

Lorsque réglementer et standardiser se confondent. Le contrôle qualité des produits de cellules humaines : vers une fabrique des thérapies cellulaires

Virginie Tournay

Résumé. L'objectif de cet article est de montrer la co-construction d'un procédé médical normalisé dit de « thérapie cellulaire » et des standards réglementaires de contrôle qualité concernant les préparations médicales des cellules humaines. La nécessité d'une police administrative pour ces produits découle directement des controverses bioéthiques. En retraçant l'histoire de la mise en place des standards de contrôle qualité au sein de l'Agence

que le procédé de thérapie cellulaire est progressivement standardisé. En particulier, l'acte d'étalonnage du taux de CD34 intervient simultanément sur l'activité de contrôle et sur le procédé de thérapie cellulaire. Il constitue un « opérateur de standardisation », standard particulier dont la caractérisation renseigne sur la régulation historique des formes innovantes de pratiques médicales.

Mots-clefs : *thérapie cellulaire, réglementation, agence sanitaire, his-toire des standards.*

L'objectif de cet article est de montrer la co-construction d'un procédé médical normalisé dit de « thérapie cellulaire » et des standards réglementaires de contrôle qualité concernant les préparations médicales des cellules humaines (1). Cette contribution vise à retracer une histoire comparée des conventions suivant les spécialités médicales et leurs lieux d'expression ainsi qu'à établir, sur la longue durée, les scissions particulières au mouvement persistant d'objectivation des connaissances médicales (2). Dans cette entreprise, les standards, les protocoles et les règles informelles incarnent le fil conducteur de l'analyse. Pour investir notre objet d'étude, la définition des standards de Timmermans et Berg (2003 : 24-25) (3) est reprise en introduction, puis remaniée dans la partie finale de l'article au regard des développements qui suivent. Pour ces auteurs, elle se réfère à la mesure posée par l'autorité, utilisée comme position de référence à laquelle des valeurs qualitatives ou quantitatives sont assignées. Dans cette acception, le standard matérialise simultanément un moyen et une manifestation de la standardisation. Pour notre cas d'étude, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) répertorie aujourd'hui quarante-six sites préparant des produits « dits » de

(1) Voir Jasanoff (2004) pour une explicitation de l'idée d'une co-production de la science et de l'ordre social.

(2) Le projet d'une histoire de la quantification en médecine, qui marque les lignes de continuité et pose les différences entre les débats relatifs à la statistique médicale durant le XIX^e siècle et ceux qui ont accompagné l'irruption contemporaine de l'*evidence-based medicine*, témoigne de cette démarche (Weisz, 2005).

(3) Les auteurs exposent quatre types de standards (*design, terminological, performance and procedural standards*).

thérapie cellulaire (4). Un travail de standardisation est ainsi en cours sur la préparation des produits médicaux composés de cellules humaines puisque cette réalisation médicale fait l'objet d'un recensement suivant des critères précis. De fait, l'inventaire effectué implique l'apposition de critères d'établissement, d'évaluation et de contrôle à des pratiques qui n'ont auparavant pas été classifiées en termes de méthodes ou de procédés normalisés. Cela nous permet de dire, à la suite de Hogle (1995), que la construction réglementaire relative à l'utilisation médicale des éléments du corps humain consiste principalement à standardiser des procédés dans un domaine usuellement soumis à des régulations locales.

Notre investigation s'appuie sur une série d'entretiens semi-directifs réalisée au département des contrôles de l'AFSSAPS afin de suivre la normalisation des contrôles qualité appliqués à ces produits biologiques. En pratique, la même démarche a été étendue au département d'inspection et d'évaluation de l'Agence, ce qui nous a permis d'isoler les spécificités du travail administratif propre au contrôle qualité. À cela, une histoire des controverses relatives aux usages médicaux du corps humain est restituée pour rendre compte des transformations occasionnées par la régulation administrative des produits cellulaires. La première partie de l'article traite plus particulièrement du moment d'émergence d'un impératif de standardisation appliqué aux produits de cellules humaines. Afin d'établir, dans une deuxième partie, la co-construction d'un standard réglementaire et du procédé d'obtention des produits « dits » de thérapie cellulaire, nous prendrons pour exemple la constitution du paramètre d'évaluation CD34 sur ces produits biologiques. Nous montrerons, en particulier, que la démarche d'étalonnage liée à cette variable est un opérateur de standardisation marqué par un mode particulier de collecte, de circulation, de contrainte et de répétition des données. Ce cas d'étude permet de préciser la notion de standard en la vectorisant, c'est-à-dire en mettant l'accent sur la circulation des opérateurs (d'où part la standardisation) et des standards (sur lesquels la régulation porte).

(4) Dans leur grande majorité, ils correspondent à des établissements français du sang et à des établissements hospitaliers. Bien que le secteur privé investisse les procédés de thérapie cellulaire, il reste encore minoritaire. Peu d'acteurs réalisent ces activités, le processus de fabrication demeure lourd et pas rentable : seuls trois sites sont en cours d'autorisation aujourd'hui. Quelques établissements non lucratifs préparent et utilisent des produits cellulaires tels que les pansements de peau destinés à traiter les brûlés.

Appliqué à notre cas d'étude, le dessin d'une sociohistoire des conventions présente un triple intérêt. Premièrement, en planifiant de suivre la négociation des standards réglementaires, on accède à la progressive incorporation des cultures matérielles hospitalières disparates en une catégorie unique de pratiques (Tournay, 2005). En effet, bien que le procédé d'injection médicale des cellules humaines soit informel et non balisé au début des années quatre-vingt, c'est un acte ayant pour particularité d'être simultanément intégré au cadre des pratiques médicales courantes et aux protocoles d'essais cliniques. Ainsi, à cette période, la greffe de cellules souches de moelle osseuse est une activité hospitalière relativement répandue (5). Cependant, les cultures matérielles ne sont pas uniformisées et restent dépendantes des pratiques locales. Dès lors, la réglementation (Moussaoui *et al.*, 2003) en constitution depuis la fin des années quatre-vingt-dix appelle à araser les régulations locales. Deuxièmement, prendre les conventions comme angle d'attaque permet de déceler les changements brutaux de standards dans la dynamique de régulation médicale. Pour notre cas, les prescriptions réglementaires concernant les usages médicaux des cellules humaines relayent historiquement les controverses éthiques relatives au don des éléments du corps humain à des fins médicales. Si la décennie quatre-vingt est marquée par des controverses éthico-juridiques autour de leurs conditions de cession et de circulation, les lois de bioéthique de 1994 aboutissent à un recadrage des préoccupations sur le contrôle sanitaire et l'évaluation thérapeutique des produits. On assiste donc au passage des standards éthiques aux standards réglementaires (6), ces deux aboutissants de négociation définissent le mode de production des thérapies cellulaires (Tournay, 2005). Troisièmement, le suivi longitudinal des controverses autour des standards constitue un traceur de l'agencement progressif d'interfaces entre des univers qui ne communiquaient pas entre eux auparavant. En portant plus particulièrement notre attention sur la construction de standards qualité au sein de l'AFSSAPS, cette élaboration a pour effet de lier les préparateurs de produits cellulaires des milieux hospitaliers à l'espace réglementaire de l'Agence.

(5) Soulignons que les produits manipulés sont, pour l'essentiel, des cellules souches hématopoïétiques et des cellules monocytaires, une plus faible proportion s'attache aux produits de photophorèse, aux kératinocytes et aux chondrocytes.

(6) Les chercheurs outre-Atlantique traduisent ce débordement réglementaire en parlant de la gouvernance des tissus du corps humain (Hogle, 2000).

De la bioéthique à une police administrative des usages médicaux des cellules humaines : le modèle de l'Agence

Mise en place dans le cadre de la loi générale du 1^{er} juillet 1998 concernant les affaires sanitaires, l'AFSSAPS détient, parmi d'autres missions, celle de constituer l'autorité qui doit veiller à l'application de la réglementation en vigueur relative aux produits cellulaires. De plus, cette Agence participe très largement à l'écriture des textes réglementaires les concernant. Si bien que, en pratique, ses acteurs mettent en œuvre une méthodologie administrative des produits cellulaires tout en se positionnant comme les principaux concepteurs de leur réglementation. L'activité administrative se déploie sur un éventail allant de l'application immédiate de la réglementation en vigueur à la construction de nouvelles normes de produits, de procédés et d'établissements particuliers à ces produits issus de l'innovation médicale. Ce modèle d'agence régissant la circulation des éléments du corps humain peut rétrospectivement s'expliquer à partir du climat entourant les débats parlementaires lors du dépôt des projets de loi de bioéthique et Kouchner en 1992. La douloureuse expérience de la transfusion sanguine en France fait alors écho à la faiblesse de contrôle du ministère de la Santé et au manque de clarté des hiérarchies qui président aux prises de décision (Hermitte, 1996 : 202). Les controverses bioéthiques des années quatre-vingt autour de l'établissement des conditions de cession des produits cellulaires disparaissent ensuite pour laisser place à une police réglementaire des produits de thérapie cellulaire. En d'autres termes, on assiste au passage du substantialisme au pragmatisme, pour reprendre les catégories de Padioleau (1993). La promulgation et la révision des lois de bioéthique ont permis, dans une première phase, de relier le principe de l'usage médical des produits issus du corps humain à l'intérêt général. Maintenant, les négociations s'appliquent à la fabrique (Latour, 1989) même des produits de thérapie cellulaire au niveau du processus réglementaire.

Des lois de bioéthique à la standardisation des produits dérivés du sang

Dès novembre 1992, moment du dépôt du premier projet de loi de bioéthique au Parlement, l'armature législative est posée en vue de codifier les usages médicaux des composants du corps humain : le dispositif du don « des parties et des produits » du corps humain, les centres de prélèvement et de transformation des « tissus et cellules » agréés par une

autorité administrative compétente sont les constituants du projet de loi voté en première lecture à l'Assemblée nationale. Des établissements administratifs à caractère public bâtis sur le modèle de l'Agence sont chargés, d'après le cadre législatif, de l'évaluation et du suivi de prélèvement et de transplantation des organes, des tissus et des cellules. Cela revient à déléguer l'organisation des procédures d'autorisation et de contrôle concernant les éléments du corps humain à une autorité administrative. En d'autres termes, dès les premiers débats dans l'arène parlementaire, l'idée d'une police administrative en charge de l'utilisation médicale des éléments du corps humain est avalisée ; elle découle du fait que le corps n'est plus absolument indisponible sur un plan juridique (Granet-Lambrechts, 1995). En particulier, pour les cellules humaines, un groupe de sénateurs avec Claude Huriet comme chef de file, donne l'impulsion à l'ingénierie cellulaire en préconisant une agence spécifique qui délivre des autorisations pour les tissus et les cellules, distinctement des organes, alors pris en charge par l'Établissement français des greffes. Cette proposition de loi (7) est intégrée deux ans plus tard à la loi du 28 mai 1996 portant diverses mesures sanitaires et sociales, puis confirmée dans la loi générale de 1998 qui se traduit par le remplacement de l'Agence du médicament. Ainsi, c'est à l'AFSSAPS que revient, au final, la définition des bonnes pratiques et des réglementations particulières aux préparations médicales des cellules humaines ainsi que des compétences d'évaluation, de contrôle et d'inspection requises à chaque étape du procédé.

Outre la dimension bioéthique, les dispositions matérialisent l'impératif de sécurité sanitaire, alors inscrit bruyamment sur l'agenda parlementaire afin de marquer une rupture avec l'affaire du sang contaminé. Parallèlement à l'introduction des principes éthiques de circulation des éléments du corps humain, l'idée de sécurité sanitaire avalisée par la loi Kouchner décrit en creux les risques de la confusion entre les données scientifiques et les objectifs de la gestion économique en ce qui concerne la production médicale des composants sanguins. L'organisation de la sécurité transfusionnelle est ainsi déléguée à des administrations voulues indépendantes des centres de production. Prennent place alors des structures administratives nouvelles, aux pré-

(7) Proposition de loi n° 83, relative aux conditions de développement des thérapies génique et cellulaire, Sénat (1995-1996), annexe au procès verbal de la séance du 21 novembre 1995. Lire aussi le rapport fait au nom de la commission des Affaires sociales, n° 111, Sénat (1995-1996), annexe au procès verbal de la séance du 6 décembre 1995, présenté par Claude Huriet.

cédents relativement récents (8), donnant lieux à des articulations innovantes entre les milieux scientifiques et administratifs : les agences. Cette expansion du modèle de l'agence n'est pas détachable d'adaptations locales. En effet, une grande labilité organisationnelle est caractéristique de chacune des agences puisque ce modèle ne recouvre aucune catégorie juridique en droit français. Emergent alors plus communément des établissements publics à caractère administratif. La loi de 1993 inscrit notamment l'Agence du médicament, très importante pour notre propos car elle concerne les produits stables et elle forge des pratiques (normes de produits, bonnes pratiques de collecte, etc.) qui seront ensuite reprises par l'AFSSAPS concernant les produits de santé d'origine biologique. Des prérogatives de la puissance publique lui sont conférées telles que la délivrance d'agrément aux établissements de transfusion sanguine ainsi que les autorisations requises pour exercer certaines activités. Elle dispose d'inspecteurs assermentés chargés de contrôler l'activité de ces établissements. Cette émergence de nouveaux acteurs institutionnels marque un tournant dans les structures d'expertise et les dispositifs d'autorisation relatifs à l'utilisation des biens médicaux car, dorénavant, ce sont des autorités sanitaires déléguées disposant de pouvoirs propres de police sanitaire, plus ou moins développés (9). Ainsi, elles sont bien distinctes des agences de service des années quatre-vingt, dont la mission d'accompagnement d'une politique équivaut dorénavant à une déconcentration du pouvoir d'État. En répondant au souci de mettre en place un dispositif de sécurité sanitaire, les agences de la décennie quatre-vingt-dix marquent, à la différence de leurs prédécesseurs, une forme nouvelle d'organisation du pouvoir d'État. Suivant le principe de décentralisation fonctionnelle, chacune de ces institutions forme une arène locale de décision où se concentrent tous les acteurs de la chaîne médicale, allant des producteurs de produits dits de santé aux inspecteurs des agences. Des textes juridiques sont ébauchés, discutés avec la Direction générale de la santé, les critères d'inspection sont définis, appliqués et modifiés en fonction des aspects nouveaux et inattendus formulés à partir de l'inspection sur site.

(8) Le terme « agence » apparaît dans le secteur de la santé en 1988, en réponse à l'épidémie de sida. En 1988, apparaissent l'ANRS, Agence nationale de recherche sur le sida, et l'AFLS, Agence française de lutte contre le sida. En 1989, l'ANDEM, Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale, voit le jour.

(9) En fait, le pouvoir du directeur de l'Agence du médicament est très étendu. Il correspond simultanément à un exécutif de l'établissement public compris comme composante du ministère de la Santé et à un délégué d'un pouvoir d'État en matière de santé publique.

L'AFSSAPS s'inscrit partiellement en rupture avec l'Agence du médicament car la création de cette dernière répondait principalement à la nécessité de gérer des éléments du corps humain déjà engagés dans une production médicale stabilisée, systématique, à grande échelle et faisant l'objet d'intérêts précis. À la différence de l'agence qui la précède, l'Afssaps prend en charge un spectre beaucoup plus large de produits relevant d'un traitement sanitaire. En plus des produits traditionnels rentrant dans la compétence de l'Agence du médicament, la toute nouvelle agence doit encadrer de nouveaux produits qui ne répondent pas forcément à un procédé industriel ou d'une finalité immédiatement curative. Elle englobe, dans le champ de ses prérogatives, tous les produits « dits » de santé, reconnus comme présentant un danger d'altération du corps humain ; elle englobe tous les éléments du corps humain intégrés dans une chaîne médicale et les substances médicamenteuses, donnant ainsi une forme particulière à l'impératif de sécurité sanitaire. Les produits de thérapie génique et cellulaire font partie des substances à finalité sanitaire destinées à l'homme auxquels l'Agence assure l'application des lois et des règlements.

Elle inspecte les produits sanguins labiles, les organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale, y compris lorsqu'ils sont prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale et les produits de thérapie génique et cellulaire. Pourtant, loin de se réduire à de simples constituants d'une liste, ces produits dérivés de cellules humaines occupent au contraire une place majeure dans la mise en place de l'AFSSAPS. En effet, l'idée même d'une nouvelle agence relève du constat sénatorial témoignant de la difficulté, contrairement aux autres produits biologiques, à qualifier juridiquement les différents produits dérivés de cellules humaines. À cet égard, par rapport aux dix années qui précèdent l'émergence de l'AFSSAPS, un consensus a été posé, ou tout au moins un méta-récit (10) est proposé pour reprendre le terme de Roe (1994) : des postulats communs de vigilance subsument les multiples positionnements manifestés dans les débats autour du statut des cellules humaines quelques années plus tôt au Parlement. En d'autres termes, la mission de cette agence clôture la controverse bioéthique en établissant un départage, une barrière étanche entre les composants de l'individualité biologique et ceux qui composent les produits « dits » de santé (Tournay, 2006a).

Si, à l'origine, le modèle de l'Agence constitue la pièce centrale d'une politique globale de veille destinée à doter les pouvoirs publics des

(10) Pour Roe, le méta-récit procure des postulats communs sur la base desquels les différents partis peuvent agir sur une question bien qu'il subsiste des désaccords.

moyens de détecter des événements imprévus et de codifier le risque technologique, force est de constater l'extension de ses prérogatives à la définition même des produits relevant du domaine médical et sanitaire.

L'élargissement des pouvoirs de police sanitaire confiés à l'Agence, en remplacement de l'Agence du médicament, explique en partie ce constat. À la lecture de la loi de 1998, l'Agence exerce ses compétences de police sanitaire au nom de l'État, ce qui diminue considérablement la place des autres acteurs institutionnels dans l'établissement d'une police administrative appliquée aux produits biologiques. Elle trouve traduction par la professionnalisation d'un corps assermenté d'inspection et de contrôle dans le domaine des risques sanitaires. Surtout, c'est la terminologie de contrôle sanitaire qui est redéfinie dans une acception élargie.

Classiquement, la fonction de contrôle sanitaire s'applique lorsqu'un produit est reconnu comme présentant des dangers dans les conditions « normales » d'emploi. Dans le cadre des produits biologiques, dès les premiers débats parlementaires, il ressort le constat d'une dangerosité, jugée évaluable et mesurable à l'aune exclusif du contexte d'utilisation. Ce dernier est défini tant par les promoteurs des nouveaux produits biologiques que par les contrôles mis en place au sein de l'Agence. Suivant cette logique, l'importance assignée au contexte d'utilisation dans l'évaluation d'un produit médical laisse aux acteurs de l'Agence le soin de définir les périmètres d'observation du produit, d'inclure ou d'exclure certaines entités liées à sa fabrication ou à son utilisation pour poser un cadre réglementaire. En d'autres termes, les conditions de fabrication, de conservation, de transport et d'emploi des produits utilisant des cellules humaines sont pleinement définies au sein de l'Agence. Bien que les pratiques s'inscrivent explicitement dans le prolongement de celles réalisées au sein de l'Agence du médicament, le traitement de la sécurité sanitaire des cellules humaines est propre à cette nouvelle agence d'État. Examinons maintenant les aspects innovants de ce travail administratif.

La méthodologie administrative en matière de thérapie cellulaire : une expertise innovante à base d'enquêtes

Les lois du 28 mai 1996 et du 1^{er} juillet 1998 dictent un premier encadrement de l'ensemble des activités portant sur les produits de thérapies géniques et cellulaires dans le Code de la santé publique. Elles considèrent d'erechef les produits dérivés de cellules humaines comme des produits médicaux potentiels insérés dans une chaîne thérapeutique. En particulier, les activités de prélèvement, de préparation, d'administration de ces produits et la mise en œuvre d'essais cliniques sont concernées. Au

moment de ces promulgations, il n'y a, en revanche, que très peu de textes réglementaires qui encadrent ces activités. De plus, la production administrative existante est alors sans rattachement à un procédé et sans référence à une technique précise qui utilise les produits cellulaires. Implicitement, c'est à partir de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), entendue comme traitement de support pour des chimiothérapies intensives, que toute la réflexion réglementaire sur la conservation des échantillons biologiques de cellules humaines et leurs usages médicaux a commencé. Des règles de bonnes pratiques sont publiées dès 1998 à partir de l'expérience des opérateurs de ces produits en établissements hospitaliers. Elles ont été exclusivement édictées pour les CSH. De plus, le cadre législatif posé renvoie aux conditions de cessions et de distributions de ces produits, il ne se rattache pas à un procédé « dit » de thérapie cellulaire. Leur conservation n'est pas précisée davantage : les banques de cellules n'existent pas encore sur un plan légal. Les « bibliothèques », définies aujourd'hui comme lieu de conservation des échantillons d'éléments et des produits du corps humain en vue d'une inclusion future dans un procédé sont faiblement caractérisées. Ainsi, jusqu'à ces dernières années, les produits sont conservés dans des établissements de santé divers, avec un contrôle irrégulier des réfrigérateurs et des congélateurs (11). Aucune notification juridique particulière ne détermine les relations entre les locaux de conservation et les commanditaires. Face à ce constat, les acteurs de l'Agence doivent bâtir des épreuves (12) réglementaires susceptibles de spécifier les établissements, les produits et les procédés utilisant les produits de cellules humaines à des fins médicales. En d'autres termes, l'établissement d'une réglementation revient, pour les acteurs de l'Agence, à définir des standards de pratique des techniques « dites » de thérapie cellulaire et à poser des points d'investigation réglementaire.

Pour les acteurs de l'Agence, cet enjeu autour de la standardisation des pratiques « dites » de thérapie cellulaire implique trois types de répertoires d'action : l'administration des autorisations faites aux établissements de santé, l'élaboration d'une réglementation et de guides de bonnes pratiques concernant les conditions d'acheminement et l'évaluation ainsi que l'établissement d'un contrôle qualité pour ces produits (Fourchtein *et al.*, 2002). Bien que ces initiatives ne soient pas centralisées dans un même service, les acteurs de l'Agence interagissent très fréquemment entre eux pour coordonner la construction réglementaire relative aux établissements, aux procédés et aux produits « dits » de thérapie cellulaire.

(11) Entretien avec un membre du département Inspection des produits biologiques.

(12) Le terme « épreuve » est ici utilisé au sens de la sociologie pragmatique (Boltanski et Thévenot, 1991).

Elles se trouvent réunies par la conduite d'enquêtes auprès des établissements suspectés de travailler sur ces produits et par des rencontres organisées avec les producteurs et les opérateurs afin de décider des conditions de bonnes pratiques. La légitimité de cette construction réglementaire s'appuie sur l'idée de démocratie participative (Chevallier, 2003), d'une coopération ténue entre inspecteurs et inspectés ou, en d'autres termes, de la multiplication « *d'enquêtes collaboratives* » pour reprendre le vocabulaire des acteurs de l'Agence. Sous leurs deux premières formes (inspection des établissements et évaluation des procédés), les enquêtes sont fortement connectées à l'exigence de biovigilance, posée dès les lois de bioéthique de 1994, elles s'inscrivent dans le prolongement de l'expérience du personnel de santé au sein de l'Établissement français des greffes. Ainsi, la construction de standards d'établissements s'appuie sur un travail réglementaire préexistant. Celle-ci est néanmoins complexifiée en ce qui concerne l'évaluation des procédés d'obtention des produits « dits » de thérapie cellulaire. La difficulté à engendrer des standards relève du fait que la participation des cellules dérivées du corps humain au titre de substances à tester dans le cadre des essais cliniques est toujours soumise à controverse éthique, notamment en matière de protection des personnes. Depuis peu, l'harmonisation européenne des procédures des essais cliniques utilisant des produits de thérapies cellulaires fait intervenir des acteurs institutionnels éthiques spécifiques prévus dans la loi de santé publique du 9 août 2004. L'éthique intervient alors comme un passage obligé à l'établissement d'une norme thérapeutique (Bateman-Novae, 2000 ; Löwy, 1994) ; elle constitue ainsi un standard analysable au même titre que les *guidelines* (Tournay, 2006b).

La troisième forme d'enquête concernant la réalisation des contrôles qualité pour ces produits concentre toute notre attention car les supports réglementaires sont moins marqués que dans le cadre de l'inspection et de l'évaluation. Au démarrage, aucun texte juridique n'énonce clairement les orientations de ce travail administratif. D'après la loi de 1998 qui institue l'AFSSAPS, l'agence « *peut être chargée du contrôle de qualité d'activité utilisant des produits entrant dans son champ de compétence* », qui s'exerce, entre autres, sur les produits de thérapie génique et cellulaire (13). Ainsi, le contrôle qualité revient à l'Agence, son élaboration est laissée aux acteurs de la direction des laboratoires et des contrôles qui ne

(13) Le décret dictant l'organisation générale de l'AFSSAPS met en place les différentes fonctionnalités de l'Agence ; il définit, entre autres, l'architecture première d'un régime commun d'autorisation pour les établissements préparant les cellules, les procédés d'obtention des produits cellulaires et les modalités de mise en œuvre des essais cliniques les concernant.

dispose, aux origines de l'Agence, « *que de deux pièces vides* » (14). Aucune précision supplémentaire n'est apportée sur la manière d'effectuer ce contrôle. Si l'idée d'une coopération large avec les producteurs est également manifeste dans la mise en place du contrôle, les effets de cette démocratie participative sont d'autant plus puissants que le terreau réglementaire est manquant. La constitution d'un consensus va ainsi de pair avec une progressive vectorisation de la relation entre inspecteurs et inspectés. La difficulté à mettre en place un contrôle vient également du type de produit impliqué. Les produits de CSH, à la base des greffes de moelle osseuse, sont rares ; ils sont souvent autologues, c'est-à-dire qu'ils sont re-administrés au patient sur lequel le prélèvement a été réalisé. Cette spécificité thérapeutique de chaque échantillon de produit biologique, particulière à un individu donné, exclut tout raisonnement en terme classique de pharmacopée puisque ces produits biologiques à effets thérapeutiques ne répondent pas à un mode de production reproductible. Produits biologiques, reproductibilité difficile, thérapeutique mono-orientée et libération de lots impensables : autant de propriétés qui les séparent du médicament au sens « classique » du terme, marqué par une forte standardisation du mode de production ainsi que par une grande stabilité des propriétés particulières à chaque lot. Aussi, la création d'un contrôle-qualité applicable aux produits « dits » de thérapie cellulaire nécessite, aux yeux des acteurs de l'Agence, le développement d'un mode d'expertise réglementaire original.

Collecter, circuler, contraindre et répéter : quatre exigences pour standardiser les pratiques d'innovation médicale.
Le cas des contrôles qualité des produits de cellules humaines

Pour établir une méthodologie administrative applicable au contrôle des produits de thérapie cellulaire, les acteurs de l'Agence conduisent principalement des enquêtes administratives auprès des établissements stockant des cellules à des fins médicales. Puis, ils se focalisent sur le produit biologique à différentes étapes de sa transformation afin de définir les paramètres d'évaluation. Concrètement, il est prélevé à différents points de la chaîne thérapeutique dans des établissements recensés, puis acheminé au laboratoire de l'Agence sur le site de Saint-Denis. L'organisation

(14) Entretien avec un membre de la direction des laboratoires et des contrôles, unité contrôle des produits sanguins et de thérapie cellulaire (2004).

du contrôle « qualité » avait déjà lieu au sein de l'Agence du médicament (15). Elle s'appuie sur les injonctions de la loi DMOSS de 1996 inscrivant la nécessité de poser les conditions administratives de l'acheminement des produits cellulaires, du recueil de la matière première biologique au stade précédant l'administration du produit final, afin d'assurer la vigilance sanitaire. Si elle fournit peu d'indicateurs dans la manière de conduire le contrôle, cette organisation préalable ancre surtout la reconnaissance d'un site de « préparation » des produits cellulaires, situé entre les activités de prélèvement et d'administration, qui doit faire notamment l'objet d'un contrôle.

Dans cette lignée, l'intervention de l'AFSSAPS est prévue sur ce segment où s'exercent des activités aux contours terminologiques flous, « *de préparations (ou/et) de transformations, de conservations, de distributions (ou/et) de cessions* » des produits cellulaires au sein d'établissements n'ayant pas tous faits l'objet d'un recensement préalable. C'est dans ce contexte que le Département des contrôles élabore, à partir de 1998, une méthodologie administrative applicable à une section d'activité faiblement précisée (quelles cellules pour quelles applications ? Quels procédés d'obtention ? Et dans quel cadre ?). À cette première difficulté administrative s'ajoute la nécessité de poser un contrôle à chacun des échantillons de produits biologiques faisant partie d'un même lot, à la différence des produits chimiques de la pharmacopée dont la constitution en échantillons provient d'une même source.

Face à ce tableau, l'établissement d'un contrôle-qualité systématique sur les produits de cellules humaines se heurte ainsi à une collecte nécessairement irrégulière d'échantillons liée à leur mode d'obtention. La Direction des contrôles de l'AFSSAPS doit faire face à des produits précieux, aux quantités variables « donneur-dépendantes », à des productions tributaires de l'état du patient ainsi qu'à des échantillons biologiques qui ne ressemblent pas à des lots caractérisés par des propriétés uniformes comme dans le cas de la pharmacopée classique. À cela, s'ajoutent de nombreuses hétérogénéités constatées par les acteurs du Département des contrôles liées à la variabilité des techniques de contrôle du produit telles

(15) Le choix des paramètres à contrôler (CD34) s'inscrit dans le sillage des contrôles effectués quelques années plus tôt sur des médicaments dérivés du sang au sein de l'Agence du médicament. Orientés dans un usage médicamenteux, ces produits subissent un calibrage encore plus précis que le contrôle de ces éléments alors appliqué au titre de simples produits sanguins. Cette initiative s'appuie également sur d'autres référents tels que le contrôle des produits sanguins conduit en partenariat avec les centres de transfusion sanguine.

que des temps d'incubation variables des produits, des milieux utilisés distincts et un volume d'ensemencement non standardisé. Dès lors, les acteurs de l'Agence mettent en place une forme insolite d'expertise réglementaire que l'on propose de caractériser en traçant l'étalonnage d'un paramètre de contrôle : la mesure du taux de CD34.

Dans la construction de cette expérimentation réglementaire, quatre conditions doivent être remplies par les acteurs de l'Agence pour parvenir à standardiser un contrôle sur des produits non-standardisables : une collecte systématique de données, la circulation de l'étalon mesure dans des secteurs habituellement cloisonnés, l'imposition de contraintes liées à cette circulation, puis la répétition de cette circulation constituant ainsi une différence durable par rapport à ce qui précède. Par ces quatre modalités : collecter, circuler, contraindre et répéter, l'acte d'étalonnage du taux de CD34 correspond à un opérateur de standardisation (Tournay, 2005) intervenant simultanément sur l'activité de contrôle et sur le procédé de thérapie cellulaire. En restituant la généalogie du standard de contrôle qualité, on assiste ainsi à la co-construction d'un contrôle et d'un procédé normalisé de produits cellulaires.

Une collecte systématique de données

L'étalonnage de normes de contrôle relatives aux produits cellulaires n'est pas comparable au traitement de produits médicamenteux traditionnels. Pour se rapprocher d'une situation classique, les acteurs de la Direction des laboratoires et des contrôles doivent baliser le circuit du produit, circonscrire les sites à partir desquels sont réalisés les prélèvements de cellules, préciser les standards de ces produits juste après les recueils, puis répéter cette opération d'étalonnage à différents points du procédé d'obtention (spécifique à chaque site !) jusqu'à la réinjection du produit final. En d'autres termes, l'organisation des « enquêtes collaboratives » démarre par une collecte générale de données où sont progressivement définis les paramètres d'intérêt des produits de thérapie cellulaire ainsi que les établissements effectuant une production sinon régulière, tout au moins fréquente de ces produits.

Le premier mouvement de cette démarche tient au recensement des sites producteurs de CSH, type de cellule le plus répandu en usage thérapeutique, notamment utilisée par les centres greffeurs. Pour effectuer ce recensement, les acteurs de la Direction des contrôles ont convoqué les registres et les rapports d'activités de l'Établissement français des greffes concernant les sites de production des CSH afin d'établir une topographie des pratiques de greffes de moelle osseuse. La collecte d'échantillons a

ensuite débuté aux sites de production de l'Établissement français du sang, l'activité du Département des contrôles commençant dès mars 1998. L'obtention régulière d'échantillons à partir de sites administrés forme la condition première pour que soit mise en place une activité de contrôle qualité, elle devance les propriétés thérapeutiques assignées à ces produits : « *Il y avait l'EFG — Etablissement français des greffes — qui déjà surveillait l'activité car les centres qui prélèvent et qui greffent devaient être autorisés par les agences régionales d'hospitalisation (...). L'EFG surveillait leur pratique en termes d'indicateurs-qualité, il y avait déjà une connaissance des personnes qui pratiquaient les greffes de CSH en France, donc à partir de là, on avait un listing complet des centres qui produisaient des cellules (...). Je vois dans des activités un peu moins classiques que la greffe de cellules souches, par exemple, il y a des cellules de moelle en orthopédie pour consolider des réparations osseuses, c'est pas totalement validé sur un plan clinique (...). Il y a des essais cliniques qui peuvent amener un intérêt en terme de standardisation, de mise au point de méthodes. Si on voit qu'on peut obtenir des échantillons, pourquoi pas ! Dans le contrôle des activités de thérapie cellulaire, ça fait boule de neige quand on commence à faire quelque chose (...). Une fois qu'on est capable de montrer qu'on apporte quelque chose en terme de qualité, qu'on apporte des informations pertinentes sur la standardisation des méthodes, ensuite on est contacté pour remonter en amont, donc on passe en pré-clinique même dans des cas où les cellules ne sont pas prévues d'être réinjectées. Par exemple, on m'a demandé de participer à une phase de phénotypage de ces cellules, d'effectuer un contrôle de faisabilité sur l'expansion de cellules...» (Membre de la Direction des laboratoires et des contrôles).*

À la lecture de ce témoignage, ce n'est pas la qualification du protocole (pré-clinique ou courante) ni les propriétés thérapeutiques des cellules humaines qui ont posé la nécessité du contrôle mais surtout la possibilité de recueillir des échantillons en vue de les paramétrer et de standardiser les procédés de transformation des produits. En effet, la mobilisation des plateaux dans le cadre de l'étude pilote du Département des contrôles relève principalement de l'implication des équipes dans les travaux de standardisation (envoi des échantillons, connaissance des niveaux d'activité, nombre de prélèvements, etc.). Clairement, la réception régulière d'échantillons au laboratoire de l'Agence forme la base de l'étalonnage du produit cellulaire. Depuis la collecte des CSH, d'autres cellules sont également candidates aux contrôles, comme les cellules dendritiques et les chondrocytes. Bien que ces dernières soient convoitées exclusivement dans le cadre de protocoles « d'essais cliniques », la réticence à opérer un contrôle n'est pas tant liée au caractère innovant des

pratiques qui leur sont associées qu'à la difficulté particulière de l'obtention d'une collecte régulière d'échantillons.

***La circulation des standards
spécifiant les produits utilisant des cellules humaines***

Si l'AFSSAPS constitue le premier établissement administratif à apposer des contrôles aux produits dérivés de CSH, l'Établissement français des greffes les appréhende déjà comme des thérapeutiques. Si bien que la pratique du contrôle s'inscrit dans le prolongement des travaux des cliniciens de l'Établissement français des greffes ayant pris l'initiative de mettre en place des guides de bonnes pratiques concernant les activités de greffes de moelle à base de CSH (16). Néanmoins, un pas supplémentaire est franchi avec le nouveau cadre administratif qui insert les pratiques utilisant les CSH dans un cadre plus général de pratiques mobilisant les produits de thérapie cellulaire. Cette évidence réglementaire a pour corollaire la nécessité de mettre au point des contrôles pouvant être étendus à de multiples produits cellulaires voués à des applications médicales, elles-mêmes variées.

En fait, l'idée d'une ingénierie médicale basée sur la cellule est indissociable de la transformation de la culture matérielle relative à l'activité des greffes de moelle dès la fin des années quatre-vingt. Cette transition, apparemment insignifiante sur un plan administratif, a néanmoins permis le recadrage de l'intérêt administratif sur le produit cellulaire lui-même plutôt que sur le donneur. En une dizaine d'années, prend place un régime majoritaire d'autogreffes en remplacement des allogreffes (Gluckman, 2000). Ainsi, la possibilité de ré-injecter au patient sa propre moelle ne pose plus le donneur extérieur en acteur indispensable à la transplantation. Autre point, le prélèvement à partir du sang circulant en remplacement des aspirations sous anesthésie générale limite considérablement l'hospitalisation du patient. Dès lors, le contrôle administratif de cette activité se réduit principalement à celui de ses produits, si on fait abstraction du contrôle clinique des donneurs. En d'autres termes, l'inté-

(16) Ainsi, dès le début de l'année 1995, un groupe de travail fut créé en son sein, en partenariat avec l'Agence française du sang pour définir des règles de bonnes pratiques autour des protocoles utilisant les CSH. L'Établissement français des greffes a élaboré, dès 1996, des recommandations relatives au prélèvement des produits de thérapie cellulaire, à leur conservation, et d'autres concernant le trajet circulatoire des produits cellulaires d'origine humaine.

rêt thérapeutique n'est plus le produit d'une transaction sociale entre ceux qui sont en attente de greffes de moelle et les donneurs potentiels, il réside dans la qualité des prélèvements et des préparations cellulaires.

L'attention des textes réglementaires actuels porte donc sur la qualité, la sécurité et la transformation de ces éléments biologiques. Ce déplacement constitue un franchissement certain dans l'élaboration de standards particuliers à l'ingénierie cellulaire puisque, dorénavant, la fabrication d'un contrôle qualité sur ces produits n'implique plus nécessairement de prendre en compte les spécificités biologiques de l'individu donneur.

L'extension de cet objectif de standardisation à tous les produits cellulaires est indissociable de la transformation des standards liée aux évolutions de la pratique elle-même.

Ce recadrage de l'attention des acteurs de l'Agence sur le produit lui-même et non pas sur la variabilité de sa production va intervenir comme un facteur déterminant de réussite de la standardisation des contrôles appliqués aux produits de thérapie cellulaire. Afin de poser des principes communs de standardisation du contrôle-qualité, ils mettent en place des pratiques participatives dès 1998. À ce moment, le laboratoire de l'AFSSAPS reçoit les premiers échantillons de produits des sites de prélèvements afin de définir les premiers contrôles qu'il va ensuite appliquer. La mise en place d'une récolte régulière de produits de thérapie cellulaire provient de quatre plateaux fournissant les ingrédients d'une étude-pilote, dont la visée pour ces acteurs de l'Agence, est de la rendre généralisable à tous les centres nationaux. Loin de s'organiser avec les seuls acteurs administratifs, cet étalonnage du contrôle se fait en partenariat avec plusieurs personnes des sites de production.

Dans l'année qui suit, de plus en plus de sites producteurs participent à cet étalonnage des contrôles sur une base de volontariat. L'implication des producteurs et, en d'autres termes, le développement d'une collaboration entre contrôleurs et « futurs » contrôlés dans la constitution de nouvelles exigences liées à ces produits résonne de manière surprenante. En fait, c'est principalement pour situer leur culture matérielle par rapport à une pratique de référence, que les producteurs se livrent à cet exercice. D'une part, cette initiative permet de dicter des pratiques informelles de transformations du produit cellulaire sous la forme de procédés pouvant être évalués en terme de rendement et, d'autre part, les producteurs se préparent ainsi à une éventuelle réglementation ultérieure (17). En prenant le

(17) Ainsi, en octobre 1999, le contrôle se généralise à trente-cinq sites. Cela a amené la publication d'un cadre de règles de bonnes pratiques pour le contrôle bactériologique de ces produits.

produit comme point focal à l'étalonnage, les acteurs du Département des contrôles assurent ainsi une circulation élargie des normes qu'ils mettent en place puisque cet élément correspond, par définition, au dénominateur commun de l'ensemble des produits de thérapie cellulaire, interprétable tant du côté des établissements de santé que du côté de l'Agence (O'Connell, 1993).

D'une certaine manière, le travail du Département des contrôles ne consiste pas à imposer un cadre pré-établi, vectorisé aux opérateurs comme on pourrait le suggérer *a priori* mais à élaborer un dispositif expérimental « pré-réglementaire » réunissant contrôleurs et futurs « contrôlés » par des dispositifs d'évaluation. Une déontologie administrative appuyée sur les principes de la démocratie participative prend forme et se traduit, sur le terrain, par une généralisation des mesures liées au paramétrage du produit de thérapie cellulaire, simultanément effectué par les opérateurs et les contrôleurs de l'AFSSAPS. L'idée d'une large coopération entre les acteurs pour fonder et étendre divers standards n'est pas neuve (Alder, 2005) (18), mais le contrôle-qualité est exemplaire au sens où la création d'un consensus entre les acteurs de l'Agence et les producteurs fonde le rapport hiérarchique entre inspecteurs et inspectés.

Plus largement, le phénomène ainsi décrit consolide l'idée d'un procédé de thérapie cellulaire unifié car cette police administrative constitue le maillon intermédiaire entre le site de prélèvement et le site d'administration du produit. La constitution de standards de contrôle entre l'acte de prélèvement et d'injection du produit au patient tend ainsi à assurer une continuité dans l'acheminement du produit, marquée par une collaboration étroite entre les acteurs de l'Agence et les services déconcentrés de l'État qui prennent en charge les autres segments du contrôle.

Contraindre à de nouvelles associations : contrôler le produit et standardiser le procédé de thérapie cellulaire

L'étalonnage des paramètres du produit par des enquêtes collaboratives telles que présentées n'est pas suffisant en soi pour marquer une continuité durable dans l'acheminement du produit cellulaire. La difficulté du travail administratif passe par l'établissement d'un lien permanent entre les différents protagonistes ; elle implique la mise en place, par les acteurs du Département des contrôles, d'une contrainte qui va inscrire de manière opératoire un contrôle systématique sur ces produits.

(18) Comme l'invention du mètre.

Lors des contrôles classiques d'un lot de produits en pharmacopée, le regard porte habituellement sur la valeur relevée pour chacun des paramètres d'intérêts. Ce type de raisonnement ne peut pas s'appliquer aux produits transformés issus des cellules humaines puisque les taux obtenus dépendent des spécificités du produit prélevé, et donc du donneur. En fait, une forme particulière de standardisation du contrôle des produits a été mise en place à la Direction des contrôles de l'Agence. Le référent n'est plus le produit issu d'un donneur mais la norme de mesure proposée par le producteur. Par exemple, le seuil de cellules CD34 relevé dans l'échantillon d'un greffon n'est pas évalué en tant que tel, bien qu'une valeur-étalon de ce paramètre soit posée dans la littérature scientifique. Le consensus médical autour de cette valeur provient du fait qu'elle donne plus de chances, lorsqu'elle est confirmée, de permettre une sortie d'aplasie pour le patient transplanté avec un greffon de moelle atteignant ce seuil. Bien que la littérature fixe des pronostics thérapeutiques en fonction de la valeur absolue des paramètres du greffon, le contrôle de l'Agence ne peut porter sur cet aspect.

Principalement, c'est l'écart des mesures effectuées sur des échantillons du greffon par le producteur de thérapie cellulaire lors du prélèvement et par le laboratoire de l'Agence qui constitue le paramètre d'intérêt pour les acteurs de l'Agence. Indépendamment de la valeur absolue de chacun des paramètres, le « bon » contrôle implique de trouver un écart faible entre ces deux mesures en effectuant leur ratio. Finalement, ce sont les écarts récurrents trouvés pour un même échantillon, entre la mesure du producteur et celle de l'Agence, qui conduisent à poser la norme de contrôle. En focalisant l'acte de mesure sur les paramètres du greffon, l'objectif consiste à poser les techniques les plus fiables, celles qui minimisent les sous- ou sur-évaluations de cellules CD34 dans le produit ; la contrainte porte alors sur la construction d'une association structurelle entre les contrôleurs de l'AFSSAPS et les opérateurs des produits cellulaires. Les écarts entre les mesures du producteur et celles rendues par le laboratoire de l'Agence sont relevés pour chaque paramètre du greffon, ensuite ils sont référés au type de techniques utilisées par chacun des centres de production dans le contrôle de leurs produits cellulaires. Il s'agit alors d'établir les techniques les plus fiables dans leur préparation. Pour baliser cette fiabilité, les échantillons sont prélevés à différentes étapes du processus : avant et après congélation/décongélation du produit, avant et après lavage des cellules afin de suivre les rendements à chacune des étapes. Les écarts faibles constatés à de multiples reprises entre le producteur et les résultats de l'Agence permettent de référencer les techniques intéressantes. À terme, les acteurs de l'agence visent à s'assurer de la reproductibilité des rendements par la standardisation des techniques utilisées :

« Ces techniques-là, tout l'intérêt de leur standardisation, c'est qu'après, cela permet d'avoir des rendements fiables, parce que les rendements sont basés sur le taux de cellules avant et le taux de cellules après, donc si vous n'êtes pas capables de mesurer le taux de cellules avant et le taux de cellules après, vos rendements sont par conséquent faux. Donc, il y a plus qu'un contrôle du produit, il y a aussi un contrôle du processus dans ces contrôles qualités » (Membre de la Direction des laboratoires et des contrôles).

Finalement, deux types de contrôles s'opèrent à partir de ce comparatif entre les mesures de l'Agence et les mesures du site producteur. Tout d'abord, le premier est un contrôle produit à valeur décisionnelle pour le médecin dont le principal objet est d'évaluer les qualités thérapeutiques du greffon à base de CSH. Ensuite, le second touche davantage à la bonne réalisation du procès technique en vue de son alignement sur la standardisation des procédés d'obtention des produits de thérapie cellulaire. Dès lors, si la concordance des résultats équivaut à établir la preuve d'un « bon » contrôle, elle ancre surtout l'existence de toute une chaîne de techniques optimisées participant à l'élaboration et à la validation de ces nouveaux produits. L'établissement de contraintes associatives concerne également le recensement des organismes effectuant des thérapies cellulaires. Ainsi, les centres de photophorèse n'ont pas, aujourd'hui, le sentiment de faire de la thérapie cellulaire. Ils perçoivent difficilement le lien normatif (ou en voie d'être) établi juridiquement entre eux et les laboratoires produisant les CSH destinées à des greffes de moelle osseuse.

La répétition de l'opération de standardisation : résorber des différences entre les sites de production

Le cadre législatif des premières lois de bioéthique codifie les activités de diagnostic, de recherche scientifique et les pratiques médicales reliées aux éléments du corps humain issus de dons. Cependant, il n'appose aucune balise claire à l'activité de contrôles qualité des produits cellulaires issus de don. L'idée de systématiser des contrôles à partir des cellules humaines n'est pas dans l'esprit des législateurs de 1994. Ce qui est compréhensible rétrospectivement puisque la préparation de produits cellulaires à des fins médicales ne fait pas alors l'objet de protocoles balisés, elle n'est également pas superposable au mode de production des médicaments classiques. Il faut attendre le cadre juridique de 1998 pour que la notion de contrôle qualité soit esquissée. Si bien que la collecte régulière d'échantillons biologiques dans l'optique d'établir des normes de produits forme une innovation administrative, appuyée sur la conduite

d'enquêtes en matière de contrôle et sur l'expérience des opérateurs. Les guides de bonnes pratiques relatives aux CSH édictés en 1998 constituent une base de réflexion pour établir des contrôles qualité, mais ce précédent est insuffisant en soi pour expliquer la maintenance dans le temps d'un contrôle reproductible et uniformisé sur des produits biologiques. Pour suivre la standardisation du contrôle, il faut revenir au lancement des premières collectes effectuées par les acteurs de l'Agence sur quatre plateaux. C'est à ce moment que le premier contrôle technique des échantillons biologiques prend forme et que la logistique puis la validation des procédures de contrôle du laboratoire de l'Agence s'établissent : « Avec l'aide de ces experts, on a donc exploité ces enquêtes et monté cette étude pilote, ce sont ces quatre centres qui nous ont fourni des échantillons d'intérêt pour valider toutes nos procédures (...) Suite aux études pilotes, on a pu exploiter pas mal de résultats en montrant que c'était faisable, on a appelé cela étude de faisabilité » (Membre de la Direction des laboratoires et des contrôles).

En plus du choix de critères d'observance pour ces produits, le travail normatif se situe surtout au niveau de la reproductibilité du contrôle. Cet acte de négociation est capital pour poser une éventuelle systématisation des contrôles sur ces produits. Comme on a pu le voir avec la contrainte, c'est l'acte de mesure des paramètres du greffon qui forme le point nodal du contrôle. En fait, la stabilisation des écarts de mesure du côté de l'Agence et du côté des opérateurs assure la reproductibilité des contrôles qualité dans le temps comme l'illustre le témoignage suivant : « En fait, ce sont les écarts qui tendent un peu à devenir une norme, ce n'est pas réellement la valeur du produit. Cette valeur de $3,9 \cdot 10^6$ par kilo qui est la dose de cellules CD34 d'intérêt dans ce produit, elle peut-être de $1,5 \cdot 10^6$ chez un patient comme de $5 \cdot 10^6$ chez d'autres patients. Produit par produit, cela touche davantage la standardisation des méthodes, comme ce n'est pas imposé, on souhaite bien sûr qu'il y ait $2 \cdot 10^6$ par kilo, c'est une valeur assez consensuelle dans la littérature parce qu'on sait que cela suffit pour faire une sortie d'aplasie, que les cellules vont remonter. Cela dit, on n'y arrive pas toujours, parfois au contraire, on dépasse cette valeur. Ce qui est intéressant pour nous, si le producteur trouve une valeur faible et que moi aussi je trouve une valeur faible, c'est bien parce que c'est la valeur réelle : on a validé des méthodes, on a des valeurs cibles qui nous permettent de montrer ce que l'on mesure, donc on va plus s'intéresser à la justesse de nos mesures (...). Au début, quand on a mis les premiers contrôles en place, on avait 10 % d'écarts, cela ne paraissait pas optimal, et puis, au fur et à mesure, on s'aperçoit qu'on arrive à faire rentrer 80 % des échantillons entre 0 et 20 % d'écarts maximum, donc petit à petit, l'habitude de contrôler ces produits fait qu'on

arrive à se dire, au-dessus de 20 % d'écarts, ça ne va pas, il faut faire quelque chose » (Membre de la Direction des laboratoires et des contrôles).

La pérennisation des contrôles qualité est définie par le seuil à partir duquel l'écart entre les données recueillies par le producteur et celles collectées par l'Agence pour un même échantillon peut ou non être acceptable dans le contrôle technique des produits. Indubitablement, la concordance des résultats équivaut à établir la preuve d'un « bon » contrôle. Cet étalonnage mobilise l'intérêt des producteurs de thérapie cellulaire qui maîtrisent difficilement les analyses de ces laboratoires prestataires hospitaliers coutumiers des échantillons biologiques classiques en gros volume, tels que des liquides infectieux, du sang ou des urines en vue d'analyses de biologie médicale. L'exigence de sensibilité dans les mesures effectuées est donc moindre que dans le cas du contrôle. L'objectif traditionnel des contrôles bactériologiques consiste à identifier le germe responsable d'une infection et non pas à prouver qu'un prélèvement cellulaire est dénué de toute contamination comme s'y attèlent les inspecteurs de l'AFSSAPS. La transposition des méthodes cliniques utilisées pour les prélèvements infectieux au contrôle bactériologique des produits de thérapie cellulaire implique ainsi une adaptation des kits de mesure : « *À travers ces remarques, petit à petit, les producteurs peuvent faire pression, je sais qu'il y a des producteurs qui vont voir des laboratoires prestataires en disant : on a cela comme problème, qu'est-ce que vous en pensez, les laboratoires prestataires sont très intéressés aussi parce que parfois, eux-mêmes n'ont pas les moyens de s'évaluer (...). Tout le champ du contrôle qualité pour des produits cellulaires qui ne représentent pas un marché énorme ne dispose pas de kits prêts à l'emploi à part pour la technique CD34 (...). Sur le contrôle bactériologique dans les congrès, on s'est aperçu que c'est vraiment la technique la moins standardisée pour les produits de thérapie cellulaire (...). On prépare nous-mêmes des produits cellulaires qu'on contamine faiblement et qu'on envoie aux plateaux pour qu'ils détectent ou pas la bactérie en question et ça donne des résultats très très intéressants. Ils déclarent toujours leurs méthodes, on voit qu'il y a une progression dans l'application de ces recommandations et les résultats obtenus sont meilleurs que si elles n'étaient pas appliquées. Tout cela s'est standardisé, il y a vraiment une adhésion totale des producteurs et des laboratoires de bactériologie associés* » (Membre de la Direction des laboratoires et des contrôles).

Un état des lieux relatif aux laboratoires de bactériologie a démarré à la suite de ce constat afin de proposer un encadrement technique avec la mise en place des contrôles sensibles pour les produits cellulaires, ce qui aboutit à un Guide de recommandations pratiques, publié en avril 2002.

Cette importance donnée à la concordance des mesures entre l'opérateur et les agents de l'Agence pour standardiser le contrôle bactériologique est au fondement de la rédaction de ce guide. Des recommandations sont ainsi émises afin de préciser les techniques les plus sensibles pour opérer ce contrôle. À terme, ces initiatives inscrivent un continuum allant des méthodes cliniques de détection infectieuse à celles montrant l'absence de contaminations dans le cas de produits dérivés du corps humain : *« Je suis sollicitée à nouveau par un laboratoire qui met en place de nouvelles techniques pour contrôler ses moelles, donc il m'envoie ces échantillons en parallèle, il s'est dit puisque ça marche bien, on compare nos mesures, on voit si cela marche ou pas. Quand ils mettent en place une nouvelle technique, plutôt que de passer trop de temps à comparer et à valider, les laboratoires m'envoient d'emblée des échantillons en parallèle et si au bout d'une vingtaine d'échantillons, systématiquement, on trouve les mêmes résultats, c'est un argument fort pour dire que sa technique est bien importée »* (Membre de la Direction des laboratoires et des contrôles).

Bien que le contrôle ait démarré sur des pratiques médicales courantes, il semble s'étendre aux laboratoires effectuant des études pré-cliniques. Cette répétition permet de fonder des rendements-types pour une technique donnée, ce qui conduit à fonder une reconnaissance de la validité de l'acte de mesure effectué par les producteurs, indépendamment du type d'application escompté pour ces produits. Plus encore, en s'accordant sur la « bonne » préservation des CD34 tout au long du procédé d'obtention du greffon de cellules, les acteurs de l'Agence fournissent un idéal de préparation vers lequel les producteurs doivent tendre, ce qui tend à résorber les disparités constatées dans leur mode d'obtention et à standardiser ces temporalités entre-elles (Zerubavel, 1982). Dans ces multiples interactions, le Département des contrôles n'est donc pas déconnecté de la production réglementaire. On peut voir là un point de passage obligé à l'établissement de nouvelles cultures matérielles de laboratoire et à l'aboutissement d'une action publique concernant ces produits ; les enquêtes collaboratives ainsi menées participent simultanément à la définition du procédé de thérapie cellulaire et à la reconnaissance d'une nécessité de réglementation les concernant. On peut dire que cet étalonnage correspond à un instrument de l'action publique (Borraz, 2004) donnant la possibilité de résorber les différences relatives aux modes de fabrication des produits de thérapie cellulaire constatées sur chaque site.

L'opérateur de standardisation : un événement marquant dans la généalogie des conventions

L'étalonnage des mesures (Mallard, 1998) CD34 sur les produits cellulaires se situe au cœur de la standardisation des procédés de thérapie cellulaire. Il institutionnalise la nécessité d'un contrôle qualité sur ces produits. Surtout, la construction de l'étalonnage intervient dans la définition du procédé de thérapie cellulaire lui-même, elle pose un lien durable entre les mesures effectuées par les producteurs des différents sites et les valeurs de l'Agence à différentes étapes de fabrication du produit. À terme, elle donne la possibilité de résorber les différences relatives aux modes de fabrication des produits de thérapie cellulaire constatées sur chaque site : les producteurs définissent ainsi des standards de durée de préparation, de congélation et de décongélation des produits de thérapie cellulaire afin d'assurer une meilleure conservation possible de CD34 avant l'injection aux patients.

Le contrôle administratif de cette pratique nous permet de discuter la notion de standard. Loin d'être exclusivement imposés par l'autorité administrative compétente, les standards fixant les modalités de préparation du produit de thérapie cellulaire émanent d'une négociation entre les producteurs et les acteurs administratifs. Ce constat fait ressortir deux niveaux de régulation au sein d'un même processus. La première épreuve (Boltanski et Thévenot, 1991) matérialisée par un travail collectif de négociation est l'activité d'étalonnage sur les CD34, il constitue ce que nous avons convenu d'appeler l'opérateur de standardisation (*Figure 1*). Moyen plutôt que manifestation de la standardisation du procédé de thérapie cellulaire, le consensus sur la « bonne » mesure partagée entre producteurs et acteurs de l'Agence aboutit à la production de contraintes dans la préparation des produits cellulaires (les protocoles). Point nodal de la standardisation biologique (Oudshoorn, 2003), il forme l'articulation entre le procédé d'obtention du produit et son usage thérapeutique. Le deuxième échelon (épreuve) du processus de régulation est cette production elle-même de contraintes. Epiphénomènes de l'opérateur de standardisation, les protocoles constituent les témoins visibles de la standardisation du procédé de thérapie cellulaire. Ce double palier constaté dans la dynamique de standardisation fait ressortir tout l'intérêt d'établir une historiographie des standards et, plus particulièrement, de remonter au travail collectif de négociation (Löwy et Weisz, 2005) où l'opérateur de standardisation est posé (Tournay, 2005). Suivant cet ordre d'idée, le sentier tracé (19) par l'opéra-

(19) Pour une discussion autour de la *path dependance* de la production des connaissances (Pickering, 1995).

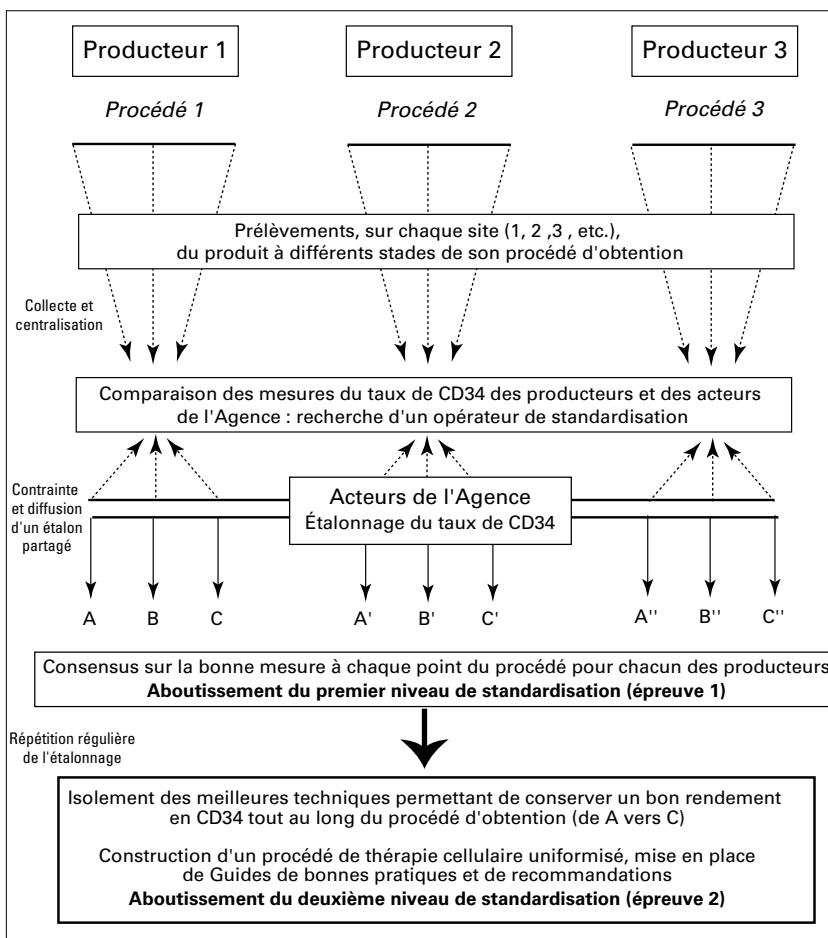


Figure 1

Une co-production du contrôle et du procédé de thérapie cellulaire

teur de standardisation pose un événement particulier dans l'entreprise de standardisation médicale. Un autre exemple (Moreira, 2006) nous est donné avec l'introduction du sphygmomanomètre dans la mesure de la pression sanguine en accompagnement de méthodes plus « imprécises ». En favorisant la coordination entre les mesures prises par le chirurgien et l'anesthésiste, l'ajout de cette différence technologique induit un « para-

sitisme mutuel » (Serres, 1980) (20) des traditions de connaissances et de pratiques cliniques. Cet opérateur de standardisation réalise ainsi une mise en ordre durable de coordination entre deux traditions locales de mesures qui aboutit à une production commune, uniformisée d'un protocole de mesure. Au-delà du particularisme historique lié à l'émergence de la biomédecine (Keating et Cambrosio, 2003) (21), le lien tracé entre l'étalonnage de la mesure et la régulation des innovations médicales est un aspect récurrent dans l'histoire de la médecine. Suivre l'émergence, la prolifération et la disparition des multiples formes de standards médicaux compose ainsi un point de passage obligé pour mettre en évidence les héritages, les répétitions et les interruptions historiques liés à la régulation des pratiques médicales. En d'autres termes, fonder une histoire des conventions revient à retracer les multiples formes innovantes de standardisation des pratiques sans nécessairement présupposer de l'importance du contexte de découverte ou des propriétés inhérentes aux objets médicaux faisant l'objet d'une standardisation.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Alder K., 2005, *Mesurer le monde. L'incroyable histoire de l'invention du mètre*, Paris, Flammarion.

Bateman-Novaes S., 2000, De la thérapeutique comme norme, In : Pharo P., Bateman-Novaes S., Ogien R., eds, *Raison pratique et sociologie de l'éthique*, Paris, Éditions du CNRS.

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

Borraz O., 2004, Les normes : instruments dépolitisés de l'action publique, In : Lascoumes P., Le Galès P., eds, *Gouverner par les instruments*, Paris, Presses de Sciences Politiques.

Chevallier J., 2003, Quelle légitimité pour le service public ? Vers une nouvelle démocratie participative, *Informations Sociales*, 109, Les frontières du service public, 130-139.

(20) Tiago Moreira emprunte le concept de parasite à Michel Serres pour décrire l'établissement durable d'une coopération entre des acteurs auparavant indépendants les uns vis-à-vis des autres.

(21) Par exemple, la notion de plateforme biomédicale vise à décrire la configuration épistémique et matérielle des pratiques particulières à l'Après-guerre.

- Fourchtein P., Le Saulnier C., Lorenzi J., Lucas S., Panterne B., Zorzi P.L., 2002, *Rôle et missions de l'Agence dans le nouveau cadre réglementaire de la thérapie cellulaire*, *Thérapie cellulaire : nouveaux textes, nouveaux enjeux*, Paris, Cité des sciences et de l'industrie, 1^{ère} journée de l'AFSSAPS « Sécurité sanitaire : du médicament aux produits de santé », 31 janvier.
- Gluckman E., 2000, Greffes de cellules souches hématopoïétiques : besoins et perspectives, In : Carvais R., Sasportes M., eds, *La greffe humaine. (In)certitude éthique : du don de soi à la tolérance de l'autre*, Paris, PUF, 243-261.
- Granet-Lambrechts F., 1995, Les dons d'organes, de tissus, de cellules et de produits du corps humain : de la loi Caillavet aux lois de bioéthique, *Revue de Droit Sanitaire et Social*, 31, 1, 1-19.
- Hermitte M.-A., 1996, *Le sang et le droit. Essai sur la transfusion sanguine*, Paris, Le Seuil.
- Hogle L.-F., 1995, Standardization across non-standard domains: the case of organ procurement, *Science, Technology and Human Values*, 20, 4, 482-500.
- Hogle L.-F., 2000, Réglementer les innovations utilisant des tissus humains. Hybrides et gouvernance, *Sciences Sociales et Santé*, 18, 4, 53-74.
- Jasanoff S., 2004, *States of knowledge. The co-production of science and social order*, London et New York, Routledge.
- Keating P., Cambrosio A., 2003, *Biomedical platforms: realigning the normal and the pathological in late twentieth century medicine*, Cambridge, MA, MIT Press.
- Latour B., 1989, *La science en action*, Paris, La Découverte.
- Löwy I., 1994, Essais thérapeutiques et traitements, *Sciences Sociales et Santé*, 12, 4, 35-39.
- Löwy I., Weisz G., 2005, French hormones: progestins and therapeutic variation in France, *Social Science and Medicine*, 60, 2609-2622.
- Mallard A., 1998, Compare, standardize and settle agreement: on some usual metrological problems, *Social Studies of Science*, 28, 4, 571-601.
- Moreira T., 2006, Heterogeneity and coordination of blood pressure in neurosurgery, *Social Studies of Science*, 36, 1, 69-97.
- Moussaoui S., Lucas S., Zorzi P., Le Saulnier C., Trouvin J.-H., 2003, Cadre réglementaire de la thérapie cellulaire, *Bulletin du Cancer*, 90, 8-9, 779-788.
- O'Connell J., 1993, Metrology: the creation of universality by the circulation of particulars, *Social Studies of Science*, 23, 129-173.
- Oudshoorn N., 2003, *The male pill. A biography of a technology in the making*, Durham and London, Duke University Press.
- Padioleau J.-G., 1993, L'action publique : du substantialisme au pragmatisme, *Techniques, Territoires et Société*, 22/23, 89-95.

Pickering P., 1995, *The mangle of practice. Time, agency and science*, Chicago, University of Chicago Press.

Roe E., 1994, *Narrative policy analysis*, Durham, Duke University Press.

Serres, M., 1980, *Le parasite*, Paris, Grasset.

Timmermans S., Berg M., 2003, *The gold standard – The challenge of evidence-based medicine and standardization in health care*, Philadelphia, Temple University Press.

Tournay V., 2005, *Produire des biens publics médicaux : contribution pragmatique à une sociologie de l'action publique*, Paris, Université Panthéon-Sorbonne, Thèse de doctorat de Science politique.

Tournay V., 2006a, De la bioéthique à l'action publique en matière de biotechnologie : la production des thérapies cellulaires. *Cahiers Internationaux de Sociologie*, à paraître.

Tournay V., 2006b, *Contribution méthodologique et théorique au concept d'objectivité régulatoire - Collecter, circuler, contraindre et répéter : quatre modalités pour standardiser les connaissances et les pratiques en matière d'innovation médicale, Vers de nouvelles formes d'action publique en matière de santé. De la production à l'institutionnalisation de savoirs médicaux*, Actes du colloque de l'École Doctorale de Science politique, à paraître.

Weisz G., 2005, From clinical counting to evidence-based medicine, In : Jorland G., Opinel A., Weisz G., eds, *Body counts. Medical quantification in historical and sociological perspectives*, Montréal, McGill-Queen's University Press, 377-393.

Zerubavel E., 1982, The standardization of time: a sociohistorical perspective, *The American Journal of Sociology*, 88, 1, 1-23.