoins adéquats. Les statisticiens soutenaient de leur côté que seul le hasard le plus absolu dans la répartition des malades entre le groupe expérimental et le groupe témoin pouvait garantir des résultats scientifiquement valables. Le principe de la randomisation a été élaboré par le statisticien R.A. Fisher, dans les années 1920-1930, dans le cadre des recherches sur les variétés de blé [14]. La randomisation en recherche agricole avait pour but de neutraliser les influences du terrain (le sol) sur la récolte ; du côté de la recherche médicale, elle a neutralisé, aux dires des statisticiens, les variations du terrain (les malades), mais aussi l'influence de la « suggestion » sur les résultats d'un traitement. La combinaison de l'essai en double aveugle, le choix effectué au hasard des malades destinés à recevoir le traitement testé et l'évaluation indépendante des résultats par des experts extérieurs sont pour les statisticiens la meilleure garantie de la qualité méthodologique de tels essais et donc de la validité de leur résultats [15]. L'essai du MRC sur l'utilisation de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose tient sa valeur exemplaire dans le fait d'avoir

réuni toutes ces conditions. Cependant, ces conditions quasi idéales n'ont pas toujours été faciles à répéter. Quelques médecins ont refusé le principe même des essais thérapeutiques contrôlés [16, 17]. Dans leur majorité, ils l'ont volontiers accepté mais, en pratique ils ont préféré se fonder sur ce qu'ils considéraient comme un savoir acquis (« ça devrait marcher ») plutôt que sur une vérification rigoureuse (« est-ce que ça marche ? »)* [18]. Par ailleurs, les difficultés rencontrées lors de nombreux essais thérapeutiques pour parvenir à un accord ont attiré l'attention des médecins sur le fait que de tels essais ne peuvent pas apporter de solution technique aux divergences professionnelles de fond. Une méthodologie statistique impeccable ne suffit pas à éliminer les controverses quand les organisateurs d'un essai thérapeutique ne parviennent pas à se mettre d'accord sur les buts d'une expérience clinique et sur la valeur qu'on doit accorder aux résultats accumulés [10].

Les chercheurs qui se sont penchés sur la question ont constaté que le nombre de recherches cliniques qui obéissent à de rigoureux principes méthodologiques a diminué dans les années 1970-1980 [19, 20], d'où la nécessité de créer des revues et des instituts voués à la « médecine fondée sur les faits contrôlés » (*evidence-based medicine*). Cependant, l'importance des essais thérapeutiques contrôlés n'a pas été limitée à la vérification de l'efficacité des médicaments ; ils ont également constitué une innovation organisationnelle importante. L'expérimentation clinique à grande échelle a permis : (1) de renforcer la collaboration entre les chercheurs travaillant dans les laboratoires de pointe (qui ont connu une croissance rapide dans la période d'après-guerre) et les cliniciens liés aux grandes écoles de médecine, et

* Par exemple, dans les années 1970, les essais contrôlés ont démontré que les séjours dans une unité de soins intensifs n'améliorent pas les chances de survie des malades souffrant d'un infarctus du myocarde ; ils n'ont pas été pris en considération par les médecins qui ont continué de croire qu'il serait injuste de priver les malades de soins intensifs.

d'augmenter le poids des élites médicales dans le corps médical; (2) de coordonner et d'articuler les activités de groupes professionnels hétérogènes (chercheurs, cliniciens, industriels, administrateurs de la santé) et d'introduire de nouvelles méthodes de gestion adaptées à un fonctionnement efficace de la « grande médecine » (elle aussi innovation de l'après-guerre). Ainsi, une publication du NIH souligne que l'essai thérapeutique multicentrique n'est pas seulement une méthode d'investigation rigoureuse, mais aussi un défi de gestion sans précédent. De telles études, qui impliquent une multitude de participants aux connaissances et aux motivations variées, dispersés géographiquement, mais en même temps engagés dans un effort commun, ressemblent par de nombreux traits à une entreprise industrielle ou commerciale [21].

L'essai thérapeutique et les malades: des sujets passifs aux participants actifs

Dans la période d'après guerre, les essais thérapeutiques multicentriques sont devenus l'un des outils majeurs du développement des thérapeutiques nouvelles, par exemple dans le domaine de la chimiothérapie des tumeurs malignes. A partir des années 1960, la chimiothérapie a occupé une place importante dans la clinique du cancer [22, 23]. Son implantation et l'émergence d'une nouvelle spécialité médicale, l'oncologie médicale, ont été intimement liées au développement et au suivi des essais thérapeutiques des nouveaux médicaments anticancéreux. La cancérologie et, en particulier, le traitement médicamenteux du cancer, se sont constitués comme une pratique médicale fondée sur l'expérimentation clinique, souvent perçue comme une activité « nécessairement immorale et moralement nécessaire » [24]. La participation à un essai thérapeutique est apparue comme une atteinte à la liberté du malade qui perdait ainsi le bénéfice d'un traitement individualisé, adapté à son cas particulier et corrigé en fonction de ses réactions; il devait se plier aux rigueurs

d'un protocole prédéterminé, avec comme seule option l'arrêt du traitement en cas de problème. Cependant, dans les domaines dans lesquels la participation à un essai thérapeutique est devenue la règle plutôt que l'exception*, telle la cancérologie ou, davantage encore, le traitement du SIDA, les malades revendiquent souvent l'accès au traitement expérimental comme un droit** [25]; la multiplication des essais permet de présenter la thérapeutique expérimentale comme supérieure à la thérapeutique standard pour favoriser l'individualisation optimale des traitements (chaque malade choisissant l'essai qui lui convient le mieux) [26]. Dans de tels domaines, l'essai thérapeutique est devenu à la fois le pivot de l'organisation d'une nouvelle activité médicale, et une approche inédite de la gestion des risques d'une maladie grave. Un tel rôle des essais thérapeutiques est particulièrement visible dans le traitement du SIDA.

La visibilité par le grand public de l'épidémie du SIDA, ses implications politiques et le rôle actif du mouvement associatif de lutte contre le SIDA dans la question des soins aux malades ont modifié les enjeux liés aux essais thérapeutiques. La création d'un mouvement associatif focalisé sur une maladie n'est certes pas un phénomène nouveau mais, avant l'épidémie du SIDA, de tels mouvements investis prioritairement dans la collecte de fonds pour la recherche se percevaient avant tout comme des associés et des auxiliaires de l'expert. En revanche, le fait que le SIDA a en premier lieu frappé la communauté homosexuelle, à la fois bien organisée (notamment aux États-Unis) et très méfiante envers les institutions officielles, y compris envers la médecine

(l'homosexualité a été longtemps définie comme une maladie) a dissuadé d'importants secteurs du mouvement associatif de lutte contre le SIDA d'apporter leur soutien inconditionnel aux « progrès de la recherche médicale ». Dans les années 1984-1987, des groupes de malades, méfiants envers la médecine « officielle », ont tenté de briser le monopole d'organismes officiels (tel le NIH) sur les essais thérapeutiques. Ils ont alors essayé d'organiser des essais thérapeutiques indépendants *via* les médecins de ville, et surtout de tester une multitude de médicaments « parallèles », dont certains importés de l'étranger par des réseaux de contrebande [27, 28]. Ce foisonnement d'« essais thérapeutiques sauvages » s'est ralenti vers 1988, les « traitements parallèles » n'ayant pu faire la preuve de leur efficacité thérapeutique; ce ralentissement a encore été accéléré par la mise au point (par Wellcome-Borrough) de la zidovudine (AZT), premier médicament anti-SIDA doté d'une réelle efficacité thérapeutique. C'est vers cette période que le gouvernement américain (suivi plus tard par ceux d'autres pays occidentaux) a décidé de coopter des représentants du mouvement associatif de lutte contre le SIDA dans les instances de décision sur les essais thérapeutiques [28, 29].

Les représentants des malades ont exigé plusieurs modifications au niveau de la structure des essais thérapeutiques: (1) le raccourcissement du délai entre les premiers tests d'une molécule prometteuse et sa mise à la disposition des malades; (2) l'élargissement de l'accès des malades aux traitements nouveaux; (3) le développement de protocoles qui n'interdisent pas aux malades de prendre un autre traitement et qui s'accroissent avec une plus grande souplesse de situations thérapeutiques variables; (4) la définition du succès d'un traitement anti-SIDA sur l'évolution des marqueurs biologiques de la progression de la maladie; et, enfin, (5) l'abandon de la randomisation dans les essais de traitements perçus comme prometteurs [30, 31]. Les activistes ont gagné sur la plupart de ces points. Ils sont par

* La nécessité d'obéir à des critères méthodologiques prédéterminés pour obtenir une autorisation de mise sur le marché est un puissant stimulant des essais cliniques contrôlés.

** Une telle attitude est fondée sur la supposition (problématique) qu'un traitement expérimental sera au moins égal, et probablement supérieur, au traitement existant ou, s'il n'existe pas de traitement, que la participation à un essai thérapeutique est toujours plus avantageuse pour le malade que l'absence de traitement.

ailleurs devenus des partenaires à part entière dans le processus de décision autour du SIDA [32-34]. Ils ont en même temps pris conscience des dangers liés à l'apparition sur le marché de médicaments dont l'efficacité et la toxicité n'ont pas été suffisamment étudiées [35]. Ainsi, en 1988, les activistes de l'*Act-Up* américain ont protesté contre la lenteur des procédures de mise sur le marché des nouveaux médicaments anti-SIDA; en revanche, au printemps 1994, ils ont dénoncé la rapidité excessive de l'attribution des autorisations temporaires de mise sur le marché de certaines substances anti-rétrovirales et ont réclamé davantage de rigueur dans la conduite des essais cliniques [36].

Les essais thérapeutiques ont été développés pour évaluer les traitements, dans le souci de minimaliser leurs risques et de maximaliser leurs bienfaits. Une méthode présentée comme rigoureuse et scientifique, pourrait, selon la formule de la philosophe Anne Fagot-Largeault, « enlever les décisions morales des mains fragiles des humains sans pourtant les remettre entre les mains de Dieu » [37]. Les débats sur les essais thérapeutiques ont ainsi été souvent centrés sur des problèmes méthodologiques, en particulier, l'utilisation correcte des méthodes statistiques. Cependant, comme l'historien Harry Marks l'a souligné, les débats techniques ont souvent masqué des désaccords sur des connaissances tenues pour acquises, des préférences et des valeurs. Les essais thérapeutiques, souvent présentés comme un outil objectif et neutre, incorporent en fait les présupposés propres à leurs organisateurs. Ce sont ces derniers, jusqu'ici exclusivement des chercheurs et des médecins, qui décidaient d'emblée quelles questions étaient importantes et quelles réponses étaient tenues pour légitimes [9]. Cette situation a changé avec la participation des représentants des malades dans les instances de planification et de conduite des essais de traitements contre le SIDA. L'intrusion du point de vue des usagers a eu pour effet de modifier les présupposés qui ont présidé à l'organisation

des essais des traitements anti-SIDA, tels que les critères de définition de la maladie et de succès thérapeutique. Elle a aussi montré que l'explicitation des présupposés inclus dans la structure technique d'un essai thérapeutique, loin de nuire à son déroulement, peut même en améliorer l'efficacité ■

RÉFÉRENCES

1. Biernacki B. *L'essence et les limites du savoir médical* (Istota i granice wiedzy lekarskiej). Varsovie: Biblioteka Dziel Wyborowych, 1899 : 297, cité dans Löwy I. *The Polish School of Philosophy of Medicine: From Tytus Chalubinski (1820-1886) to Ludwik Fleck (1896-1961)*. Dordrecht: Kluwer, 1990: 40-2.
2. Biernacki E. *Les Principes de la connaissance médicale* (Zasady poznania lekarskiego), Varsovie: Wende et C°, 1902: 297, cité dans Löwy I. *The Polish School of Philosophy of Medicine, op. cit.*, p. 44.
3. Vines G. Goodbye to the dinosaurs: the rise of evidence-based medicine. *Odyssey*, 1995; 1(3): 2-7, citation p. 7.
4. Marks HM. *The Progress of Experiment. Science and Therapeutic Reform in the United States, 1900-1990*. Cambridge et Londres: Cambridge University Press, 1997.
5. Bloom BS. Controlled studies in measuring the efficacy of medical care: a historical perspective. *Int J Techn Assess Health Care* 1986; 2: 299-310.
6. Weisz G. *The Medical Mandarins: the French Academy of Medicine in the Nineteenth and Early Twentieth Century*. New York et Oxford: Oxford University Press, 1995.
7. Voir par exemple Pacaut JM. *La Syphilis*. Paris: Librairie Classique Eugène Belin, 1926.
8. Mathias H. *Autour du drame vénérien*. Paris: Maloine, 1930.
9. Marks HM. Notes from the underground: the social organization of therapeutic research. In: Maulitz RC et Long DE, eds. *Grand Rounds: One Hundred Years of Internal Medicine*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1987: 297-334.
10. Marks HM. *Ideas as Reforms: Therapeutic experiments and medical practice, 1990-1980*. Thèse PhD MIT, Cambridge, MA, USA.
11. Bradford Hill A. *Principles of Medical Statistics*. Londres: Lancet 1937.
12. Bradford Hill A. Memories of the streptomycin trial of tuberculosis: the first randomized clinical trial. *Controlled Clinical Trials* 1990; 11: 77-9.
13. Lock S. The randomized clinical, a British invention. In: Lawrence G, ed. *Technologies of Modern Medicine*. London: Science Museum, 1994: 81-7.
14. Fisher RA. The arrangement of field experiments. In: Fisher RA, ed. *Collected Works*. Adelaide: University of Adelaide Press, 1972.
15. Bradford Hill A. The clinical trial. *Br Med Bull* 1951; 7: 278-82.
16. Feinstein AR. The intellectual crisis in clinical science. Medaled models and muddled meatle. *Persp Biol Med* 1987; 30: 215-30.
17. Feinstein AR. An additional basic science for clinical medicine; II. The limitations of randomized trials. *Ann Int Med* 1983; 99: 544-50.
18. Hill JD, Hampton RJ, Mitchell JR. A randomized trial of home versus home management of patients with suspected myocardial infection. *Lancet* 1978; i: 837-41.
19. Fletcher R, Fletcher SW. Clinical research in general medical journals: a thirty years perspective. *N Engl J Med* 1979; 301: 180-3.
20. Bloom BS. Controlled studies in measuring the efficacy of medical care: a historical perspective. *Int J Tech Assess Health Care* 1986; 2: 299-310.
21. Raub WB. Management of multicenter controlled clinical trials. In: *Issues in Research with Human Subjects*. NIH Publication n° 80-1858, Bethesda, MA: March, 1980: 55-62.
22. Bud RF. Strategy in American cancer research after World War II. *Soc Stud Sci* 1978; 8: 425-59.
23. Löwy I. *Between Bench and Bedside: Science, Healing and Interleukin II in a Cancer Ward*. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1996: 39-68.
24. Bernard J. *L'Espérance ou le nouvel état de la médecine*. Paris: Buchet/Chastel, 1978: 209.
25. Fintor L. Patient activism: cancer groups become vocal and politically active. *J Natl Canc Inst* 1991; 83: 528-9.
26. Gagnon E. Médecine scientifique et médecine de l'individu. *Sciences Sociales et Santé* 1994; 2: 5-33.
27. James JS. *AIDS Treatment News*. Berkeley: Celestial Art Publishing, 1988.
28. Aron PS, Feiden KL. *Against the Odds: The Story of AIDS Drug Development, Politics and Profits*. New York: Harper Collins, 1992.
29. Nusbaum B. *Goods Intentions*. New York and London, Penguin Books, 1990.

RÉFÉRENCES

30. Epstein S. The construction of lay expertise: AIDS activism and the forging of credibility in the reform of clinical trials. *Science, Technology and Human Values* 1995; 20: 408-37.

31. Epstein S, *Impure Science: AIDS, Activism and the Politics of Knowledge*, Berkeley: University of California Press, 1996.

32. Fonetany F, Chachine N. Un activiste américain réclame des protocoles plus pragmatiques. *Le Journal du Sida* septembre 1995; 77: 6-7.

33. Edgar H, Rothman DJ. New rules for new drugs. The challenge of AIDS to the re-

gulatory process. *Milbank Quarterly* 1990; 68 (suppl 1): 111-42.

34. Rothman DJ, Edgar H. Scientific rigor and medical realities: placebo trials in cancer and AIDS research. In: Fee E, Fox DM, eds. *AIDS: The Making of a Chronic Disease*. Berkeley: University of California Press, 1992: 194-206.

35. Harrington M. La crise des essais thérapeutiques. *Le Journal du Sida* Mai 1994; 62: 16-24.

36. Kessler DA, Feiden KL. Faster evaluation of vital drugs. *Sci Am* Mars 1995: 26-32.

37. Fagot-Largeault A. *L'homme bioéthique: pour une déontologie de la recherche sur le vivant*. Paris: Maloine, 1985: 51.

Ilana Löwy

Directeur de recherche à l'Inserm. Inserm U. 158, Pavillon Archambault, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

TIRÉS À PART

I. Löwy.



Thérapie génique et maladies du sang

COLLÈGE de
POLYTECHNIQUE

chimie,
biologie

Responsables scientifiques
Paul-Henri ROMEO, Ecole polytechnique
Daniel SCHERMAN, Cnrs, Ecole polytechnique
Rhône-Poulenc RORER

Le transfert de gènes dans des cellules humaines a pu être envisagé, lorsque les mécanismes moléculaires de l'induction de certains cancers par des virus ont été découverts. Ce transfert semble être une des voies les plus prometteuses dans le traitement des maladies génétiques et des maladies acquises comme le Sida, les cancers solides, ou les leucémies.

De plus, le renouvellement extrêmement dynamique des cellules du sang, via les cellules hématopoïétiques, est souvent compromis lors des chimiothérapies lourdes employées dans le traitement de certains cancers. Dans ce cas, la thérapie génique permet de rendre ces cellules résistantes à la chimiothérapie.

Les progrès dans les domaines de la biologie cellulaire des cellules hématopoïétiques, de l'étude moléculaire de l'expression des gènes spécifiques de ces cellules, et du transfert de gènes annoncent des révolutions thérapeutiques majeures.

Intervenants

Patrice DENEFFLE, Directeur de Recherches, Division Thérapie Génique et Cellulaire, RHÔNE-POULENC RORER

Anne DUBART, Institut Gustave-Roussy

Paul-Henri ROMEO, Maître de Conférences à l'École polytechnique, Directeur de l'Unité Génétique Moléculaire et Hématologie, Inserm
Daniel SCHERMAN, Directeur de Recherches Cnrs, Maître de Conférence à l'École polytechnique, Directeur de l'unité mixte Cnrs - Rhône Poulenc Rorer « vectorologie moléculaire »

Frédéric TRIEBEL, Professeur, Directeur de l'Unité Système Immunitaire et Cancers, Inserm

William VAINCHENKER, Directeur de Recherches, Directeur de l'Unité Hématopoïèse et Cellules Souches, Inserm

Objectifs

- exposer les bases cellulaires et moléculaires du transfert de gènes en général, dans les cellules hématopoïétiques en particulier
- présenter les différentes stratégies de modification du patrimoine génétique de ces cellules
- montrer les bénéfices que la santé humaine peut trouver dans le développement de ces nouvelles technologies

Public

Médecins, pharmaciens, ingénieurs, cadres et chercheurs en chimie, pharmacologie et biologie

Programme

Introduction à la thérapie génique

- Transfert de gènes dans les cellules somatiques
- Maladies susceptibles de bénéficier d'une thérapie génique

Biologie cellulaire de l'hématopoïèse

- Les cellules souches hématopoïétiques
- Régulation de la production des cellules différenciées par les facteurs de croissance
- La thérapie génique du système hématopoïétique est-elle possible ?

Biologie moléculaire de l'hématopoïèse

- Du gène à la protéine : les mécanismes de l'expression génétique
- Les différentes catégories de cellules sanguines expriment des gènes différents

- Comment assurer l'expression d'un gène correcteur ?

Thérapie génique et immunologie

- Les acteurs de la réponse immunitaire chez l'individu sain
- Le traitement des déficits immunitaires primitifs par thérapie génique
- Les modificateurs de la réponse biologique et leur emploi dans les maladies acquises du système immunitaire : maladies auto-immunes, cancers, Sida.

Quels vecteurs pour la thérapie génique ?

- Vecteurs viraux et non viraux : leurs avantages spécifiques
- Du transfert de gène expérimental à la réalité clinique, les étapes à franchir
- Les vecteurs de demain

1 jour
16 janvier 1998

École polytechnique, Palaiseau
3 000 F HT

7.2

COLLÈGE DE POLYTECHNIQUE
CNIT

2, place de la Défense BP 230, F-92053 PARIS LA DÉFENSE, Tél. : 01 46 92 21 49 Fax : 01 46 92 21 60