

Biotrial: de nouvelles failles béantes dans l'essai clinique mortel de Rennes

«Le Figaro» révèle que des chiens sont morts lors des essais précliniques et que quatre des cinq personnes survivantes ont souffert de lésions du cerveau ayant entraîné des troubles de la coordination des mouvements.

ANNE JOUAN ET DAMIEN MASCRET

SANTÉ PUBLIQUE «Biotrial est soulagé». C'est ce qu'écrivait le 4 février dernier l'investigateur de l'essai catastrophique de Rennes dans un communiqué. Cet essai clinique a conduit au décès d'un volontaire sain et à l'hospitalisation de cinq autres. L'Inspection générale des affaires sociales (Igas) relève des manquements majeurs dans la conduite de l'étude et la gestion de la crise. Mais l'Agence du médicament, qui a validé le protocole, Biotrial, qui l'a mis en œuvre, et le laboratoire Bial, qui l'a conçu, sont ménagés par ce rapport. L'enquête du Figaro révèle pourquoi les conséquences dramatiques de l'essai n'étaient peut-être pas inévitables et pointe de nombreuses zones d'ombre sur son déroulement.

Voilà plus d'un mois que toute l'Europe s'interroge sur les raisons de cet accident. Le ministre de la Santé, Marisol Touraine, a beau avoir promis la transparence totale, l'Agence du médicament (ANSM) continue de distiller les informations au compte-gouttes. Pire, certains chercheurs se demandent si les données gênantes ne sont pas soigneusement cachées à la curiosité publique.

Interrogé par *Le Figaro*, Dominique Martin, le directeur général de l'ANSM, explique, agacé: «Nous avons donné toutes les informations que l'on pouvait. La propriété industrielle, ça existe.» Peu lui importe que toute l'Europe sanitaire (industriels du médicament, agences, sociétés savantes) réclame avec insistance, et parfois publiquement (pour la British Pharmacological Society et la Royal Statistical Society), la divulgation complète des données. Peu importe que ces mêmes instances ne comprennent pas le silence assourdissant que leur oppose l'ANSM.

Et quand ce n'est pas le silence, le public n'a droit qu'à des bribes d'information. Ainsi le comité de spécialistes temporaires (CSST) formé par l'ANSM dans

son relevé de conclusion de la réunion du 15 février explique-t-il avoir noté chez les volontaires atteints «des micro-atteintes tissulaires cérébrales de sévérité variable, avec une topographie tout à fait inhabituelle, mais, comme la symptomatologie clinique, homogène entre les personnes». Fermez le ban.

On comprend que les patients du grou-

pe hospitalisé ont bien une atteinte du cerveau dans une zone inattendue. Mais laquelle? Interrogé sur ce point crucial, le directeur de l'ANSM lâche du bout des lèvres: «À la base du crâne.» Certes, mais encore? «Secret médical.» Selon nos informations, il s'agit de l'hippocampe et du pont, au cœur du cerveau. On comprend mieux l'inquiétude manifestée lors de la

conférence de presse du 15 janvier par le Pr Gilles Edan, chef du pôle neurosciences du CHU de Rennes. Il expliquait: «Trois personnes ont déjà des tableaux (symptômes, NDLR) suffisamment sévères pour craindre un handicap irréversible mais on ne peut pas faire de pronostic définitif.» Aujourd'hui les cinq patients semblent tirés d'affaire (lire ci-dessous). Par ailleurs, en privé, le CSST estime que le protocole n'aurait jamais dû donner des doses importantes à cinq personnes en même temps. «Cette escalade de doses sur autant de sujets est un peu gonflée. Il aurait fallu être plus prudent», confie un expert.

Enfin, les données dites précliniques, c'est-à-dire les essais réalisés sur les animaux, pourraient bien receler une information explosive. La molécule testée sur des chiens a entraîné la mort de plusieurs d'entre eux, selon cette même source. Une information «d'une importance considérable. Cela peut être un vrai signal d'alerte», estime le Pr Daniele Piomelli, professeur de neurobiologie et de pharmacologie à l'université de Californie à

Irvine. Mais ces données fondamentales sont, elles aussi, toujours cachées.

La propriété industrielle a bon dos. C'est d'ailleurs elle qui avait conduit le laboratoire Bial à introduire une clause imposant à l'investigateur, Biotrial, son accord pour toute divulgation d'information. «Une telle disposition est interdite par la loi aux Pays-Bas», précise au Figaro le Pr Adam Cohen, directeur du Centre for Human Drug Research de Leiden, aux Pays-Bas. L'ANSM assure s'être vu refuser la diffusion de tous ces documents «au nom de la protection du secret industriel couvert par l'article L311-6 du Code des relations entre le public et l'administration». Problème, selon des juristes, ledit article ne s'applique pas à cette situation. Et rien n'empêche l'ANSM de le faire de sa propre initiative.

Le *British Journal of Clinical Pharmacology* publiera le mois prochain un éditoire cinglant pour les autorités françaises. «Je suis choqué par le manque de transparence de l'ANSM», explique le Pr Cohen qui l'a cosigné. ■



Les points clés de l'affaire

1 26 juin 2015
Essai autorisé sur l'homme par l'Agence du médicament

Du 9 juillet au 9 octobre 2015

Sur 7 groupes de volontaires, le médicament est testé à faible dose

0,25 à 100 mg (en dose unique)

Du 6 octobre au 18 décembre 2015

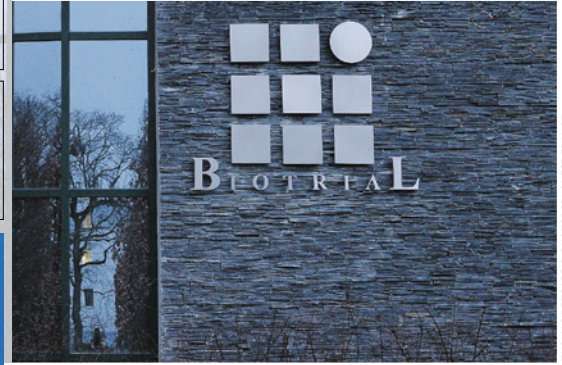
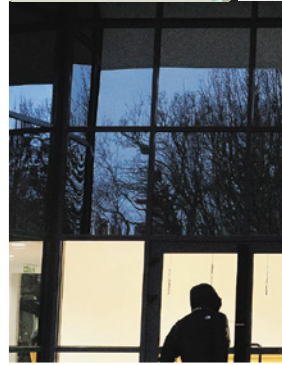
Sur 4 groupes de volontaires, le médicament est testé à dose modérée

25 à 200 mg (administrés sur 10 jours)

Du 6 au 11 janvier 2016

Sur un 5^e groupe de 6 volontaires sains le médicament est testé à forte dose

250 mg (administrés sur 5 jours)



THOMAS BREGARDIS/PHOTOPROQUEST FRANCE

PR STEPHEN SENN

INSTITUT DE SANTÉ DU LUXEMBOURG

Cacher les données au nom du secret industriel n'est pas acceptable



Le Pr STEPHEN SENN préside le groupe de travail sur les enjeux statistiques des essais cliniques humains de phase 1 de la Royal Statistical Society de Londres. Il est chef du centre de compétences pour la méthodologie statistique (Institut de santé du Luxembourg).

Que pensez-vous de l'accident de l'essai Biotrial mené à Rennes? Franchement, c'est très inquiétant. Il y a dix ans, à Londres, lors du précédent accident dans un essai de phase 1, six jeunes hommes avaient frôlé la mort avec la molécule TGN1412, mais on avait pu déterminer ce qui aurait pu être mieux fait. Cette fois-ci on ne trouve pas l'explication de ce qui s'est passé.

Certains pointent du doigt l'escalade de dose du médicament trop brutale chez les six patients du groupe touché. N'était-ce pas imprudent de passer de 20 mg à 50 mg par jour?

Pas forcément, car d'autres volontaires avaient déjà reçu des doses uniques supérieures sans montrer de signes d'alerte. Six avaient par exemple reçu une dose unique de 100 mg et six autres avaient eu dix doses de 20 mg sans effets indésirables. Grâce à la publication du protocole de l'essai par *Le Figaro*, nous avons pu calculer l'accumulation de dose dans les différents groupes.

L'Agence française du médicament (ANSM) se retranche derrière le secret industriel pour s'opposer à la complète divulgation des documents.

Comprenez-vous cette position? Je travaille beaucoup avec l'industrie pharmaceutique, mais là, pour moi, ce n'est pas acceptable. Car l'important

est de savoir si on peut mieux faire. Le secret industriel est un principe qui est valable, mais s'efface devant l'intérêt général. C'est un cas de force majeure! On ne peut pas soutenir qu'il soit plus important de garder un secret industriel que d'éviter d'autres problèmes graves chez des patients impliqués dans d'autres essais cliniques. Il est nécessaire que les données puissent être discutées par tous.

L'Agence européenne recommande de procéder de façon séquentielle, patient après patient, dans les essais de phase 1.

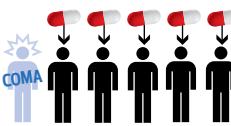
Ce n'était pas le cas dans le protocole soumis à Biotrial. C'est une erreur? Il serait faux de supposer que le traitement simultané des sujets n'est jamais acceptable, mais les raisons pour lesquelles ça le serait doivent être données et disponibles pour tous avant que l'essai ne commence.

2 10 janvier 2016
Après 5 jours de traitement, l'un des 6 volontaires est admis aux urgences

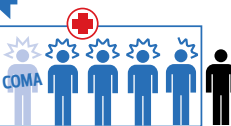


3 11 janvier 2016
Le patient hospitalisé, tombe dans le coma.

Le même jour, la 6^e dose est administrée aux autres volontaires. L'essai est arrêté dans la journée.



4 13 janvier 2016
5 volontaires sont hospitalisés pour examen. 4 souffrent de troubles neurologiques. Des troubles sévères pour 3 d'entre eux.



5 17 janvier 2016
Le patient dans le coma décède

Les survivants vont passer une IRM du cerveau

QUE DEVIENNENT-ils? Le 15 janvier dernier, le ministre de la Santé, Marisol Touraine, déclarait lors de sa visite au CHU de Rennes où étaient soignés les volontaires: «Cinq sont hospitalisés en neurologie avec un degré de gravité différent selon les cas.» Pour autant, le même mécanisme lié au médicament expérimental et ayant entraîné la mort du sixième volontaire était fortement suspecté. «Ils présentent des manifestations neurologiques de même type», ajoutait le ministre.

Le Pr Gilles Edan, chef du service neurosciences du CHU de Rennes, craignait alors des lésions irréversibles pour trois des survivants sans révéler que ces patients présentaient des micro-lésions du cerveau dans des zones tout à fait inhabituelles, l'hippocampe et le pont (voir ci-dessus).

Aujourd'hui, selon nos informations, ces cinq autres patients vont mieux. Agés de 20 à 50 ans, tous sont de sexe masculin. Ils ont rendez-vous dans la semaine au CHU pour passer une IRM cérébrale. Depuis l'accident, ils ont été suivis chaque semaine et ont pu rentrer chez eux. Les médecins les ont traités avec 1 gramme de corticoïde par jour pendant dix jours,

sans que l'on sache si c'est ce qui les a sauvés. L'hypothèse d'une «réaction immunologique provoquée par la prise du médicament» avait été évoquée par le Pr Edan qui notait aussi «des lésions nécrotiques et hémorragiques». Les volontaires saux souffraient notamment de maux de tête, de problèmes de vue, de troubles de la mémoire et de coordination des mouvements. Des symptômes qui prennent aujourd'hui tout leur sens avec la révélation par *Le Figaro* d'une atteinte de l'hippocampe et du pont.

Cependant, l'atteinte de ces zones ne correspond en rien à ce que les neurologues connaissent. Les médecins ne s'expliquent donc pas le mécanisme ayant conduit à ces lésions cérébrales. Sans compter que ces cinq patients ne présentent aucune atteinte ailleurs: «Ils n'ont rien de périphérique. C'est stupéfiant, incroyable», confie un expert.

La communauté scientifique internationale aimerait en savoir plus. Il lui faudra attendre quelques semaines et la publication des détails de cette affaire rennaise dans une revue scientifique internationale. Quid alors du secret médical régulièrement argué par les autorités de santé? ■

Zèle tardif de l'Agence du médicament

Est-ce le retour de bâton de l'essai de Rennes? Selon nos informations, l'Agence du médicament (ANSM) fait en tout cas preuve d'un zèle ubuesque pour valider le protocole d'un essai institutionnel à l'hôpital européen Georges-Pompidou (Paris). Quinze patients atteints d'un cancer inopérable en phase terminale doivent recevoir un médicament pour le cœur, la digoxine, en association avec

une chimiothérapie. Mais c'est à l'ANSM sans compter sur l'ANSM. L'Agence exige les données de tolérance précliniques de la digoxine chez l'animal, un produit commercialisé depuis des dizaines d'années. «C'est comme si on nous réclamait ceux de l'aspirine», soupire un médecin. Et mieux, elle demande ses effets sur les fœtus. Du coup, elle a bloqué l'essai. Les malades attendront.