

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2020

THESES 2020/TOU3/2088

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Rodrigue FABREGUES

**ANALYSE DES FAITS ET DES CONSEQUENCES DE L'ACCIDENT
MORTEL DE L'ESSAI CLINIQUE BIOTRIAL**

Date de soutenance :

Vendredi 4 décembre 2020

Directeur de thèse : Madame le Professeur Florence TABOULET

JURY

Président : Mme Florence TABOULET, Professeur de Droit pharmaceutique et Économie de la Santé

1^{er} assesseur : Mme Bettina COUDERC, Professeur de Biologie Moléculaire et Biotechnologies

2^{ème} assesseur : Mme Aurélie MAHALATCHIMY, Docteur en Droit, Chargée de recherche CNRS

REMERCIEMENTS

Je remercie avant tout mes parents, **Isabelle et Xavier Fabrègues**, de m'avoir aidé à me poser les bonnes questions quand j'ignorais encore dans quel domaine je souhaitais travailler. De m'avoir permis de réaliser mes études de pharmacie dans les meilleures conditions bien-sûr mais surtout pour leur soutien indéfectible tout au long de mon parcours, dans mes réussites mais aussi mes échecs. A mon père qui est la personne la plus forte mentalement que je connaisse. Qui n'a jamais ménagé ses efforts pour arriver là où il est maintenant. A ma mère, douée de la plus belle des sensibilités, qui a toujours su trouver les bons mots lorsque je faisais face à des difficultés. Vous m'avez inculqué vos valeurs, vous m'avez transmis votre force de continuer à me battre pour les choses qui me tiennent à cœur. Vous m'avez transmis toutes vos qualités (et peut être aussi quelques défauts :)). Vous m'avez appris que quel que soit le résultat, il y a toujours du positif à en tirer et aujourd'hui, encore plus qu'hier, je suis très fier d'être votre fils.

Merci à ma grande sœur **Julia** et mon grand frère **Hugo** d'avoir été présent dès que j'ai eu besoin de vous. Vous avez pu paver le chemin avant moi notamment lors du grand départ hors du cocon familial. Merci pour tous vos conseils, vous avez été et vous serez toujours une source de motivation pour moi. Merci à mon grand frère pour toutes nos discussions, celles qu'on a passées devant les jeux-vidéos mais aussi et surtout celles où je venais te demander conseils. Tu m'as toujours éclairé avec ta façon de voir les choses et ça m'a permis de faire les bons choix aux bons moments. Merci à ma grande sœur, pour ta sensibilité (sûrement héritée de maman) mais aussi pour tous nos moments partagés. Je pense notamment à ceux partagés à Toulouse à nous aiguiller mutuellement dans nos vies.

Je remercie également tout particulièrement mon ami **Denis Chhor** avec qui j'ai partagé mon parcours tout au long de nos études de pharmacie, depuis la première année et jusqu'à présent. Des premières années de galères à Esquirol où on s'est rencontré, en passant par les (très) nombreuses heures d'étude dans notre chère bibliothèque d'étude et du patrimoine. Mais aussi pour tous ces burgers découverts et appréciés, merci également pour toutes nos longues conversations à essayer de repenser le monde et nous-même. Merci pour tous ces bons moments passés mais aussi, j'en suis sûr, pour tous les prochains.

Merci à mes « plus vieux » amis de la Réunion, **Adrien Albaret, Mathieu Carniama, Alexandre Arhel, Estéban Chane, Thomas Raëlison**, qui m'ont suivi de près alors que la distance nous séparait tous les uns des autres. Merci pour c'est plus de vingt années d'amitiés et je sais que l'on ne va pas s'arrêter de compter d'ici là. Vous aussi êtes aussi une réelle source de motivation à m'améliorer et à toujours essayer de donner le meilleur de moi-même chaque jour. Merci également à **Loris Galbois**, rencontré plus tardivement dans mes études mais aussi très belle rencontre. Merci pour ta gentillesse et pour toutes nos enrichissantes discussions.

Merci à tous mes amis de la faculté, à ceux rencontrés dès les premières années, **Pauline Caussanel, Elise Chéroux, Charlotte Vert, Julia Gauthier, Jean-Baptiste Despouges**, avec qui j'ai pu partager et appréhender plus simplement ce nouveau monde qu'était les études supérieures. Merci également à tous mes autres amis rencontrés par la suite, **Benoît Jullié, Laurianne Delory, Clément Parel, Clément Leroy, Guillaume Badiano, Morgane Ducasse, Pierre Baudracco, Sophie Bergougnan, Mélanie Mellerin, Virginie Déjean, Louise Segonds-Guillon, Benjamin Gibert, Corentin Descons, Amélia Déguilhem, Arthur Pienskowski** et tous les autres.

Un merci particulier également à **Isabelle Algans** pour toutes les réponses à mes questions durant tout mon parcours d'étude, pour sa gentillesse et sa disponibilité.

Merci également à mes amis du groupes « prestataire Sanofi », **Nathalie Gonçalves, Clémentine Berlion** de m'avoir accueilli dans l'équipe « *case management* ». Merci à **Carine Müllens** et **Delphine Merat** pour tous vos conseils avisés, à **David Bigat** pour le soutien masculin et nos longues conversations introspectives. Merci à **Mélanie Linselle** et **Aline Rannoux** pour l'intégration dans l'équipe PVS et leurs conseils. Merci à ma chère amie **Chiara Barbieri** pour toute ta gentillesse. Merci également à **Sophie Bonnet, Justine Rohel, Julie Francisco, Floriane Leung**, qui m'ont toutes poussé dans la réalisation de ma thèse et qui ont été de réel soutien.

Et enfin, merci à **Dris Ghanimi** pour son aide, ses conseils et tous les précieux échanges que nous avons pu avoir.

À mes juges :

- **Madame le Professeur Bettina COUDERC,**
Professeur de Biologie Moléculaire et Biotechnologies
Faculté des Sciences pharmaceutiques
UMR 1027 Inserm-Université de Toulouse III

- **Madame Aurélie MAHALATCHIMY,**
Docteur en Droit
Chargée de recherche CNRS
UMR 7318 DICE CERIC, CNRS-Aix-Marseille Université-Université de Pau et
des Pays de l'Adour-Université de Toulon et du Var

Merci d'avoir accepté de participer à la composition de mon jury pour l'évaluation de ma thèse. C'est un très grand honneur pour moi que vous puissiez étudier mon travail avec attention.

A mon Président de Thèse :

- **Madame le Professeur Florence TABOULET**
Professeur de Droit pharmaceutique et Économie de la Santé
Faculté des Sciences pharmaceutiques
UMR 1027 Inserm-Université de Toulouse III, Épidémiologie et analyses en santé
publique
Trajectoires d'innovations en santé : enjeux bioéthiques et impact en santé publique

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur de présider ma thèse. Merci également de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir accompagné dans mon travail d'écriture. Merci pour tous vos conseils et pour votre suivi. Vous avez su me motiver et me recadrer lorsque j'ai pu ressentir quelques difficultés dans l'avancement de mes travaux. Vous m'avez également enseigné votre rigueur de travail et je vous en remercie encore.

JURY

Président : TABOULET, Florence
1er assesseur : COUDERC, Bettina
2ème assesseur : MAHALATCHIMY, Aurélie

RESUME en français

Le 13 janvier 2016, un homme de 49 ans participant à un essai clinique de phase I, réalisé pour le compte de la société BIAL par le mandataire BIOTRIAL, décède et 5 autres volontaires sont par la suite, hospitalisés au centre hospitalier universitaire de Rennes. C'est le premier incident d'une telle gravité survenu en France et le second sur le territoire Européen. Malgré l'encadrement très surveillé des essais cliniques en France et a fortiori ceux de type I, force est de constater que cet encadrement semble être insuffisant. Des questions médicales, juridiques et éthiques ont été soulevées à la suite de ce drame concernant la législation française et européenne notamment sur la protection des personnes se portant volontaires à la recherche clinique. Des évolutions au niveau national ont été entreprises notamment concernant le circuit de signalement des événements indésirables survenus au cours des essais cliniques et aussi avec un renforcement des missions d'autorisation, de surveillance et d'inspection de l'ANSM. Au niveau européen, l'arrivée du nouveau règlement n° 536 en 2016 a permis d'harmoniser les pratiques de recherche biomédicale entre les États membres de l'Union Européenne. Le cadre législatif et réglementaire français doit réussir à trouver le juste équilibre entre le renforcement de la protection des volontaires sains, sans pour autant inhiber le développement de la recherche et l'accès à l'innovation. Nous évoluons dans une société où il est perpétuellement demandé aux décideurs de ne pas faire d'erreurs, d'avancer vite, de sécuriser au maximum toutes leurs actions, mais nous savons que le risque zéro n'existe pas. L'objectif étant de tendre vers plus sécurité sans pour autant limiter le développement de nouvelles thérapies et les avancées scientifiques.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Droit pharmaceutique et Économie de la Santé

MOTS-CLES :

Biotrial, recherche clinique, volontaire sain, réglementation, éthique, France, Union Européenne, innovation, risque

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

UMR 1027 Inserm-Université de Toulouse III, Épidémiologie et analyses en santé publique
Trajectoires d'innovations en santé : enjeux bioéthiques et impact en santé publique

Directeur de thèse : Madame le Professeur Florence Taboulet

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020**

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAEEVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

SOMMAIRE

FIGURES.....	9
ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION.....	11
PREMIERE PARTIE.....	13
CHAPITRE I – LES ESSAIS CLINIQUES.....	13
Section I - PLACE DES ESSAIS CLINIQUES DANS LE CIRCUIT DU MEDICAMENT	13
Section II - CADRE ETHIQUE ET JURIDIQUE.....	19
Section III - HISTORIQUE DES DRAMES & EPIDEMIOLOGIE.....	36
CHAPITRE II – PRESENTATION DES ACTEURS DE L’ESSAI CLINIQUE.....	41
Section I - LE LABORATOIRE BIAL.....	41
Section II - LA SOCIETE BIOTRIAL.....	42
Section III - Le BIA 10-2474 ET SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE.....	43
Section IV - DESCRIPTION GENERALE DE L’ETUDE.....	45
DEUXIEME PARTIE.....	46
CHAPITRE I – LES FAITS.....	46
Section I - CHRONOLOGIE DES FAITS.....	46
Section II - INVESTIGATIONS MENEES A LA SUITE DU DRAME.....	51
CHAPITRE II – LES CONSEQUENCES DE L’AFFAIRE BIOTRIAL.....	60
Section I - IMPACT EN FRANCE.....	60
Section II - IMPACT EN EUROPE.....	71
CONCLUSION.....	75
BIBLIOGRAPHIE.....	78
ANNEXES.....	80
ANNEXE I - LES 19 RECOMMANDATIONS DE L’IGAS :.....	80

FIGURES

Figure 1 : Récapitulatif sur les phases du développement clinique d'un candidat-médicament	17
Figure 2 : Récapitulatif des principaux apports éthiques et juridiques.....	24
Figure 3 : Évolution de la réglementation en matière de recherche clinique liée à l'éthique :	27
Figure 4 : Composition des deux collèges composant les CPP d'après le code de la santé publique ...	33
Figure 5 : Chronologie des évènements de l'essai clinique BIA-102474-101 :	50
Figure 6 : Chronologie des évènements importants survenus à la suite de l'essai BIA-102474-101 : ..	59
Figure 7 : Comparaison des principaux points d'évolutions entre la loi Huriet-Sérusclat et la loi Jardé :	66
Figure 8 : Répartition des compétences entre l'ANSM et les CPP	73

ABREVIATIONS

2-AG: 2-ArachidonylGlycérol	CSST: Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
AEA: Anandamide	DPHM: Direction de la Pharmacie et du Médicament
AFSSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé	DPI: Déclaration Publique d'Intérêt
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché ; L'Association Médicale Mondiale	EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	EIG: l'Effet Indésirable Grave
ARS: Agences Régionales de Santé	EMA: Agence Européenne des Médicaments
BPC: Bonnes Pratiques Cliniques	FAAH: Fatty Acid Amide Hydrolase
BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication	FDA: Food and Drug Administration
BPL: Bonnes Pratiques de Laboratoires	FI: Food Interaction
CCPPRB: Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale	HMA: Head of Medicine Agencies
CCTIRS: Comité sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche	ICH: International Conference on Harmonization
CHMP: Comité des Médicaments à Usage Humain	IGAS: l'Inspection Générale des Affaires Sociales
CHU: Centre Hospitalier Universitaire	JO: Journal Officiel
CIOMS: Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales	LNS: Laboratoire National de la Santé
CNIL: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés	MAD: Multiple Ascending Doses
CNRIPH: Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine	MHRA: Medecines and Health Products Regulatory Agency
COMT: Catéchol-O-Méthyl Transférase)	NMDA: N-Méthyl D Aspartate
CPP: Comité de Protection des Personnes	NOAEL: No Observed Adverse Effect Level
CRO: Contract Research Organisation	OMS: l'Organisation Mondiale de la Santé
CSP: Code de la Santé Publique	PhRMA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
	PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
	SAD: Single Ascending Dose
	THC: TétrahydroCannabinol
	UE: Union Européenne

INTRODUCTION

Pour progresser, la recherche clinique a besoin que des personnes saines et également des patients acceptent de tester des médicaments avant que ces derniers ne fassent l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. La législation qui encadre ce domaine doit s'assurer de l'équilibre entre la protection des participants et la nécessité du développement de la recherche. Le cadre législatif et réglementaire français doit répondre à cet équilibre entre les contraintes pesant sur les chercheurs et la nécessité de protection des personnes se portant volontaires.

Le code de la santé publique (CSP) le précise en ce sens que, « l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société. »¹.

Les évolutions des pratiques et des techniques évoluant forcément plus rapidement que la législation s'y rapportant, cela peut entraîner des écarts et potentiellement des dérives. Comme nous le verrons dans ce travail, en s'intéressant à l'évolution de la réglementation, on se rend compte que les affaires et drames sont à l'origine de la plupart des réformes législatives.

En 2015, Bial, un laboratoire pharmaceutique portugais, a commandé à l'entreprise de recherche française Biotrial, l'exécution d'une phase d'essai clinique pour le candidat-médicament « BIA 10-2474 », une enzyme inhibitrice de l'hydrolase des amides d'acides gras, FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase), qui cible le système endocannabinoïde. L'essai de première administration chez l'Homme a débuté le 7 juillet 2015 et le 10 janvier 2016, c'est un des volontaires sains impliqué dans l'étude du laboratoire Biotrial qui sera pris en charge au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rennes dans un état sérieux. Les autres volontaires de la même cohorte de patients seront successivement hospitalisés au CHU et le premier sujet hospitalisé décédera 3 jours après l'apparition des premiers troubles.

Des questions médicales, juridiques et surtout éthiques se sont posées concernant les dispositions de la législation française et européenne en matière de protection des personnes volontaires se prêtant à des essais cliniques.

¹ Article L1121-2 du code de la santé publique

Cet événement nous pousse, une nouvelle fois, à examiner le cadre législatif et réglementaire qui encadre les essais cliniques. Il s'agit de s'assurer que ce cadre garantit aux personnes participant à ce type d'essai une protection suffisante.

Cette protection est d'autant plus importante durant ces essais dits « de phase 1 » que ceux-ci constituent, après les études en laboratoire sur certains animaux, la première expérimentation d'un produit sur l'homme. C'est donc une phase à très haut risque. Mais c'est aussi une étape cruciale dans le développement de la recherche, où se jouent d'importants enjeux industriels. Dès lors, il s'agit d'assurer le bon équilibre entre sécurité des participants et développement de la recherche.

Dans ce travail sera décrit dans un premier temps le cadre des essais cliniques, leur place au sein du cycle de vie du médicament, le cadre juridique qui l'entoure et une analyse de l'évolution de la réglementation sur les aspects éthiques. Dans la seconde partie de cette thèse seront analysés les faits et les conséquences de l'affaire d'un point de vue réglementaire aussi bien sur la législation française qu'europpenne.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I – LES ESSAIS CLINIQUES

Section I - PLACE DES ESSAIS CLINIQUES DANS LE CIRCUIT DU MEDICAMENT

A - Circuit du médicament : (I)

On décrit le circuit du médicament comme les étapes de « vie du médicament » qui débutent de la découverte d'un nouvel agent ayant de probable effet thérapeutique jusqu'à sa commercialisation en passant par les différentes phases de développement préclinique et clinique et qui se poursuivra jusqu'à l'arrêt de sa commercialisation. Les étapes entre la découverte d'un agent potentiellement thérapeutique jusqu'à sa commercialisation se déroulent sur plusieurs années (une vingtaine d'année environ). C'est un circuit très long et généralement très coûteux.

Il existe plusieurs sources pour obtenir un nouvel agent. Cela peut être via des techniques de screening : plusieurs milliers de molécules testées sur différentes cibles permettant de déceler une potentielle activité thérapeutique, à partir de recherches fondamentales ou grâce aux biotechnologies ou d'autres thérapies ciblées basées sur la pharmacogénomique et les données génétiques.

Une fois qu'un agent devient un potentiel « candidat-médicament », il devra suivre les phases de développement qui se déroulent dans l'ordre suivant :

1. Développement préclinique

Les études précliniques s'articulent autour de la substance active. Elles permettent de déterminer ses propriétés physico-chimiques, c'est-à-dire de déterminer ses paramètres intrinsèques comme sa structure, sa pureté, sa solubilité, sa stabilité ce qui permettra par exemple de déterminer une forme galénique adaptée à son utilisation chez l'homme.

Elles permettent également de déterminer les propriétés pharmacodynamiques de l'agent. Les différents paramètres pharmacodynamiques comprennent entre autres, la relation effet/dose, effet/concentration. On est donc capable d'obtenir un profil d'affinité pour certaines cibles (appelés récepteurs) testés sur des tissus et cellules en culture, des organes isolés, ou encore des animaux comme les rongeurs (rat, souris) et différents mammifères.

Ce développement permet également de révéler ses propriétés pharmacocinétiques chez les animaux (rongeurs et mammifères) comme par exemple son taux d'absorption, son profil de distribution ou encore l'étude de son profil d'élimination.

Des études de toxicologie (*in vitro* sur organes isolés ou *in vivo* sur des rongeurs et/ou des mammifères) sont également menées afin par exemple d'obtenir la mutagénicité (c'est-à-dire la capacité d'induction de mutations génétiques) de la molécule ou encore pour mesurer l'impact de l'agent sur les fonctions de reproduction des animaux.

Cette phase de la recherche permet d'établir la preuve de concept (c'est-à-dire l'intérêt potentiellement thérapeutique) et d'évaluer l'activité et la toxicité d'un produit.

2. Développement clinique

Les essais cliniques sont la phase « pivot » du développement d'un médicament. Réalisés chez l'homme, ils servent à évaluer et préciser la sécurité d'emploi ainsi que le devenir du produit dans l'organisme (Phase I), et à confirmer l'efficacité thérapeutique de la molécule sur une maladie donnée (Phases II et III). Enfin, le médicament sera étudié en situation réelle d'utilisation (Phase IV).

Les trois premières phases d'essais cliniques sont des étapes incontournables du développement d'une molécule car leurs résultats conditionnent la mise sur le marché du nouveau médicament. Elles contribuent à mettre au point un médicament efficace et sûr à partir des données accumulées dans les étapes de développement pré clinique.

Les différentes phases des essais cliniques :

- a. Les essais de phase I : Étude de tolérance au principe actif, pharmacocinétique et pharmacodynamie

Le sujet de cette thèse s'intéresse tout particulièrement aux études de phase I s'agissant du type d'étude dans lequel est survenu l'accident.

Les essais de phase I correspondent le plus souvent à la première administration d'un médicament à l'homme. Les essais de phase I/II sont une variante des essais de phase I, qui permettent une évaluation préliminaire de l'efficacité du candidat-médicament à une dose sélectionnée ou bien de tester des combinaisons de médicaments.

Ils incluent généralement un petit nombre (10 à 40) de sujets dit « sains » c'est-à-dire sans pathologie et également appelé « volontaires ». Les volontaires bénéficient d'indemnisation, à distinguer des remboursements, dont le montant est fixé dans le code de la santé publique.

D'après l'article L1121-11 du Code de la Santé Publique : « La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies (...) ». L'indemnisation est versée par le promoteur et est plafonnée à 4500 euros sur 12 mois consécutifs (montant défini par l'arrêté ministériel du 25 avril 2006), afin d'éviter tout excès « au regard du principe fondamental de non-marchandisation du corps et pour éviter un éventuel cumul de risque ». Le « remboursement » quant à lui, concerne les patients participant à un protocole d'essai clinique interventionnel (qui sera défini ci-dessous). En acceptant d'y participer, le patient aura des examens supplémentaires définis par le protocole, nécessitant des déplacements sur site, et donc des frais supplémentaires par rapport à un suivi « classique ». Ces frais concernent les transports (taxi, VSL, véhicule personnel, etc), mais peuvent aussi prendre en compte les logements ou la restauration.

Ces essais visent principalement à étudier la tolérance au médicament et à définir la dose et la fréquence d'administration qui seront recommandées pour les étapes suivantes. Un essai de phase I dure habituellement entre un et deux ans.

Ainsi la dose maximale tolérée, le profil de toxicité et l'activité pharmacologique du médicament seul ou parfois en combinaison avec un autre médicament, sont déterminés à l'issue de cette étape.

Généralement, l'essai se déroule en deux temps : tout d'abord, une phase d'escalade de doses avec la participation d'un nombre limité de sujets par palier de dose (classiquement de 3 à 6 volontaires), ensuite une phase d'extension au cours de laquelle plusieurs dizaines, voire une centaine de sujets (lors des essais de phase I/II) sont inclus pour déterminer la tolérance et l'activité thérapeutique préliminaires.

L'essai clinique de phase I constitue la première utilisation d'une nouvelle entité chimique chez l'homme. Cette étape est fondamentale dans le processus de développement de médicaments. Les objectifs principaux d'un essai de phase I sont d'explorer la sécurité, la pharmacocinétique, la dose maximale tolérée et, si possible, le profil pharmacodynamique du candidat-médicament.

Les études de premières administrations comprennent de nombreux risques de par leur définition. Elles surviennent chronologiquement après les études dites pré-cliniques et utilisent ces dernières pour le choix de la première dose à administrer (généralement elle correspond au ratio 1/100 de la « NOAEL » qui se définit comme la dose maximale sans effet néfaste observable chez l'animal (2)), la conception de l'étude, ainsi que pour établir un suivi de sécurité adapté. Tout cela a pour but de maximiser la sécurité des participants.

b. Les essais de phase II

Les essais de phase II ont pour objectif de confirmer l'activité clinique préliminaire et/ou pharmacologique du médicament à la dose recommandée à l'issue de la phase I. Un nombre limité de patients est cette fois-ci inclus dans ces essais (40 à 80 en moyenne). Certains essais de phase II peuvent comparer l'utilisation de deux traitements dont l'un représente généralement celui de référence.

La durée d'une phase II varie généralement entre deux à trois ans en fonction de la pathologie étudiée et du nombre de participants.

Les objectifs principaux sont de confirmer l'efficacité du candidat-médicament, de compléter son profil de sécurité, c'est-à-dire obtenir plus d'information notamment sur les effets indésirables survenues au cours de l'essai et déterminer si une relation causale existe entre le couple effet/candidat-médicament. Elle permet également de déterminer la dose optimale à utiliser pour les études de phase III.

c. Les essais comparatifs : essais de phase III

Les essais comparatifs sont destinés à comparer le nouveau médicament à un traitement standard afin de déterminer son efficacité. Les essais de phase III incluent plusieurs centaines, voire plusieurs milliers de patients, et durent d'ordinaire au moins quatre à cinq ans, selon la pathologie et l'effet attendu.

Elles permettent d'obtenir des preuves statistiques d'efficacité et d'également compléter le profil de sécurité du candidat-médicament.

En fonction des résultats des essais de phase III, le promoteur de l'essai pourra faire une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) qui permettra, si l'autorisation est donnée, de commercialiser le médicament.

d. Les essais post AMM (phase IV)

Après leur commercialisation, les médicaments continuent de faire l'objet d'un suivi strict à long terme, dit post-AMM, afin d'identifier tout effet indésirable dû à son administration en situation réelle, par nature moins encadrée que lors des études cliniques. Cela va permettre de documenter par exemple, l'apparition d'effets indésirables rares, d'étudier les interactions avec d'autres médicaments et d'établir une tolérance à long terme.

Ils permettent de compléter le profil de sécurité d'un médicament et d'apprécier la balance bénéfico-risque du médicament, un médicament devant toujours avoir une balance bénéfico-risque favorable.

Figure 1 : Récapitulatif sur les phases du développement clinique d'un candidat-médicament

	Nombre de volontaires requis	Durée moyenne	Objectifs
Phase I	20-40	Plusieurs mois	Sécurité / Tolérance
Phase II	Jusqu'à 100	Plusieurs mois / à 2 ans	Tolérance à court terme et efficacité
Phase III	100 / à plusieurs milliers	2 à 5 ans	Évaluation et comparaison Bénéfice / Risque
Phase IV	Plusieurs milliers	Toute la durée de vie du médicament	Tolérance et étude en vie réelle

B - Définitions générales

1. Essai clinique²

Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectif, selon le cas, d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament dans l'organisme), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et innocuité) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu.

² Qu'est-ce qu'un essai clinique ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/afssaps/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/afssaps/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/4)

L'essai peut se faire chez le volontaire malade ou le volontaire sain en fonction des cas de figure. Les volontaires doivent, au préalable, donner leur consentement pour participer à un essai.

Pour pouvoir débiter, l'essai doit avoir obtenu un avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP) et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Ces différents acteurs seront décrits plus en détail ci-dessous.

Le document principal pour mener à bien un essai clinique est le protocole. Il décrit les objectifs, les conditions de réalisation et de déroulement de l'essai, les modalités d'inclusion, d'information, de traitement et de surveillance des personnes participant à l'essai par les médecins investigateurs et les procédures de recueil des informations sur l'efficacité et la tolérance des médicaments utilisés.

2. Le promoteur

Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique. Il peut être un laboratoire pharmaceutique (français ou étranger), un prestataire de service, une association, un établissement de soins ou encore une personne physique (par exemple un médecin).

3. L'investigateur

L'investigateur dirige et surveille la bonne réalisation de l'essai clinique. Pour les essais cliniques portant sur les médicaments, c'est obligatoirement un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

Section II - CADRE ETHIQUE ET JURIDIQUE

Dans l'expérimentation chez l'Homme, la responsabilité de la sécurité des patients est confiée au médecin investigateur. En ce sens, il est admis que le serment d'Hippocrate, rédigé au 4^{ème} siècle avant Jésus-Christ, est le premier texte de nature déontologique relatif à la pratique de la médecine sur l'Homme. Même s'il n'a pas de valeur juridique, il est considéré comme l'un des textes fondateurs de la déontologie médicale.

Le serment d'Hippocrate³ est divisé en deux grandes parties, la première précise les devoirs de l'élève médecin à l'égard de son maître et de la famille de ce dernier, ainsi que les obligations de l'élève médecin à transmettre la connaissance médicale. La seconde partie donne un certain nombre de règles éthiques à respecter comme par exemple : agir dans l'intérêt des patients, éviter tout mal et injustice (*Primum non nocere* – D'abord ne pas nuire), garder secrètes les informations privées des patients, etc.

Chez les médecins de formation hippocratique, on peut affirmer qu'en général la recherche médicale consiste à observer le déroulement de la maladie et les effets du traitement, qu'il soit traditionnel ou innovant.

De son côté, Claude Galien (également médecin grec de l'Antiquité) va jusqu'à suggérer de comparer les effets de plantes médicinales données parallèlement à une personne en pleine santé et à quelqu'un de légèrement malade et au patient très malade (3). En revanche, il s'abstiendrait de tester certains remèdes lorsqu'il y en a d'autres dont les effets sont plus connus, car ils pourraient mettre en danger la vie des malades.

On constate donc que dès l'Antiquité, des règles de sécurité à l'égard des patients sont déjà élaborées et mises en œuvre dans la pratique de l'expérimentation médicale chez l'homme.

Mais comme toute activité humaine, les essais cliniques connaissent des dérives, notamment au niveau éthique. La réglementation a donc intégré, au fil de l'histoire, des principes moraux indispensables à la bonne conduite des expérimentations.

³ Le serment d'Hippocrate [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 14 juill 2020]. Disponible sur : <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/devoirs-droits/serment-dhippocrate>

Afin de mieux appréhender la réglementation des essais cliniques, je résumerai son historique axé sur l'éthique, avec ses évolutions et ses conséquences.

A - Historique et évolution de la réglementation des essais cliniques

1. Les dix principes du Code de Nuremberg

Il s'agit du premier texte éthique et juridique sur l'expérimentation humaine à échelle internationale. Il est issu du procès des médecins accusés de s'être livrés à des expérimentations cruelles sur des prisonniers et des détenus, au cours de la Seconde Guerre mondiale. Il s'est déroulé de décembre 1946 à août 1947.

Ce texte identifie le consentement éclairé comme préalable absolu à la conduite de recherches mettant en jeu des Hommes.

Pour pouvoir consentir à l'expérimentation, la personne ne doit en aucun cas être sous la contrainte. Elle doit être suffisamment informée sur la nature, la durée, les objectifs, les méthodes et moyens employés, les dangers et risques encourus de l'étude. L'article 9 ajoute la possibilité pour le sujet de retirer son consentement et interrompre l'expérience.

Enfin, ce code vise à responsabiliser le médecin, à faire prévaloir la sécurité du participant pendant l'étude dans le cas où le sujet encourt un risque trop important.

Le code de Nuremberg est la première déclaration internationale sur la recherche impliquant la participation des sujets humains. Est né de ce code, le terme de « consentement volontaire », dénommé par la suite « consentement éclairé » avant que la notion « libre » pour « consentement libre éclairé » soit ajoutée. (4)

Il décrit également l'organisation de l'étude d'un point de vue éthique avec la préexistence nécessaire de résultats sur les animaux.

2. Déclaration d'Helsinki

Suite à des transgressions de consentements, sous forme d'usurpation d'identité des patients subissant des protocoles d'expérimentations aux États-Unis, il est apparu que les critères fixés par le code de Nuremberg visaient des agissements sans aucun rapport avec la pratique médicale

authentique. Le jugement des médecins américains a mis en évidence des difficultés d'application du code. L'Association Médicale Mondiale (AMM) a dû établir des règles adéquates à la pratique médicale courante. Trois principes fondamentaux ont guidés à leur rédaction : le respect du patient, le souci de la justice, l'intention de bienfaisance.(5)

Le préambule de la déclaration d'Helsinki précise que ses règles éthiques sont applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, mais aussi à celles relatives du matériel biologique humain avec des données identifiables. Le texte s'adresse en priorité aux médecins mais invite cependant les autres personnes engagées dans la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes.

Ce texte a été amendé huit fois. Le premier amendement intervient à Tokyo en 1975, puis à Venise, en Italie, en 1983. Ces règles furent enrichies à Hong-Kong en 1989, à Somerset West, en Afrique du Sud, en 1996, et enfin à Édimbourg en octobre 2000.

Le texte est composé d'un ensemble de 37 critères. « La Déclaration est conçue comme un tout indissociable. Aucun paragraphe ne peut être appliqué sans tenir compte de tous les autres paragraphes pertinents. »⁴

Il est rappelé que même dans le cadre de la recherche clinique, les médecins ont pour rôle de « promouvoir et de préserver la santé de l'être humain ».

Dans l'article 23, il est énoncé l'existence de comités d'éthique. La rédaction et la soumission d'un protocole de recherche à ce comité avec une déclaration sur les principes éthiques, des informations sur le financement de l'étude et les personnes impliquées, sont obligatoires.

Cette déclaration souligne la nécessité qu'une personne scientifiquement qualifiée soit responsable. Enfin, la confidentialité des données, l'information appropriée, le consentement libre et éclairé sont également décrits dans la déclaration.

⁴ WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>

3. Déclaration de Manille

La Déclaration de Manille, à propos de la recherche biomédicale, impliquant la participation de sujets humains est un projet commun de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS) élaboré en 1981.

Ce texte reprend à la fois des critères du Code de Nuremberg et de la Déclaration d'Helsinki. A ces recommandations sont ajoutées des directives sur les études conduites notamment chez les enfants, les femmes enceintes et mères allaitantes et les patients déficients mentaux. Il s'agit d'individualiser ces groupes de participants pour des recherches spécifiques chez ces sujets nécessitant une attention particulière.

Le caractère confidentiel des études cliniques est également mis en avant pour préserver au maximum les données des individus participant à la recherche.

Même si cette déclaration représente une avancée dans la réflexion internationale sur l'organisation des recherches biomédicales, elle n'a aucune valeur légale en France⁵.

4. Loi Huriet-Sérusclat

La loi n° 88-138 du 20 décembre 1988, dite loi Huriet-Sérusclat, relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales est la première loi française imposant un cadre juridique définissant les responsabilités des différents acteurs de la recherche. Elle hérite des principes énoncés par le code de Nuremberg et la Déclaration d'Helsinki.

Elle impose un cadre réglementaire à tous les essais, publics ou privés, appliqués aux sujets humains. Elle stipule que tout projet de recherche clinique impose la constitution d'un dossier et sa soumission à l'avis d'un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale ou CCPRB.

C'est une étape majeure dans l'encadrement des études par la protection des personnes se prêtant à la recherche. Ce texte rend obligatoire le consentement libre et éclairé et l'avis d'un tiers (CCPRB) sur la recherche. La loi institue le devoir d'information aux volontaires sains ou

⁵ <http://www.espacebioethiqueaquitain.fr/histoire-et-definitions/histoire/article/manille-1981-ce>

patients par le recueil de leur consentement écrit et l'obligation de contracter une assurance spécifique à l'étude.

Les CCPPRB, aujourd'hui remplacés par les CPP, étaient composés de 12 membres titulaires nommés par le préfet de région, avec des compétences reconnues dans le secteur médical, juridique et éthique. Ces comités étaient au nombre de 48 sur le territoire français. Leur mission était de rendre un avis consultatif « favorable » ou « défavorable » ou encore « favorable sous réserve » sur les demandes d'autorisation de recherche émises.

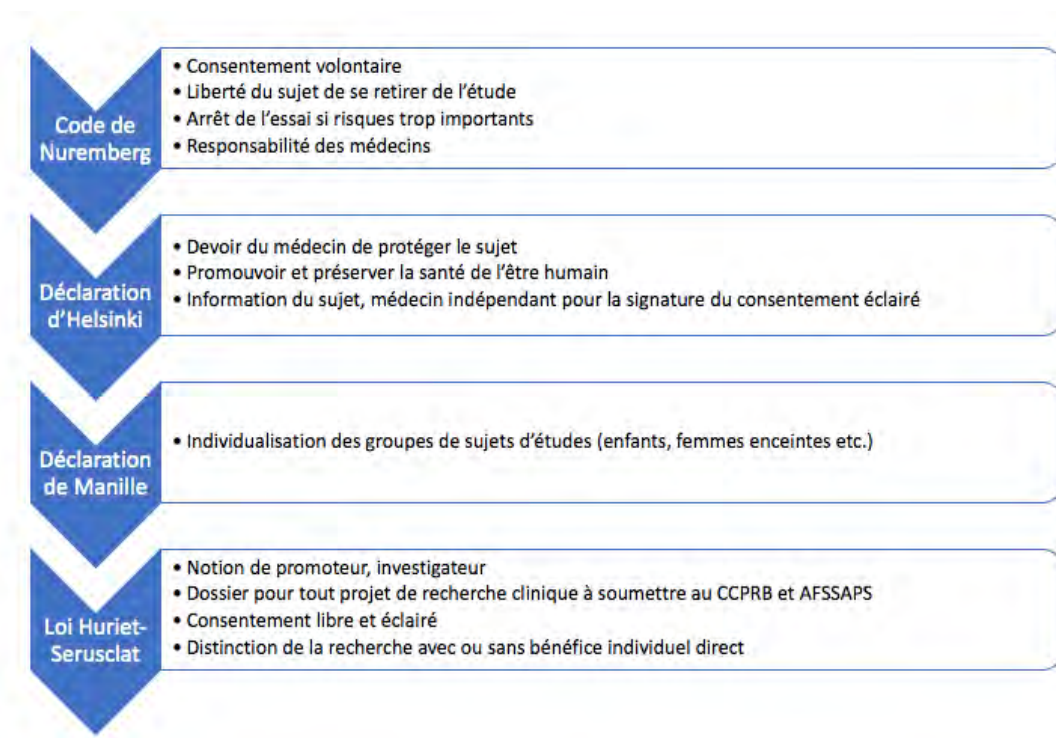
Afin de rendre cet avis, le promoteur et l'investigateur soumettaient un dossier, déclaré obligatoirement par une lettre d'intention à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) actuelle ANSM (6) (7).

La loi formulait également une différence notable entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct pour l'intéressé. Cette mention a été fortement critiquée, avant d'être amendée pour l'évaluation de la balance bénéfice/risque de chaque protocole.

La loi a été modifiée par la loi du 9 août 2004 et par la suite avec l'application de la directive européenne de 2001 en vue de l'amélioration de la protection des personnes qui sont décrites ci-dessous.

Chaque texte législatif a engendré des ajouts, modifications des principes éthiques sur la recherche clinique. La figure ci-dessous présente l'évolution historique des recommandations éthiques à suivre lors de la mise en place et le déroulement d'une étude.

Figure 2 : Récapitulatif des principaux apports éthiques et juridiques



5. Directive européenne 2001/20/CE

L'objectif de cette directive était d'harmoniser les lois européennes relatives aux essais cliniques sur les médicaments. Toute directive européenne doit ensuite être transposée en droit national par chaque état membre tout en leur laissant le choix des moyens et de la forme.

La directive sur les essais cliniques de médicaments⁶ était applicable depuis le 27 avril 2006 après la publication de la loi de santé publique de 2004 et de son décret d'application en avril 2006 (transposition en droit français). Elle imposait à la France un nouveau texte de loi en remplacement de la loi Huriet-Sérusclat qui régissait jusqu'alors les activités de recherche clinique.

Les principaux apports de la directive étaient les suivants :

- Régime d'autorisation pour effectuer des études faisant intervenir un comité d'éthique et l'autorité de santé ;
- Notion de balance bénéfice/risque ;

⁶ Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

- Régime de responsabilité défini ;
- Règles de protection des personnes : recueil du consentement du sujet ou de son représentant légal ;
- Répertoire public des recherches biomédicales thérapeutiques et de bases de données européennes ;
- Définition du rôle de promoteur, responsable de la bonne gestion des essais.

La base de données EudraCT a été établie par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) conformément à cette directive européenne 2001/20/CE. Elle regroupe l'ensemble des essais cliniques se déroulant sur le territoire européen. Un numéro EudraCT représentant un identifiant unique est donné pour chaque essai clinique de médicament pour lequel au moins un centre d'investigation clinique se trouve dans la Communauté Européenne⁷.

La base EudraVigilance est également née en 2012 de cette directive, sous la responsabilité de l'EMA⁸. Il s'agit d'un système capable de collecter, gérer et d'analyser les informations sur des potentiels effets indésirables de médicaments autorisés dans l'espace économique européen⁹. Ce système permet d'évaluer de manière plus efficace de potentiels signaux de sécurité et ainsi d'assurer une meilleure sécurité d'utilisation des médicaments commercialisés sur le territoire européen.

6. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique

La loi n°2004-806¹⁰ transpose la directive européenne ci-dessus en droit français.

Cette loi relative à la politique de santé publique fixe les conditions des recherches biomédicales pratiquées et organisées en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

⁷ EudraCT Public website - Home page [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://eudract.ema.europa.eu/index.html>

⁸ Base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments - Informations générales [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.adrreports.eu/fr/background.html>

⁹ EudraVigilance [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>

¹⁰ Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (Loi n°2004-806 du 09 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Elle introduit la directive européenne sur les essais cliniques en renforçant les mesures de protection des personnes.

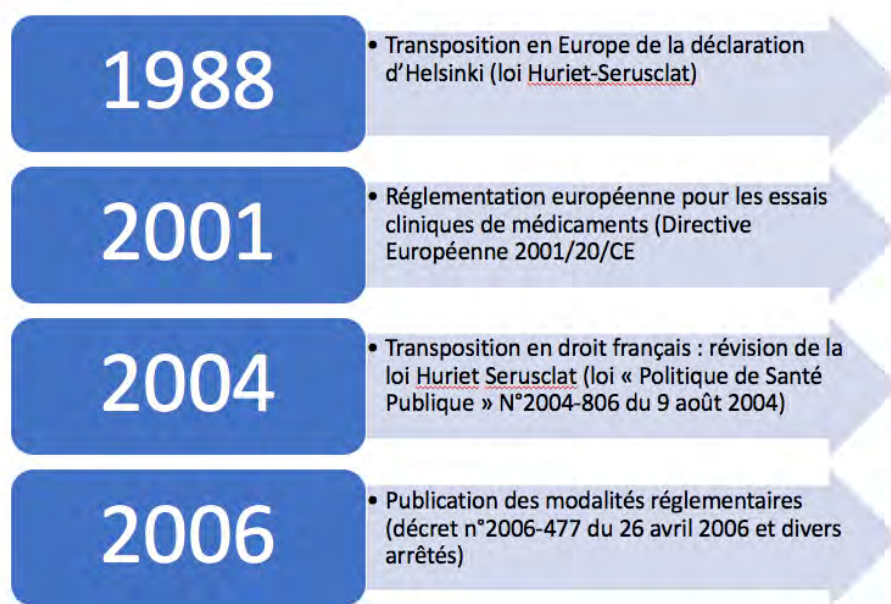
Le texte substitue les comités de protection des personnes aux comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale. La perte de la spécificité de l'application en recherche biomédicale élargit les compétences du comité aux recherches dans le domaine des sciences humaines et sociales. Ainsi la composition du comité est modifiée avec une augmentation du nombre de membres de 12 à 14 et une nouvelle répartition en 2 collèges, élus pour 3 ans. De plus, les CPP deviennent décisionnaires et obligatoires. La mention « favorable avec réserve » est par ailleurs supprimée.

Des changements réglementaires sont à notifier comme la demande d'autorisation de réaliser un essai à l'ANSM qui se substitue à la lettre d'intention que soumettaient le promoteur et l'investigateur à l'agence.

La loi de 2004 introduit la constitution de bases de données européennes, EudraCT et EudraVigilance, et nationales avec le répertoire public des recherches biomédicales et le fichier national des personnes (1).

Un examen médical pour tous les participants doit désormais être mis en place au préalable de la recherche. De plus, leur affiliation à un régime de sécurité sociale est obligatoire. Enfin, après la fin de l'étude, la diffusion des résultats aux personnes s'étant prêtées à la recherche fait partie de la nouvelle réglementation.

Figure 3 : Évolution de la réglementation en matière de recherche clinique liée à l'éthique :



7. Bonnes pratiques cliniques

En 1987, les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) relatives aux essais cliniques menés chez l'Homme ont été rédigés sur l'initiative de l'agence du médicament.

En 1995, une seconde version incluant les textes réglementaires français et européens en vigueur est parue au Journal Officiel (JO) contrairement à la première version¹¹. La décision du 24 novembre 2006, parue au JO le 30 novembre 2006, est le texte le plus récent éditant ces bonnes pratiques. Il a été modifié par arrêté du 22 septembre 2011¹².

D'après cet arrêté « les bonnes pratiques cliniques constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthiques et scientifiques, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches

¹¹ Bonnes pratiques cliniques (BPC) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/professionnels-recherche/recherche-sur-personnes/aspects-reglementaires/bonnes-pratiques-cliniques-bpc>

¹² Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. », ce texte doit donc être appliqué durant toute la durée de la recherche et à toutes les étapes.

Son champ d'application est aussi vaste que celui de la recherche biomédicale sur des médicaments à usage humain.

Le texte a pour objectif de protéger les personnes se prêtant à la recherche par plusieurs biais.

« Les règles de bonnes pratiques cliniques des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, mentionnées à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique et dans l'arrêté du 23 avril 2004 susvisé, ont pour but de concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à ces recherches ainsi qu'à la crédibilité et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces recherches. On entend par crédibilité l'intégrité, l'authenticité, la précision, l'exactitude et la possibilité de vérifier »¹³.

L'objectif est de définir le rôle et la responsabilité des différents acteurs de la recherche. Les destinataires de ces textes sont les promoteurs, investigateurs et tous les collaborateurs gravitant autour des études. Chaque personne impliquée devra prendre connaissance des documents de l'étude avec une adaptation en fonction du poste de chacun.

En 1997, ces recommandations sont reconnues au plan international en impliquant trois grands espaces que sont l'Europe, les États-Unis et le Japon représentés par une collaboration binomiale entre autorités réglementaires et associations pharmaceutiques industrielles :

- La Commission européenne et l'association européenne de l'industrie pharmaceutique ou European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) ;
- Le Japon avec son ministère dédié et l'association regroupant ses industries pharmaceutiques ;
- Les États Unis en comptant la Food and Drug Administration (FDA) et la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA).

De cette initiative conjointe, naissent les Good Clinical Practice guideline International

¹³ Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

Conference on Harmonization (ICH). Il s'agit du texte de référence publié en anglais, ne comportant aucune traduction officielle en français¹⁴.

8. International Conference on Harmonization

La conférence internationale sur l'harmonisation (ICH en anglais) a été créée en 1990 par les autorités d'enregistrement et des associations industrielles des trois grandes régions : Union Européenne (UE), Japon et États-Unis.

La mission de cette conférence est d'uniformiser les moyens techniques et réglementaires pour l'enregistrement des médicaments. De plus, elle permet le développement de standards en rassemblant les BPC, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL)¹⁵.

Les principaux thèmes de travail du groupe sont répartis en catégories :

- qualité ;
- sécurité ;
- efficacité ;
- multithématique.

Le thème s'intéressant aux essais cliniques est celui de la catégorie « Efficacy ». Elle intègre le « design » des études, leur suivi, la sécurité et ainsi que les rapports des essais cliniques.

Elle couvre également les nouvelles entités thérapeutiques issus des biotechnologies et autres thérapies ciblées incluant la pharmacogénomique.

Cette catégorie est composée de vingt parties dont certaines s'intéressent uniquement aux essais cliniques comme par exemple celle citée plus tôt : l'ICH E6 se rapportant aux bonnes pratiques cliniques ou encore l'ICH E8 guideline 'General Considerations for Clinical Trials (CPMP/ICH/291/95).

Les textes émanant des ICH font prévaloir les droits, la sécurité et le bien-être du sujet avant les intérêts scientifiques et sociaux.

¹⁴ Good Clinical Practice: consolidated guideline. 1996. Report No.: CPMP/ICH/135/95.

¹⁵ ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ich.org/>

B - Les instances réglementaires nationales

Tous ces règlements, directives, lois et textes réglementaires régissent les essais cliniques sur un plan international et national. Afin de garantir leur bonne application, des autorités ont été mises en place. Elles ont un rôle primordial en autorisant la réalisation des études.

1- ANSM (AFSSAPS)

L'agence du médicament a été créée en réponse à des crises en matière de santé publique et notamment celle de l'affaire du sang contaminé (8). Elle fait suite à la fusion en 1993 du Laboratoire National de la Santé (LNS), administration centrale de l'État créée en 1950, et de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPHM). C'est après une nouvelle organisation des activités que l'AFSSAPS apparaît en 1998. Enfin, c'est avec la loi du 29 décembre 2011 que l'ANSM remplacera l'AFSSAPS après l'affaire du Médiateur¹⁶.

Le rôle de l'ANSM, définie comme autorité compétente dans l'article L1123-12 est décrit dans l'article R1123-29 du code de santé publique comme ceci : « L'autorité compétente se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes ».

Une de ses principales missions (art. L. 5311-1 CSP) correspond à « l'évaluation, en continu, des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme ».

À ce titre, ses principales actions portent sur :

- l'octroi, le retrait ou la suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM) et des autorisations d'essais cliniques des médicaments dans le cadre de procédure nationale ;
- elle délivre les AMM dans le cadre de procédures communautaires. Selon le type de procédure communautaire, l'Agence européenne ou le laboratoire choisit

¹⁶ Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

respectivement l'Etat rapporteur ou l'Etat référent. L'ANSM étant le rapporteur pour la France auprès de l'Agence européenne.

Les procédures communautaires pour les médicaments innovants, qui concentrent les principaux enjeux de sécurité sanitaire, comprennent des procédures décentralisée (demande dans plusieurs États), de reconnaissance mutuelle (obtention d'une AMM identique à partir d'une demande déjà autorisée dans un État membre de référence) et enfin la procédure centralisée, gérée par l'EMA, pour laquelle la France peut être désignée comme rapporteur auprès du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) (règlement CE n° 726/2004 du 31 mars 2004).

Une autre de ses principales missions correspond au maintien de la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais cliniques initiaux jusqu'à la surveillance, après autorisation de mise sur le marché.

Pour ce faire, l'ANSM met en œuvre des systèmes de vigilance et met en place des inspections et des contrôles (art. L. 5313-1 à L. 5313-4 du code de la santé publique) pouvant mener à des sanctions financières (art. L. 5312-4-1 du code de la santé publique) (9).

L'ANSM est également responsable du contrôle de la publicité des produits de santé et de la lutte contre les ruptures de stock des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.

Les compétences de l'ANSM s'étendent aux médicaments, aux produits biologiques (y compris les produits sanguins labiles et les produits issus du corps humain), aux dispositifs médicaux (y compris les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation), ainsi qu'aux produits cosmétiques et de tatouage.

La réglementation française a pour objectif de favoriser un accès rapide à l'innovation thérapeutique. Comme expliqué ci-dessus, l'ANSM intervient à toutes les étapes du cycle de vie du médicament, mais dans ce travail nous nous intéresserons uniquement à celle des essais cliniques.

Le rôle de l'ANSM est l'évaluation scientifique pour assurer la qualité et la sécurité des produits testés. Comme expliqué précédemment, cette autorité est garante de la sûreté et peut dans ce

cadre suspendre ou interdire une étude. Elle se doit d'informer les patients et les professionnels de santé en toute transparence.

Pendant toute la durée d'un essai, l'ANSM est tenue informée des effets indésirables graves et inattendus pouvant être liés au médicament expérimental et de tout fait nouveau lié à la recherche susceptible de remettre en cause la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.

2- Comités de Protection des Personnes

Les CPP ont été créés par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Ils sont les successeurs des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) mis en place par la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Ils ont pour mission de rendre des avis en matière d'éthique et en partie sur la méthodologique des essais.

Les CPP sont agréés par le ministre chargé de la santé pour une durée de 6 ans et sont constitués de deux collèges. Ils ont un rayonnement régional et de ce fait les membres, professionnels et usagers, sont nommés par les directeurs des Agences Régionales de Santé (ARS) pour une durée de 3 ans renouvelable.

Les membres des comités de protection des personnes sont au nombre de 14, répartis entre un collège médical et un autre non-médical. Ils sont tenus de réaliser une déclaration publique d'intérêt (DPI), sous le contrôle de l'ARS dont ils relèvent. Les membres des CPP exercent cette fonction à titre bénévole et sont simplement défrayés de leurs frais de déplacement (ou de pertes de revenus).

Figure 4 : Composition des deux collèges composant les CPP d'après le code de la santé publique

Collège médical et scientifique (7 personnes)	Collège non-médical
4 personnes ayant une qualification et une expérience en matière de recherche clinique	1 personne qualifiée en matière d'éthique
1 médecin généraliste	1 psychologue
1 pharmacien hospitalier	1 travailleur social
1 infirmier	2 personnes qualifiées en matière juridique
	2 représentants des usagers

Source : Code de la Santé Publique article L.1123-2 du Code de la santé publique

Il y a actuellement en France 39 CPP, répartis sur sept inter-régions.

Les fonctions du CPP sont inscrites dans l'article L 1123-7 du CSP. Ses principales missions sont :

- La protection des personnes, notamment celle des participants ;
- La vérification des informations écrites aux patients ainsi que la procédure à suivre pour le consentement écrit ;
- La pertinence de la recherche.

Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- La protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- L'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;
- La nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- La nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
- La pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
- L'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- La qualification du ou des investigateurs ;
- Les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- Les modalités de recrutement des participants.

La procédure d'autorisation d'une étude est soumise également à l'avis délibératif du comité de protection des personnes, étudiée en parallèle de celui de l'ANSM.

3- CNIL et CCTIRS

La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) sont impliqués dans la déclaration du traitement des données à caractère personnel.

La CNIL a pour mission de recenser les fichiers de données, de contrôler les informations, d'établir des règles, de garantir le droit d'accès et de rectification, d'instruire les plaintes et d'informer en général. Ces recommandations ont pour but de protéger les droits des sujets participant aux essais cliniques et d'assurer la validité et la crédibilité des données collectées durant l'étude.

Le CCTIRS est chargé d'émettre un avis sur la circulation des données, à titre personnel, hors du site investigateur^{17,18}.

4. Textes en vigueur :

Les essais cliniques sont une activité soumise à autorisation nationale et encadrée par des règles européennes.

Cette autorisation comprend un volet scientifique et un volet éthique sur la manière dont l'essai est conduit. Pour chaque volet, se prononcent un régulateur scientifique et un régulateur éthique dans chacun des pays. Ainsi, en France, l'ANSM autorise, sur le plan scientifique, les essais annuels les plus à risque, et un des 39 comités de protection des personnes rend un avis sur les aspects éthiques pour tous les essais, quel que soit leur niveau de risque.

¹⁷ Les missions de la CNIL | CNIL [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/les-missions-de-la-cnil>

¹⁸ Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé [Internet]. Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: [//www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid20537/c.c.t.i.r.s..html](http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid20537/c.c.t.i.r.s..html)

Nous le verrons au cours de ce travail, la réglementation évolue constamment mais nous pouvons établir qu'au moment de la rédaction de cette thèse les textes en vigueur en termes de réglementation en France étaient les suivants :

- Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine
- Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine
- Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine
- Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP
- Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP.

Les accidents ont toujours joué un rôle d'événements sentinelles appelant la mise au point de mesures correctrices et préventives en réponse. Ce mécanisme a été, tout le long du XXe siècle, le moteur de l'évolution réglementaire, qu'il s'agisse d'imposer que les médicaments soient correctement testés — pour protéger la santé du public — ou que les sujets d'expérience soient correctement traités — pour protéger leur santé et leur liberté. Je présente quelques-uns de ces drames qui ont permis de faire évoluer la réglementation générale sur les médicaments. (10)

A - Procès de Nuremberg

L'abomination des expériences pratiquées dans les camps allemands durant la Seconde Guerre mondiale, révélée lors du procès des médecins à Nuremberg en 1946-1947, est aujourd'hui un repère très présent. La jurisprudence pénale internationale de Nuremberg marque le début d'un mouvement normatif par lequel, pour garantir la sécurité et la liberté des sujets d'expérience, le droit international vient formaliser et enrichir les principes déontologiques universels, déjà affirmés par le serment d'Hippocrate.

Le procès de Nuremberg en lui-même eut peu d'effet immédiat sur les pratiques d'expérimentation (11). Les expérimentateurs des « nations civilisées » selon l'expression du jugement de Nuremberg, ne voyaient pas le rapport entre leurs pratiques et celles des bourreaux nazis (12). Ces expérimentateurs n'étaient pas, à l'évidence, des bourreaux nazis, mais leurs pratiques d'expérimentation dans l'après-guerre — et, en réalité, jusque dans les années quatre-vingt — pouvaient ne satisfaire aucun des critères du « code de Nuremberg ».

B - Affaire Stalinon

En 1954, en France, une série d'atteintes neurologiques graves conduisant au décès ou à des séquelles importantes est imputée à l'utilisation d'une pommade contre la furonculose et l'acné, le *Stalinon* (association d'étain et de vitamine E), le produit étant non conforme à la pommade annoncée lors de son élaboration à l'échelle industrielle.

Le bilan sera de 102 morts et 117 intoxications et une réponse législative sera alors entreprise. Après plusieurs projets et propositions de loi qui n'aboutissent pas, l'ordonnance du 4 février 1959, dont le préambule fait explicitement référence à l'affaire du *Stalinon*, renforce les conditions d'obtention du « visa » définies par le décret-loi de 1941 sur la pharmacie. (10)

S'ensuivra un drame cette fois-ci d'ampleur internationale qui va conduire à un véritable bouleversement normatif du domaine : l'affaire de la thalidomide.

C - Affaire de la Thalidomide

Mis sur le marché en 1957 par Grünenthal, le *Contergan* utilisé comme sédatif léger et remède contre les nausées matinales de la femme enceinte, sera largement distribué : un million de doses en 1960 en Allemagne.

Mais il s'avère que le principe actif du *Contergan*, la thalidomide, a des effets tératogènes sur le fœtus, provoquant des avortements spontanés et la naissance d'enfants malformés.

Le médicament a été également distribué en Grande-Bretagne, en Australie, en Italie, aux États-Unis et au Japon ; la France sera épargnée à cause du retard de l'administration.

Quand le médicament est retiré des marchés en 1961, il laisse 10 000 enfants nés malformés, sans bras et/ou sans jambes, dont la moitié survit.

Les États-Unis s'engagent immédiatement dans la mise en place d'une réglementation fédérale beaucoup plus exigeante en matière d'essais préalables des médicaments, renforçant les critères et les conditions des expérimentations. Cette réforme incite l'Europe dans la même voix, avec la publication de la première directive faisant des essais cliniques et de l'évaluation du bénéfice/risque le préalable à l'autorisation de mise sur le marché (la directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965). Par la suite, les études de tératogénicité sur plusieurs espèces animales (rongeur et non-rongeur) deviendront un prérequis nécessaire au préalable des études cliniques.

L'onde de choc provoquée par le drame de la thalidomide, qui met la question des essais sur l'homme en pleine lumière, provoque également une mobilisation du monde médical qui débouchera en 1964 sur la déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale. Celle-ci réaffirme les règles de protection des sujets se prêtant à des expérimentations¹⁹.

¹⁹ WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>

L'exigence que les médicaments soient testés pour protéger la santé publique a fait prendre conscience que les sujets inclus dans les essais devaient être protégés plus efficacement — et par des normes opposables.

D - Cohorte de Tuskegee

En juillet 1972, le New-York Times révèle que, depuis 40 ans, une cohorte d'Américains noirs sert à étudier l'évolution de la syphilis en l'absence de traitement.

Elle a été constituée en 1932, à une époque où aucun traitement avéré contre la maladie n'était disponible.

600 sujets ont ainsi été sélectionnés à Tuskegee, petite commune rurale d'Alabama, 400 sujets touchés par la maladie et 200 sujets sains qui ont été vus et prélevés chaque année moyennant une petite somme d'argent.

Pour ne pas troubler le déroulement de la « Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male », le dossier des sujets incorporés dans l'armée est marqué d'un avertissement qui demande aux services médicaux de l'armée de ne pas les exposer aux sulfamides ou à la pénicilline.

Après la guerre, alors que les traitements sont disponibles, on continue à ne pas traiter. La révélation des faits par la presse provoque aux États-Unis un véritable séisme. Avec pour conséquence une réaction législative qui crée les conditions modernes de la protection des sujets d'expérience, le National Research Act de 1974.

S'ensuivent une révision majeure de la déclaration d'Helsinki, à Tokyo en 1975 (qui impose, notamment la revue préalable des protocoles de recherche par un comité indépendant) et, en Europe, les directives jumelles de 1975 : directive 75/318/CEE du Conseil du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques, et la directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.

E - Affaire de l'accident survenu à Londres : TGN1412

Plus récemment, en 2006, il y a eu un incident lors d'un essai de phase 1 sur une nouvelle molécule TGN1412, conduit à Londres par une unité de recherche clinique dans un hôpital. TGN1412 a été développé pour traiter les lymphomes et les maladies auto-immunes par l'entreprise TeGenero AG, une entreprise allemande. L'accident a entraîné l'hospitalisation et des séquelles permanentes sur 2 des 6 volontaires sains exposés à la première escalade de doses. (13)

Six volontaires sains ont reçu une dose de TGN1412 et ont ressenti douleurs et fièvres dans les minutes après l'injection. Dans les 8 heures suivantes, 3 volontaires ont été admis en service de soins intensifs et traités pour une « tempête cytokinique » (relargage massif de cytokines dans tout l'organisme). Les 6 volontaires ont survécu mais certains avec des séquelles (perte des doigts de main et pied) et peut-être des dommages immunitaires chroniques. (14)

L'EMA²⁰ et l'autorité nationale du Royaume-Uni²¹ (le « MHRA » pour « Medicines and Health Products Regulatory Agency ») ont par la suite émis un ensemble de recommandations à la suite de l'avis rendu par un groupe d'experts qui avait été mandaté à la demande du Secrétaire d'État à la santé du Royaume-Uni.

Plusieurs recommandations et guidelines ont été formulés à la suite de cet accident survenu lors de cet essai clinique de première administration du produit TeGenero TGN1412 (serious toxicity including multiple organe failure chez 6 volontaires sains). Notamment “Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products” (EMA/CHMP/SWP/28367/07)” qui sera décrit dans la suite de ce travail.

Bien que la réglementation en matière de recherche biomédicale ce soit considérablement renforcée ces dernières années, cela ne permet malheureusement pas d'éliminer tous les risques.

En 2016, un nouvel accident est survenu, cette fois-ci directement sur le territoire français, à Rennes. Lors d'un essai de première administration à l'homme (étude de phase I) réalisé par les

²⁰ 2007 - Guideline on Strategies to Identify and Mitigate R.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-clinical-trials-investigational-medicinal_en.pdf

²¹ First in human studies | ABPI [Internet]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.abpi.org.uk/publications/first-human-studies/>

laboratoires Biotrial, commandé par les laboratoires BIAL, plusieurs patients se sont retrouvés aux urgences du CHU de Rennes et un des participants décèdera par la suite.

La suite de mon travail a trait à cette affaire et son impact sur la réglementation française et européenne.

CHAPITRE II – PRESENTATION DES ACTEURS DE L'ESSAI CLINIQUE

Section I - LE LABORATOIRE BIAL

Le laboratoire Bial étaient le promoteur de l'essai sur la molécule BIA 10-2474 (EudraCT n° 2015-001799-24). Bial (Portela e C. ^a, SA) est une entreprise pharmaceutique portugaise qui a été fondée en 1924.

Le groupe Bial est le premier groupe pharmaceutique portugais. Il est présent dans une cinquantaine de pays : en Espagne, en Allemagne, en Italie, au Royaume-Uni, au Mozambique, en Angola, en Afrique de l'Ouest francophone, et en Amérique Latine.

Bial commercialise plusieurs produits, qui agissent principalement sur le système nerveux central, le système cardiovasculaire, ainsi que sur le système immunitaire.

Diverses molécules chimiques ont été développées et testées comme médicaments sous ces appellations :

- BIA 2-093 (acétate d'eslicarbazépine), qui correspond à un médicament pour le traitement d'appoint de crises d'épilepsie chez les adultes. En 2008, l'entreprise termine l'évaluation clinique auprès de l'EMA. La société japonaise Eisai obtient la licence exclusive pour commercialiser, promouvoir et distribuer ce médicament sous les appellations Zebinix ou Exalief en Europe (15) ;
- BIA 5-453 (Etamicastat) qui est un inhibiteur de la dopamine β-hydroxylase, toujours en cours de développement, qui permet de diminuer le niveau de noradrénaline dans les tissus innervés périphériques, sans effet dans les tissus du SNC, avec comme potentielle indication l'hypertension et les insuffisances cardiaques (16) ;
- BIA 9-1067 (Opicapone), est un inhibiteur de la COMT (Catéchol-O-Méthyl Transférase) pour le traitement de la maladie de Parkinson. Il est actuellement en cours d'examen par l'Agence européenne des médicaments.

En 2015, Bial a commandé à l'entreprise de recherche française Biotrial, l'exécution d'une phase d'essai clinique pour le BIA 10-2474, une enzyme inhibitrice de l'Hydrolase des amides d'acides gras (FAAH : Fatty Acid Amide Hydrolase) qui cible le système endocannabinoïde.

Section II - LA SOCIETE BIOTRIAL

Biotrial est une entreprise française de prestation de recherche, également appelé « Contract Research Organisation » ou CRO. C'est un centre de recherche clinique qui propose aux laboratoires pharmaceutiques des services pour leur développement précoce allant des études non cliniques aux études cliniques. Basé en France, à Londres, Montréal et New-York, Biotrial détient deux unités cliniques (260 lits) et réalise des centaines d'études chaque année (17).

BIOTRIAL, en charge de la conduite de l'essai, bénéficiait d'une autorisation de lieu de recherche en cours de validité pour son site rennais délivrée par l'ARS de Bretagne (décision 2012/004 du directeur général de l'ARS).

Biotrial agissait comme investigateur principal lors de cette recherche sur la molécule BIA 10-2474.

La société BIAL a délégué à la société BIOTRIAL différentes responsabilités concernant l'autorisation et la gestion de l'essai, notamment :

- la gestion du processus d'obtention de l'autorisation de l'essai : autorisation de l'autorité administrative, l'ANSM, et avis du CPP ;
- le monitoring, c'est-à-dire le suivi de l'avancement de l'essai clinique ;
- le data management, c'est-à-dire le recueil des données ainsi que leur traitement ;
- l'enregistrement électronique des données ;
- Ainsi que la rédaction médicale.

Ces différentes responsabilités sont inscrites dans l'accord-cadre entre BIAL et BIOTRIAL («Master Services Agreement») qui renvoie à des protocoles spécifiques («Work Orders») permettant de définir le détail des prestations à fournir par BIOTRIAL et des conditions et clauses contractuelles spécifiques associées. (18)

Section III - Le BIA 10-2474 ET SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE

Le BIA 10-2474 est un inhibiteur de la FAAH, c'est une hydrolase à sérine dégradant l'anandamide, qui est l'un des principaux médiateurs du système dit endocannabinoïde.

On distingue deux types de récepteurs (CB1 et CB2) dans le système endocannabinoïde :

- CB1 est un récepteur présynaptique ubiquitaire retrouvé à la surface de plusieurs types de cellules (neurones, astrocytes, péricytes, cellules endothéliales) et dans un grand nombre de localisations cérébrales (ganglions de la base, cervelet, hippocampe, cortex cérébral, bulbe olfactif, etc.) On retrouve également le CB1 en périphérie (poumons, intestin, testicules, utérus, etc.). L'agoniste exogène type de ce récepteur est le tétrahydrocannabinol (THC).
- CB2 est principalement retrouvé au niveau des cellules du système immunitaire qui possèdent des effets immunomodulateurs.

A ce jour, huit endocannabinoïdes ont été identifiés. Ce sont des lipides bioactifs agissant à la fois comme neuromédiateurs et neuromodulateurs.

Les trois principaux endocannabinoïdes sont :

- l'anandamide (AEA),
- le 2-arachidonylglycérol (2-AG), ester de l'acide arachidonique,
- le 2-AG éther, éther de l'acide arachidonique.

Comme le THC, l'AEA a une affinité préférentielle pour le récepteur CB1 et très faible pour le CB2 et il est de plus capable d'interagir avec plusieurs autres systèmes.

L'AEA est donc peu spécifique du système endocannabinoïde. L'AEA agit sur d'autres systèmes :

- il est agoniste des PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), récepteurs nucléaires impliqués dans le métabolisme énergétique et l'inflammation,
- il interagit au niveau des récepteurs du glutamate de type NMDA (N-Méthyl D Aspartate),
- enfin, comme d'autres endocannabinoïdes, il peut, par la voie de la MAP-kinase et une réaction en chaîne, aboutir à l'activation de multiples facteurs de transcription impliqués

dans les phénomènes de neuroprotection ce qui constitue une voie de recherche très prometteuse.

Les effets de la stimulation du système endocannabinoïde s'apparentent à ceux induits par les dérivés du cannabis. Des concentrations faibles à moyennes induisent des réponses comportementales mélangeant effets stimulateurs et déprimeurs alors qu'aux doses élevées, les effets sont toujours de type déprimeur. Schématiquement, on observe alors chez l'animal :

- une antinociception,
- une hypothermie,
- une hypolocomotion.

Au niveau de la transmission synaptique, les endocannabinoïdes ont globalement pour effet de diminuer cette transmission et ce, à court terme (quelques secondes) ou à long terme (plusieurs heures ou jours).

Après avoir été synthétisé et libéré par le compartiment post-synaptique, l'AEA est normalement dégradé par la FAAH (hydrolase membranaire). En cas d'inhibition de l'activité de la FAAH, les concentrations de AEA augmentent.

D'après la Brochure Investigateur, BIA 10-2474 a été développé « en vue du traitement d'affections pour lesquelles il y aurait avantage à majorer les concentrations de cannabinoïdes endogènes ». L'indication recherchée était la douleur de type neuropathique.

Section IV - DESCRIPTION GENERALE DE L'ETUDE

L'essai clinique BIA-102474-101 a été autorisé par l'ANSM le 26 juin 2015 après 2 mois d'instruction scientifique. Les premières inclusions de volontaires ont eu lieu au mois de juillet 2015²².

Le titre du protocole clinique de l'étude (n° BIAL-102474-101 Biotrial code 1BIAL35) était : "A double-blind, randomised, placebo-controlled, combined single and multiple ascending dose study including food interaction, to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of BIA 10-2474, in healthy volunteers".

L'essai clinique, de Phase 1 monocentrique (c'est-à-dire réalisé dans un seul centre uniquement, ici celui de Rennes), de première administration à l'homme prévoyait d'impliquer au total 128 volontaires sains, hommes et femmes, âgés entre 18 à 55 ans, et comportait quatre parties :

- Une étude en doses uniques croissantes (« Single Ascending Dose » ou SAD),
 - o 8 Cohortes avec chacune 8 patients recevant soit la molécule à l'étude (6 volontaires) soit un placebo (2 volontaires) ;
- Une étude d'interaction ouverte avec les aliments,
 - o 12 patients recevant soit une dose unique ou multiple de la molécule à l'étude
- Une étude en doses répétées croissantes (« Multiple Ascending Doses » ou MAD),
 - o 6 Cohortes avec chacune 8 patients recevant soit la molécule à l'étude (6) soit un placebo (2) une fois par jour pendant 10 jours ;
- Une étude de pharmacodynamie
 - o Qui devait comprendre une cohorte de 20 patients. Cette étude n'a pas pu être réalisée.

²² Essai clinique BIA-102474-101 du laboratoire BIAL - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Essai-Clinique-Bial-Biotrial/Essai-clinique-BIA-102474-101-du-laboratoire-BIAL/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Essai-Clinique-Bial-Biotrial/Essai-clinique-BIA-102474-101-du-laboratoire-BIAL/(offset)/0)

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE I – LES FAITS

Section I - CHRONOLOGIE DES FAITS

A - Première étape : Administration de doses orales uniques croissantes (SAD)

Cette première étape a débuté le 7 juillet 2015 et était décomposée en 8 cohortes (Groupe S1 à S8) de 8 volontaires sains chacune, soit un total de 64 sujets exposés. Les volontaires ont reçu chacun une dose unique, soit du produit de l'étude soit du placebo, ce choix se faisant de manière aléatoire par randomisation. Les huit doses testées ont été les suivantes : 0,25 mg ; 1,25mg ; 2,5 mg ; 5 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 40 mg et 100 mg.

Le choix de la première dose administrée (0,25 mg) correspondait à environ 1/400ème de la dose la plus élevée sans effet toxique (NOAEL) déterminé lors des études précliniques chez l'animal, ce qui a été un choix prudent. En règle générale, lors des études de premières administrations chez l'homme, un ratio de 1/100 est plus couramment utilisé.

Détails des cohortes de la SAD (S1 à S2) :

- Groupe S1 : Dose unique soit de 0,25 mg du produit à l'étude chez 6 patients soit du placebo chez 2 patients.

Les 2 premiers volontaires, dits "sentinelles", ont reçu le 9 juillet 2015 soit le verum à l'étude soit le placebo. Puis, 24 heures après, les 6 autres sujets de la cohorte ont reçu, verum pour 5 d'entre eux et le placebo pour le 6ème.

Pour les 7 cohortes qui ont suivi, les 8 volontaires de chaque cohorte ont reçu en même temps soit le verum (6), soit le placebo (2).

- Groupe S2 : Dose unique de 1,25 mg chez 6 patients et placebo chez 2 patients (un mois après le groupe S1, le 9 Août 2015).
- Groupe S3 : Dose unique de 2,5 mg chez 6 patients et placebo chez 2 patients (Huit jours après S2).
- Groupe S4 : Dose unique de 5 mg chez 6 patients et placebo chez 2 patients (7 jours après S3, le 26 août 2015).

- Groupe S5 : Dose unique de 10 mg chez 6 patients et placebo chez 2 patients (8 jours après S4, le 3 septembre 2015).
- Groupe S6 : Dose unique de 20 mg chez 6 patients et placebo chez 2 patients (13 jours après S5, le 16 septembre 2015).
- Groupe S7 : Dose unique de 40 mg chez 6 patients et placebo chez 2 patients (14 jours après S6, le 30 septembre 2015).
- Groupe S8 : Dose unique de 100 mg chez 6 patients et placebo chez 2 patients (9 jours après S7, le 9 octobre 2015).

On peut remarquer qu'il existe un ratio de 2 entre les premières cohortes (1,25 mg pour le groupe S2 puis 2,5 mg pour le groupe S3 etc.) sauf pour le premier S1 et dernier groupe S8 où le ratio est supérieur à 2 fois la dose du palier n-1. Cette progression, dites géométrique, sera critiquée par la suite et détaillée un peu plus bas dans ce rapport.

B - Deuxième étape : Administration de doses orales répétées croissantes (Multiple Ascending Doses– MAD)

Cette seconde étape a débuté le 6 octobre 2015 et comprenait 6 cohortes (M1 à M6) composées de 8 volontaires sains chacune (6 verum et 2 placebo), soit un total de 36 sujets qui devaient être exposés au verum.

Chaque dose était administrée de façon répétée sur 10 jours consécutifs. Les six doses à l'étude ont été les suivantes : 2,5 mg ; 5 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 50 mg et 100 mg.

La dernière dose de 100 mg n'a elle pas été testée, l'accident étant survenu avant chez les volontaires de la cohorte n°5 (M5). C'est donc seulement 30 volontaires qui ont été exposés au verum lors de cette seconde étape.

Les sujets de chaque cohorte devaient séjourner 15 jours (et 14 nuits) au centre Biotrial pour pouvoir être surveillés.

Comme c'est la règle en Phase 1, le passage au palier de dose supérieure était conditionné à l'absence de manifestation indésirable chez les volontaires du palier précédent après avis d'un comité de suivi. Sous cette condition, l'administration de la molécule se faisait, à la même heure, à l'ensemble des volontaires de la cohorte.

D'après le protocole, c'est à partir de la dose 10 mg (soit avec la cohorte M3) que l'administration a été conditionnée aux données de pharmacocinétique mesurées à n-2 (soit ici,

celles de la cohorte 2,5 mg pour débiter l'administration de 10 mg). Toujours selon le protocole, une manifestation d'intolérance notable (« severe ») observée chez 4 volontaires de la cohorte (soit 50% de l'effectif) devait entraîner l'interruption de l'essai.

Détails des cohortes de la MAD (M1 à M5) :

- Groupe M1 : Doses répétées soit de 2,5 mg du produit à l'étude chez 6 sujets, soit un placebo chez 2 sujets sains.
- Groupe M2 : Doses répétées soit de 5 mg du produit à l'étude chez 6 sujets, soit un placebo chez 2 sujets sains.
- Groupe M3 : Doses répétées soit de 10 mg du produit à l'étude chez 6 sujets, soit un placebo chez 2 sujets sains.
- Groupe M4 : Doses répétées soit de 20 mg du produit à l'étude chez 6 sujets, soit un placebo chez 2 sujets sains.
- Groupe M5 : Doses répétées soit de 50 mg du produit à l'étude chez 6 sujets, soit un placebo chez 2 sujets sains.
- Groupe M6 : Qui n'a pas été mis en place.

On remarquera une nouvelle fois qu'entre le groupe M4 et M5 le ratio d'augmentation de dose est supérieur à deux, là où pour les cohortes précédentes il est plus faible (de ratio 2).

C'est lors de la cohorte M5, qui a débuté le 6 janvier 2016, que l'accident est survenu. En effet, c'est le soir du cinquième jour, le 10 janvier 2016, et donc de la cinquième administration dans la cohorte MAD 50 mg (la dose cumulée s'élevait à 250 mg) que l'un des 6 volontaires ayant reçu le verum a été hospitalisé au CHU de Rennes dans un état sérieux.

Les autres volontaires ont reçu leur sixième dose le lendemain matin, 11 janvier à 8 heures, pour une dose cumulée de 300 mg. Deux autres volontaires ont ensuite été hospitalisés le 11 janvier, puis deux autres le 12 janvier, lendemain de la dernière administration, et le dernier volontaire le 13 janvier, soit deux jours après la dernière administration.

En définition, 6 volontaires verum ont été successivement hospitalisés au CHU de Rennes entre le 10 et le 13 janvier. En revanche, les deux sujets sous placebo n'ont pas été hospitalisés.

La suspension de l'essai a été effective le 11 janvier puisque les administrations, qui devaient se poursuivre jusqu'au 15, ont été interrompues à partir de cette date. En effet, plus de 50% de l'effectif du groupe M5 ayant été hospitalisé, le protocole prévoyait donc une interruption de ce dernier.

Il est à noter que l'un des six volontaires de la cohorte MAD n°5 ayant été exposés au BIA 10-2474, ne s'est plaint d'aucun symptôme particulier mais il a cependant été hospitalisé pour surveillance et traitement préventif non-spécifié dans le rapport de l'IGAS.

Les principaux symptômes cliniques observés ont été :

- des céphalées, présentes chez les cinq volontaires, très sévères chez l'un d'entre eux,
- des signes cérébelleux chez trois volontaires,
- des troubles de la conscience, chez trois volontaires, allant d'un ralentissement psychomoteur au coma chez le volontaire décédé,
- des troubles mnésiques chez deux volontaires.

Pour trois volontaires, l'évolution du tableau clinique initial s'est faite vers l'aggravation : le premier sujet hospitalisé est passé en état de mort encéphalique trois jours après le début des troubles. Pour les deux autres, le tableau s'est aggravé pendant trois à quatre jours avant une phase de stabilisation, de deux à trois jours, puis d'amélioration. Ces deux volontaires gardaient cependant des troubles, essentiellement cérébelleux et mnésiques, à leur sortie du CHU de Rennes.

Pour les deux volontaires dont les troubles étaient mineurs ou, de ce fait, d'interprétation délicate, aucune aggravation n'a été notée ce qui a justifié leur sortie du CHU sans séquelle apparente.

C - Troisième et quatrième étape : étude d'interaction avec les aliments et étude de pharmacodynamie

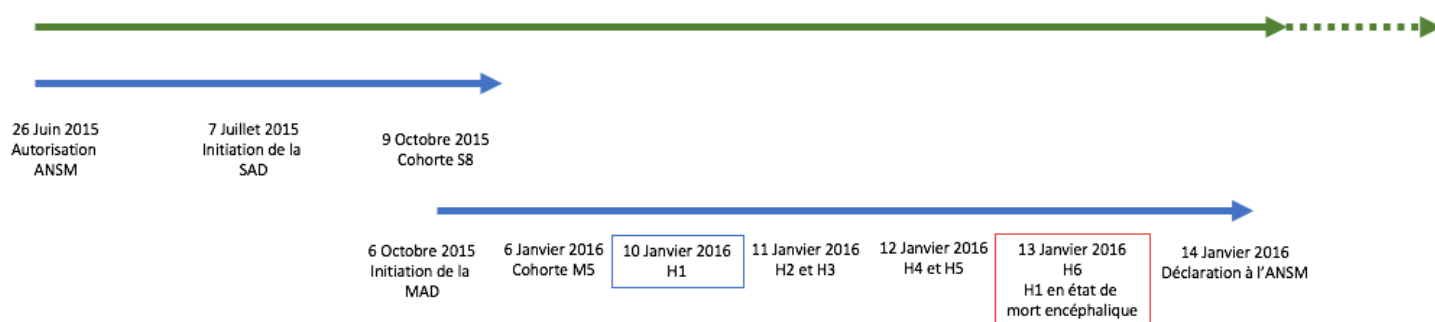
Seule l'étude d'interaction avec les aliments (Food Interaction ou FI) a été réalisée, impliquant 12 volontaires à la dose de 40 mg. L'étude de pharmacodynamie quant à elle, devait débiter à la fin de la phase MAD et n'a donc pas eu lieu.

D - Bilan global

Au total, c'est 90 sujets qui ont été exposés au BIA 10-2474 au cours de cet essai, à des doses variant de 0,25 à 100 mg.

Depuis la suspension de l'essai, l'ensemble des volontaires (en dehors de ceux de la cohorte MAD n°5) auxquels le BIA 10-2474 avait été administré ont été recontactés pour un bilan clinique complet et une exploration par IRM cérébrale. A ce jour, aucune anomalie, ni clinique, ni biologique, ni à l'IRM, pouvant être en rapport avec l'administration de la molécule et les conditions de l'essai n'a été décelée.

Figure 5 : Chronologie des événements de l'essai clinique BIA-102474-101 :



Section II - INVESTIGATIONS MENEES A LA SUITE DU DRAME

A - Trois enquêtes : CSST, IGAS et tribunal de grande instance de Paris

Trois enquêtes ont été ouvertes à la suite de ce drame, la première a été mise en place par le directeur général de l'ANSM, Monsieur Dominique Martin²³, avec la création d'un comité indépendant, le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) « inhibiteur de la FAAH » le 25 janvier 2016.

Les missions du CSST étaient :

- d'analyser les mécanismes d'action et l'éventuelle toxicité des substances à l'étude, molécule BIA 10-2474 et dérivés ;
- de formuler et de hiérarchiser des hypothèses permettant d'expliquer la toxicité observée chez plusieurs volontaires de l'essai ;
- d'édicter des recommandations générales visant à renforcer la sécurité des volontaires, notamment lors des études de première administration à l'homme (Phase 1).

Son rapport final (19), constitué de 30 pages, a été rendu le 18 avril 2016, soit seize mois après l'accident.

Le CSST était composé de :

- Bernard Bégaud (Pharmacologie Médicale. Université et CHU de Bordeaux),
- Marie Germaine Bousser (Hôpital Lariboisière, Université Paris-Diderot),
- Pascal Cohen (Médecine Interne, Hôpital Cochin, Paris),
- Bertrand Diquet (Pharmacologie Médicale et Toxicologie. CHU d'Angers),
- Pierre Duprat (Docteur Vétérinaire, Docteur en toxicologie, European College of Veterinary Pathologists)
- Walter Janssens (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Belgique),
- Michel Mallaret (Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament, CHU de Grenoble),
- Guy Mazué (Docteur Vétérinaire),

²³ Martin D. Décision DG n°2016-23 du 10 février 2016.

- Joëlle Micallef (Pharmacologie Médicale, Aix Marseille Université et CHU de Marseille),
- Claude Monneret (Directeur de Recherche émérite au CNRS, Président de l'Académie de Pharmacie),
- Jean Louis Montastruc (Pharmacologie Médicale et Clinique. Faculté de Médecine et CHU de Toulouse),
- Laurent Venance (Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie, Collège de France).

La mission du CSST s'est, depuis sa mise en place jusqu'au rendu de son rapport, organisée selon trois modes :

- Un travail d'expertise individuelle, menée par chacun de ses membres, sur les différents documents mis à leur disposition et la littérature afférente.
- Deux réunions « ouvertes » d'une journée au cours desquelles ces expertises étaient rapportées. Une rencontre avec le Laboratoire Bial a également eu lieu. Ces trois réunions se sont tenues dans les locaux de l'ANSM, en présence de deux inspecteurs de l'Inspection Générale des Affaires Sociales, IGAS (Christine d'Autume et Gilles Duhamel). Par ailleurs, un représentant de l'EMA assistait, en tant qu'observateur, aux réunions du 15 février (Hans-Georg Eichler) et du 24 mars (Jean Marc Vidal) ; deux représentantes de l'Agence Portugaise du Médicament (Ana Catarina Fonseca et Isabel Vieira) ont également participé, en tant qu'observatrices, à cette dernière réunion.
- Une phase d'échanges et de rédaction collective restreinte aux seuls membres du CSST, ayant abouti à l'approbation des deux versions (intermédiaire et finale) du rapport.

La seconde enquête, a été demandée par la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, Madame Marisol Touraine auprès de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS). Il était demandé à l'IGAS d'établir les conditions dans lesquelles il avait été fait application de la réglementation en matière de recherche biomédicale, ainsi que d'établir la responsabilité des différents intervenants. L'IGAS a notamment examiné les conditions :

- d'autorisation de réalisation de l'essai clinique ;
- d'autorisation de lieu habilité à réaliser une activité de recherche biomédicale ;
- de respect des dispositions de recrutement de volontaires sains ;
- d'administration d'un produit pharmaceutique ;
- de signalement d'évènements indésirables graves ;

- de modalités d'informations des familles.

Madame Christine D'AUTUME et le Dr Gilles DUHAMEL, inspecteurs généraux des affaires sociales, ont été chargés de cette mission le 15 janvier 2016 par le chef de l'IGAS. Le rapport définitif de l'IGAS (18), constitué en deux parties, le tome I constituant le rapport définitif de 127 pages et le tome II constitué des pièces jointes de l'enquête de 151 pages, a été rendu en mai 2016, soit quatre mois après l'accident.

La mission s'est entretenue avec :

- les représentants de BIAL, venus en France ;
- les responsables de BIOTRIAL et les principales personnes de BIOTRIAL impliquées directement ou indirectement dans l'élaboration du protocole et dans la conduite de la recherche
- les principales personnes du comité de protection des personnes de Brest impliquées dans la délivrance de l'avis rendu par le CPP dans le cadre de l'autorisation de l'essai ;
- les principales personnes impliquées à l'ANSM dans la procédure d'autorisation de l'essai ;
- au CHU, la direction générale, des représentants de la commission médicale d'établissement et les principaux médecins impliqués dans la prise en charge des personnes ayant participé à la recherche et ayant été hospitalisées (services de neurologie et de réanimation médicale). La mission a analysé les dossiers médicaux des volontaires de la cohorte MAD 50mg (dossiers chez BIOTRIAL, dossiers du CHU) ;
- certains des volontaires de la cohorte MAD 50 mg ;
- les principales personnes ayant été impliquées dans la gestion de cette crise à l'ARS ;
- les principales personnes impliquées à l'ANSM dans l'inspection menée par l'ANSM à la suite de la survenue des EIG.

La mission a pris contact et/ou rencontré de multiples experts français et étrangers : toxicologues, médecins, pharmacologues.

Elle a participé en tant qu'observateur aux travaux du CSST.

La dernière enquête, toujours en cours, a été ouverte dans le cadre du procès mené par le tribunal de grande instance de Paris, le 14 juin 2016. Il s'agit d'une « *information judiciaire contre personne non dénommée des chefs d'homicide involontaire et blessures involontaires afin de déterminer si des fautes de nature pénale ont contribué de manière certaine aux décès et blessures des victimes ou si les faits s'inscrivent dans le cadre d'un aléa scientifique* ».

B - Résultats des enquêtes

D'après le rapport CSST, « si le dossier du BIA 10-2474 et le protocole de l'essai mené par Biotrial respecte les dispositions et les recommandations en vigueur, c'est plus dans la règle que dans l'esprit. » Comme le rapporte le CSST (19), « répondre aux exigences réglementaires ne doit faire oublier, ni les bases de la pharmacologie et de la clinique, ni la finalité thérapeutique du développement d'un médicament. » La sécurité des patients/ participants doit être une priorité et être intégrée à toutes les prises de décision.

Le rapport de l'IGAS (18) précise quant à lui que « Les conditions de réalisation de l'essai se sont déroulées conformément au protocole et témoignent chez BIOTRIAL d'un niveau d'expérience conforme aux exigences attendues pour ce type d'essai. »

Mais bien que les conditions et modalités de suivi des volontaires durant l'essai n'ai pas fait l'objet d'observations majeures, il apparaît toutefois que, selon l'IGAS, la gestion de l'effet indésirable grave (EIG) s'est accompagnée de « trois manquements majeurs » à la déontologie et à la réglementation.

Les principales conclusions des deux enquêtes menés par l'IGAS et le CSST sont détaillés ci-dessous :

1- Les « trois manquements majeurs » identifiés par l'IGAS

- a. L'absence de recherche d'information en temps et en heure sur l'état du premier volontaire hospitalisé et la non-suspension de l'administration du produit en recherche chez les autres volontaires de la cohorte MAD n° 5 (dose 50 mg)

Le lundi 11 janvier au matin alors que l'un des volontaires du groupe MAD n° 5 avait été transféré au CHU depuis plus de 10 heures, les autres volontaires de la cohorte ont reçu la dose prévue au protocole pour leur 6^{ème} jour d'administration sans que les médecins de BIOTRIAL se soient informés de l'évolution de l'état de santé du volontaire hospitalisé.

Si les médecins de BIOTRIAL avaient recherché l'information avant de poursuivre l'administration du produit aux autres personnes de la cohorte, ils auraient su que l'état de santé du sujet hospitalisé était resté préoccupant toute la nuit, qu'il ne s'était pas amélioré, mais qu'au contraire il s'était aggravé au petit matin. Son score de Glasgow, indicateur de l'état de conscience, est passé de 14 à 5h12 à 8 à 9h56. C'est une échelle allant de 3 (coma profond) à

15 (personne parfaitement consciente) et qui s'évalue sur les trois critères suivants : ouverture des yeux, réponse verbale et réponse motrice. (20)

L'IGAS estime que ces éléments étaient en faveur d'un fait nouveau de sécurité qui aurait dû avoir une incidence sur la conduite de l'essai et était de nature à faire suspendre toute nouvelle administration aux autres volontaires sains de l'essai.

Pour sa défense, la direction de BIOTRIAL répond qu'à l'heure de l'administration des dernières doses, ni l'étiologie du tableau clinique ni son imputabilité au produit de recherche n'étaient établies. Ici le principe de précaution n'a pas été appliqué car même si l'imputabilité du produit n'était pas déterminée, le médecin investigateur aurait dû prendre des mesures pour éviter d'exposer les autres volontaires à un risque potentiel.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une omission délibérée de la part de BIOTRIAL, cette inaction contribue un manquement au premier devoir de l'investigateur qui doit protéger les volontaires se prêtant à une recherche dont il a la charge.

L'IGAS a estimé que si la réglementation ne fait pas expressément mention du devoir de recherche d'information dans une situation comme celle-ci, elle est en revanche très claire sur l'obligation de protection qui incombe aux professionnels de santé : *Primum non nocere*.

- b. L'absence d'information suffisante donnée aux autres volontaires de la cohorte pour qu'ils soient en mesure de confirmer de manière suffisamment éclairée leur consentement expressément renouvelé

Le lundi 11 janvier 2016, les autres volontaires de la cohorte MAD n°5 (dose 50 mg) ont reçu le produit de recherche sans qu'aucune information relative à l'état de santé du premier volontaire de la cohorte hospitalisé ne leur ait été donnée.

Il s'agissait pourtant d'une nouvelle information significative expressément prévue dans la « Lettre d'information et formulaire de consentement des volontaires sains » de BIOTRIAL : « *Le produit à l'étude et les procédures présentent des risques encore inconnus à ce stade. Vous serez informé de toute nouvelle information significative qui pourrait affecter votre volonté de poursuivre l'étude.* »

Les volontaires présents n'ont donc pas été à même de pouvoir réviser leur consentement à continuer à participer à l'étude alors même qu'un fait significatif était survenu.

L'engagement de BIOTRIAL en matière d'information aux volontaires qu'il a recrutés et enrôlés dans cette recherche n'a donc pas été respecté. Il s'agit ici du non-respect du principe de transparence du laboratoire vis-à-vis des participants.

BIOTRIAL sur ce point n'a pas fait application correcte des dispositions :

- de l'article L.1122-1-1 du CSP qui prévoit que le consentement de la personne est libre et éclairé ;
- de l'article L.1122-1 du CSP qui prévoit un droit de retrait du consentement à tout moment ;
- de l'article L.1123-10 du CSP qui confirme, qu'en cas d'évènement indésirable et *a fortiori* d'évènement indésirable grave, le consentement des personnes participant à l'essai doit être à nouveau sollicité. La responsabilité de donner cette information claire et complète incombe évidemment à l'investigateur

c. Le non-respect du devoir d'information sans délai à l'autorité

BIOTRIAL n'a procédé à la déclaration formelle des effets indésirables graves que le jeudi 14 janvier, soit trois jours après la décision d'interrompre l'administration du produit aux volontaires du groupe MAD et de mettre fin en conséquence à l'essai.

D'après l'IGAS, la décision de BIOTRIAL reflète sa prise de conscience de la survenue d'un fait nouveau lié au produit susceptible de compromettre la sécurité des patients impliqués dans l'essai. En conséquence, il convenait de déclarer sans délai ce fait nouveau à l'ANSM.

BIOTRIAL n'a donc pas fait une application correcte de la réglementation en se référant au délai maximal de 7 jours visé en cas de déclaration d'évènement grave inattendu alors qu'il aurait dû être déclaré sans délai à l'ANSM.

Au vu de la gravité de l'évolution de l'état de santé du volontaire hospitalisé et de son lien possible avec le produit, l'IGAS a estimé qu'il existait un enjeu de sécurité global, pour les volontaires du groupe MAD, pour les autres volontaires SAD, FI et MAD ayant antérieurement participé à l'essai et pour d'autres personnes éventuellement incluses dans des protocoles portant sur une même classe de produits.

L'IGAS estime qu'il s'agit d'un manquement majeur dans la mesure où les délais pris pour déclarer ce fait nouveau à l'ANSM auraient pu avoir pour conséquence de retarder les mesures

requis pour assurer la sécurité des personnes impliquées dans cet essai ou d'autres essais utilisant la même classe de produit.

L'IGAS précise cependant, qu'il existait un « flou de la réglementation » sur les définitions d'EIG et de faits nouveaux. En effet les EIG sont définis dans l'article R 1123-39 CSP, comme « tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation (...) » et doivent effectivement être déclarés dans un délai de 7 jours maximum. Alors qu'un fait nouveau doit se déclarer sans délai à l'ANSM. L'accident survenu à Rennes était dès lors, aussi bien un EIG qu'un « fait nouveau ».

2- Conclusions du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST)

L'accident survenu lors de l'essai du BIA 10-2474 au centre Biotrial de Rennes a été décrit par le CSST comme ayant un caractère stupéfiant et inédit de par : «

- sa gravité : plusieurs volontaires de la même cohorte ayant dû être hospitalisés, l'un d'entre eux étant décédé dans les jours suivant son admission,
- le fait, qu'apparemment, les études de toxicologie, pourtant menées sur quatre espèces animales jusqu'à des doses très élevées, ne montraient pas de lésions ou de tableau de nature à prédire une toxicité neurologique particulière,
- le caractère très inhabituel de la présentation clinique et radiologique de l'atteinte cérébrale observée chez plusieurs volontaires de la cohorte MAD n°5, ne s'apparentant à rien de connu,
- le fait qu'aucun signe neurologique ou radiologique de ce type n'ait été retrouvé chez les autres volontaires (certains ayant absorbé jusqu'à 100 mg en dose unique ou 200 mg en dose cumulée sur 10 jours),
- enfin, le fait que cet accident soit survenu avec une molécule apparentée à d'autres composés (une dizaine) dont plusieurs ont vu leur développement abandonné du fait d'une efficacité insuffisante sans qu'aucune toxicité neurologique ou autre n'ait été observée. »(19)

L'hypothèse la plus probable d'après le CSST permettant d'expliquer les toxicités observées serait d'un effet seuil lié à la dose cumulée de BIA 10-2474. Cela intervient pour certaines molécules dont la dose n'est pas proportionnelle, non-linéaire, à l'effet observé. L'effet n'est observé qu'à partir d'une certaine dose cumulée ou d'une certaine exposition.

Le CSST estime donc que l'accident survenu chez plusieurs volontaires de l'essai mené par Biotrial est imputable à la molécule testée.

Un autre point discuté dans les deux rapports concerné le recrutement des patients dans l'étude.

C - Recrutements des patients

Les deux enquêtes ont émis un ensemble de remarques à propos des critères d'inclusion et d'exclusion des volontaires de l'étude dont Biotrial avait la responsabilité.

Tout d'abord, le CSST (19), indiquait que la dispersion des âges des volontaires recrutés, de 18 à 55 ans, était relativement élevée par rapport à ce que l'on observe généralement dans des études de phase 1. Les âges variaient, par exemple, de 27 à 49 ans pour les six sujets hospitalisés au CHU de Rennes. Quand on sait que le risque qu'un volontaire présente une maladie chronique non détectée augmente avec l'âge, le choix de Biotrial soulève des questions.

Un autre point, soulevé dans le rapport de IGAS (18) s'intéresse aux remarques du CPP concernant ces mêmes critères. L'une de ces remarques portant sur la combinaison des critères d'inclusion et d'exclusion relatifs à la consommation de substances psycho-actives.

Le CPP Ouest VI a, en effet, demandé à la société BIOTRIAL de remédier à une incohérence A savoir, inclure des sujets ayant une recherche négative de toxique d'une part (critère d'inclusion n° 6 : « test négatif pour l'alcool et la drogue lors de la phase de tests précédent l'admission et à l'admission »), et leur permettre une « certaine » consommation de cannabis d'autre part (critère d'exclusion n°6 : sujets ayant consommé dans les 6 derniers mois 2 cigarettes de marijuana en moyenne au moins 4 fois par semaine).

Dans sa réponse au CPP la société BIOTRIAL indiquait que le critère d'inclusion n° 6 prévalait sur le critère d'exclusion et a donc décidé de supprimer le critère d'exclusion n° 6.

L'IGAS a précisé que, suite à la suppression du critère d'exclusion n° 6 concernant la marijuana, « une dissymétrie » se présentait entre cette substance et l'alcool sur le plan des critères d'exclusion. En effet, la consommation abusive d'alcool et de marijuana, et plus généralement de toute drogue par le passé, devait conduire à l'exclusion du volontaire. Pour l'alcool, un critère additionnel d'exclusion concernait la consommation régulière significative mais que pour la marijuana, une éventuelle consommation régulière par le sujet n'était plus recherchée.

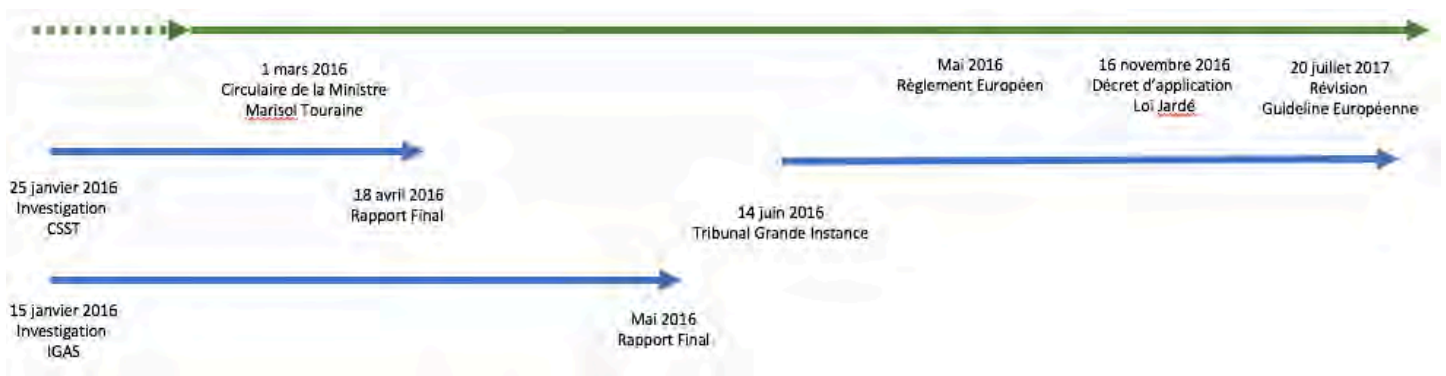
La mission a estimé que les critères d'inclusion et d'exclusion concernant les habitudes de consommation de substances psycho-actives manquaient de cohérence et de précision. Il aurait semblé judicieux de maintenir un critère d'exclusion spécifique des volontaires présentant des habitudes de consommation régulière de cannabis. En particulier lorsque l'on sait qu'une exposition préalable au cannabis peut être « à l'origine d'une susceptibilité accrue à certains effets mutagènes ou induire des modifications cellulaires de la barrière cérébro-méningées », ce que corrobore la littérature (21).

Dès lors, la préoccupation de minimiser, pour les volontaires participant à l'essai, les risques associés à l'administration du produit expérimental, aurait dû conduire à exclure rigoureusement de l'essai, par prudence, les consommateurs ou anciens consommateurs réguliers de cannabis et à conserver un critère d'exclusion spécifique comme pour l'alcool ou l'usage de tabac.

D'autres interrogations laissées sans réponse ont, par la suite, été soulevées comme par exemple le fait que l'étude devait intégrer plus d'une centaine de patients ce qui n'est pas la norme dans les études de phase I comme indiqué plus haut. (22)

Les pouvoirs publics ont par la suite réagi suite de la publication des deux enquêtes par le CSST et l'IGAS selon la chronologie suivante et sera détaillé ci-dessous.

Figure 6 : Chronologie des événements importants survenus à la suite de l'essai BIA-102474-101 :



CHAPITRE II – LES CONSEQUENCES DE L’AFFAIRE BIOTRIAL

Section I - IMPACT EN FRANCE

Dans leur rapport d’enquête, le CSST et l’IGAS ont émis un ensemble de recommandation s’adressant principalement aux pouvoirs publics dont la finalité était d’augmenter le niveau de sécurité lors des études cliniques de phase I et de permettre d’éviter l’apparition de nouveau drame. Les recommandations sont résumées ci-dessous :

A - Recommandations des rapports d’enquêtes menés respectivement par le CSST et l’IGAS

1- Les six recommandations du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST)

Le CSST a formulé six recommandations dans son rapport d’enquête décrites ci-dessous (19):

- « Le prérequis indispensable à tout développement clinique doit être des études complètes de pharmacologie préclinique avec comme objectif final le développement d’un médicament ayant une utilité sur le plan thérapeutique et de santé publique. Cette justification devant être étudiée de manière rigoureuse lors des demandes d’avis des comités de protection ou d’éthique et des autorisations préalables. »

En effet, dans le cas de l’affaire Biotrial, il s’est avéré, que la molécule à l’étude ne représentait qu’une « variation » de molécule précédemment étudiée qui n’avait montrée qu’une efficacité limitée.

De plus comme l’ont relevé les rapports d’enquêtes, seule deux pages de la Brochure investigateur (document regroupant l’ensemble des données acquises sur un molécule) sur les 63 sont consacrées à la démonstration d’une activité pharmacologique pour l’indication pressentie et ne permettent pas l’obtention d’une dose efficace.

- La deuxième recommandation porte sur les médicaments à tropisme « système nerveux central » et le besoin de mettre en place impérativement une évaluation neuropsychologique lors de la conduite de ce type de recherches. Ce point s’écartant du sujet principal de ce travail ne sera pas plus approfondi.

- Prévoir le réajustement des doses à évaluer chez les volontaires en fonction des données recueillies chez les volontaires exposés précédents. Prévoir l'ajustement des paramètres de pharmacocinétique, comme dans le protocole de Biotrial (n-2), mais avec les données du palier précédant (n-1). De même pour les données de pharmacodynamie.

Cette notion était déjà abordée dans les recommandations internationales mais ce point sera par la suite précisé lors de la révision de la « *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products* » (ce point sera détaillé plus loin).

Le CSST précise que « l'ajustement de la dose doit être en fonction des paramètres pharmacocinétiques mesurés. La variabilité et ses extrêmes, et non uniquement la moyenne de ces paramètres, devraient être pris en compte dans les calculs, ceci dans une optique de précaution de type « scénario du pire ».

- Le CSST demande une discussion internationale et pluridisciplinaire pour redéfinir les options méthodologiques permettant de concilier une durée d'étude acceptable et un niveau de sécurité optimisé. Par exemple, comme pour les études en dose unique, la séquence d'administration des doses pourrait être décalée en MAD de manière à ne pas exposer tous les sujets d'une cohorte au même moment.
- Pour l'escalade de doses, CSST demande d'éviter dans la mesure du possible les progressions de type géométrique (comme cela était le cas dans le protocole de Biotrial). Les stratégies d'escalade de doses en première administration à l'homme devraient faire intervenir des considérations fondées sur le bon sens clinique et pharmacologique.

Par exemple, dans le texte de l'agence européenne du médicament cité plus haut, on lit simplement à ce sujet : « Dose increase should proceed with caution taking into account identified risk factors from non-clinical studies ».

- Le CSST souhaitait également qu'un débat au niveau européen et international, soit mené au sujet de l'accès aux données des essais de première administration. Par exemple : qu'une comparaison des protocoles d'études antérieurement développés soit faite ou que l'accès aux données de toxicologie clinique soit possible pour permettre des analyses comparatives. Ceci constituerait un progrès en matière de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

2- Les 19 recommandations de l'IGAS

Certaines recommandations ne seront pas détaillées dans cette analyse, mon travail ne porte ici que sur l'analyse des conséquences de l'affaire en termes de réglementation. Cependant l'ensemble des 19 recommandations se trouvent en ANNEXES de ce rapport.

Certaines recommandations précisent celles données par le CSST, comme par exemple la recommandation N°5 et N°7 qui imposent au promoteur de fournir des informations complètes des données précliniques, notamment celles des études métaboliques conduites *in vitro*. La recommandation N°11, dans le même sens, prévoit de renforcer l'encadrement des essais de première intention chez l'homme notamment en matière de sujet sentinelle, d'administration séquentielle et de progression des doses.

D'autres recommandations invitent l'union européenne (UE) à engager des réflexions pour préciser certaines règles notamment les critères de sélection des volontaires (recommandation N°9) ou encore la redéfinition des produits expérimentaux à risque (recommandation N°8). Soulignons que la molécule à l'étude dans l'affaire Biotrial n'appartenait pas à la catégorie des produits expérimentaux à risque. Au niveau international il est préconisé de définir de façon claire les règles de levée d'insu, de suspension d'administration ou d'arrêt d'essai (recommandation N°15). Les recommandations demandent la réalisation d'une étude comparative des pratiques d'autorisation des pays membres de l'UE en matière d'étude de première intention chez l'homme (recommandation N°4).

Elles souhaitent par ailleurs pouvoir garantir une meilleure sécurité pour les volontaires se prêtant à la recherche (recommandation N°10 et N°14) et une meilleure transparence de l'avis des CPP sur les protocoles (recommandation N°13) mais aussi vis-à-vis de la mise à disposition de l'exhaustivité des données en cas d'impératif de santé publique (recommandation N°18 et N°19)

Par la suite, cela sera au tour de la ministre chargée de la santé en France de prendre la parole pour proposer des mesures concrètes pour améliorer le niveau de sécurité des essais cliniques de phase I mais également de la recherche clinique en général.

B - Mesures prises au décours de l'essai par la ministre chargée de la santé

Le 1er mars 2016, avant la finalisation des rapports d'enquêtes, Mme Marisol Touraine a adressé une circulaire²⁴ aux directeurs généraux des agences régionales de santé, leur demandant de rappeler à l'ensemble des promoteurs et titulaires d'autorisation de lieux de recherche leurs obligations en matière de prise de décisions immédiates et de respect des délais de notification des effets et événements indésirables au cours des essais cliniques.

La circulaire prévoyait que tout événement indésirable grave conduisant au décès ou à la mise en danger de la vie du participant devait être déclaré sans délai, contre sept jours auparavant.

S'agissant des essais sur volontaires sains, la ministre a demandé que tout effet indésirable grave conduisant au décès ou à une hospitalisation soit considéré comme un « fait nouveau », au sens du code de la santé publique, et doit conduire à la suspension immédiate de l'administration des traitements à tous les participants jusqu'à ce que soit garantie leur sécurité. Tout fait nouveau devant être déclaré sans délai à l'ANSM et aux CPP et le consentement éclairé et écrit des participants devant être renouvelé avant toute reprise de l'étude.

Cette disposition allant une nouvelle fois plus loin que la réglementation française et la réglementation européenne en vigueur.

Au moment des faits, la réglementation européenne ne faisait pas de différence entre les types d'essais cliniques, qu'il s'agisse des essais de phase 1, 2, 3 ou 4. La réglementation était en effet la même pour les essais sur volontaires sains, qui, hormis les prélèvements cliniques bien sûr, n'ont a priori aucune raison d'être hospitalisés en cours d'essai de façon imprévue, en cas d'événement indésirable grave.

C'est cette imperfection qu'a relevée Marisol Touraine et qui l'a conduite à demander la constitution d'un comité d'experts internationaux, en vue de renforcer la protection des volontaires sains. La loi Jardé qui a vu son décret d'application publié peu après, précisera les différentes catégories d'essais cliniques et leur niveau de risque associé.

²⁴ Circulaire DGS/PP1 no 2016-61 du 1er mars 2016 relative aux déclarations des faits nouveaux et des événements indésirables graves survenant au cours des essais cliniques [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-03/ste_20160003_0000_0076.pdf

Dans un communiqué de presse²⁵ du 23 mai 2016, après la publication des rapports finaux du CSST et de l'IGAS, Mme Marisol Touraine a annoncé son plan d'action en quatre axes et elle a également déclaré vouloir prendre en compte les 19 recommandations de l'IGAS.

Son plan était axé sur les quatre points suivants :

- BIOTRIAL devait fournir un plan d'action garantissant que les manquements majeurs observés ne pourraient pas se reproduire. Si BIOTRIAL ne transmettait pas son plan d'action d'ici 1 mois, son autorisation de lieu de recherche pour essai de phase 1 serait suspendue. La mise en œuvre de ce plan a été contrôlée par une inspection conjointe de l'IGAS, de l'ANSM et de l'ARS de Bretagne.
- Une expertise sanitaire indépendante des 90 dossiers cliniques des volontaires sains concernés par l'essai devait être réalisée.
- Les conditions d'autorisation des essais, notamment de première administration à l'homme devaient être renforcées avec un durcissement des conditions dans lesquelles l'ANSM évalue les essais précoces chez l'homme. Trois priorités étaient signalées :
 - L'ANSM devra transmettre, à la Direction générale de la santé un bilan mensuel de tous les effets indésirables graves inattendus notifiés dans ces essais de phase précoce, c'est à dire de phases 1 et 2.
 - Les travaux d'amélioration de la gestion informatisée de ces essais cliniques doivent être accélérés, notamment pour renforcer la traçabilité des événements indésirables pouvant survenir.
 - Une cellule dédiée aux essais précoces, notamment lorsqu'il s'agit de la première administration à l'homme, devrait être responsable de l'instruction, de l'évaluation finale et de la décision. La complexité de ces essais justifie une expertise pointue et un temps d'expertise dédié. Cette nouvelle organisation à l'ANSM devra en particulier garantir la possibilité d'un contact identifié et permanent à l'ANSM. La guideline européenne s'intéressait déjà à la constitution d'un comité spécialisé pour les essais précoces mais uniquement pour les médicaments considérés à risque, ce qui n'était pas le cas dans l'affaire Biotrial.

²⁵ Marisol T. Intervention de Marisol Touraine Ministre des Affaires sociales et de la Santé Conférence de presse – Accident d'essai clinique – rapport IGAS. In 2016. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/16_05_23_discours_conference_de_presse_biotrial_23_mai_2016.pdf

- Action auprès de la Commission européenne sur la gestion des crises et sur l'analyse des pratiques dans les différents pays de l'UE. La France poursuivra son action au niveau européen pour faire progresser la réglementation en matière de recherche sur le volontaire sain : la ministre a proposé notamment au HMA (Head of Medicine Agencies le comité européen des agences nationales du médicament) que soient mises en place des modalités harmonisées d'évaluation et de gestion d'un accident grave comme celui de Rennes. Ce point sera détaillé plus bas.

Enfin, d'autres investigations réalisées par le pôle de santé publique du parquet de Paris sont actuellement toujours en cours. Comme indiqué plus tôt, il s'agit d'une information judiciaire ouverte pour déterminer les responsabilités pénales des acteurs de cette affaire.

C - Loi dite loi « Jardé »

Bien que promulguée le 5 mars 2012, l'application de la loi Jardé est restée en suspens pendant plus de quatre ans (23). Loi Jardé du 5 mars 2012 sera finalement modifiée par l'ordonnance n°2016-800 ; son décret d'application sera publié le 16 novembre 2016²⁶. Elle a été notamment retardée du fait de l'adoption du règlement européen relatif aux essais sur le médicament. Ce règlement, adopté par le parlement et le conseil de l'UE le 16 avril 2014, en vigueur à partir de mai 2016, vient se substituer à la directive 2001/20/CE en s'appliquant en l'état, sans procédure de transcription en droit français.

La loi Jardé, dite de « simplification du cadre des essais cliniques », expose de nouveaux changements de la loi Huriet-Sérusclat de 1988 en proposant un cadre unique de « recherche impliquant la personne humaine » et donc ne s'applique plus uniquement à la recherche sur les médicaments. Concrètement, la notion de « l'atteinte au corps » contenue dans la loi Huriet-Sérusclat et celle de « l'intérêt thérapeutique de la recherche » mises en avant par la déclaration d'Helsinki ont été abandonnées au profit du risque encouru par la personne incluse dans une recherche interventionnelle ou non interventionnelle, cette dernière catégorie n'entrant pas dans le champ de la loi Huriet-Sérusclat.

²⁶ Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

Pour cela le texte définit trois catégories de recherches :

- Interventionnelles (type 1), qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;
- Interventionnelles à risques et contraintes minimales (type 2), dont la liste est fixée par arrêté ministériel ;
- Non interventionnelles (type 3), dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

Figure 7 : Comparaison des principaux points d'évolutions entre la loi Huriet-Sérusclat et la loi Jardé :

Les nouvelles catégories de recherches définies selon le niveau de risque encouru mises en place par la loi Jardé de 2012 (art L1121-1), et les avis et/ou autorisations à obtenir.

AVANT : LOI HURIET RÉVISÉE (2004)	APRÈS : LOI JARDÉ (2012)
Recherches biomédicales AVIS FAVORABLE CCP + AUTORISATION ANSM	Recherches interventionnelles non dénuées de risques AVIS FAVORABLE CCP + AUTORISATION ANSM
Recherches portant sur les soins courants AVIS FAVORABLE CCP	Recherches à risques minimales (liste publiée par arrêté) AVIS FAVORABLE CCP
Recherches non-interventionnelles HORS CHAMP DE LA LOI HURIET	Recherches non-interventionnelles AVIS FAVORABLE CCP

Chaque type de recherche devra avoir obtenue au préalable un avis du CPP (y compris donc les études non interventionnelles, ce qui n'était pas le cas auparavant).

Les essais de catégorie 2 - "Recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales" et les essais de catégorie 3 - "Recherche non interventionnelle" ne relèvent pas de la compétence de l'ANSM. Pour autant, le promoteur doit transmettre à l'ANSM l'avis final rendu par le CPP ainsi que le résumé de la recherche (article L1121-4 du CSP). Ceci dans l'objectif de centraliser la réalisation de l'ensemble des recherches menées sur le territoire français.

L'attribution des projets de recherche aux différents CPP se fait désormais par tirage au sort pour une répartition plus équitable des projets en tenant uniquement compte de la disponibilité. Cette mesure est organisée par le secrétariat de la Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine (CNRIPH) qui est installé auprès de la Direction Générale de la Santé.

Cette loi a également pour objectif de faciliter le recueil des approbations par les comités d'éthique, c'est pourquoi elle a mis en place une coordination nationale des CPP via une commission nationale (24).

Les missions de cette commission sont de coordonner, d'harmoniser et d'évaluer les pratiques des différents CPP. Avec notamment la proposition d'un modèle unique de dossier qui puisse être soumis partout selon les mêmes modalités.

Cette commission ne dispose toutefois pas d'un véritable pouvoir de direction. Elle propose plutôt des référentiels sur le fonctionnement des comités de protection des personnes, les réunit au moins une fois par an, synthétise leur rapport d'activité annuel, communique à l'ensemble des comités les avis défavorables (de l'ordre d'une cinquantaine par an sur plus de 3 500 demandes d'avis).

La commission nationale est en outre tenue d'interroger les comités sur tout texte modifiant leurs missions ou modes de fonctionnement ; elle doit veiller à l'évaluation de leur action et à la formation de leurs membres. La commission nationale gère également le tirage au sort, qui garantit depuis 2018, à chaque comité de protection des personnes un volume de dossiers et au sein de celui-ci une répartition par nature de dossiers (type de phase, discipline, catégorie d'essais).

L'industriel quant à lui n'aura plus de contact direct avec les CPP et aura pour unique interlocuteur l'ANSM, auprès de laquelle il déposera son dossier. Celle-ci effectuera le tirage au sort du CPP et transmettra cette information au secrétariat national.

Par volonté de transparence, conformément à la demande de la ministre à la suite des recommandations émises par le CSST et l'IGAS, l'ensemble des avis rendus par le CPP sur un protocole sera désormais à disposition des volontaires de l'essai.

Suite au drame survenu à Rennes, le ministère de la santé a publié des circulaires précisant les nouvelles modalités des déclarations des faits nouveaux et des effets indésirables graves. Ces circulaires dépassaient le cadre simple de rappel aux bonnes pratiques car comme vu précédemment elles indiquaient que toute hospitalisation ou décès d'un volontaire sain lors d'un essai de phase précoce, devraient être considérés comme des faits nouveaux et être

déclarés sans délai aux autorités (CPP, ANSM) avec suspension immédiate de l'essai en cours jusqu'à la démonstration de l'absence de danger pour les autres volontaires de l'essai.

Or une circulaire n'a pas force de loi et ces nouvelles définitions et procédures étaient en discordance avec le cadre juridique européen. Dans le cadre du décret d'application de la loi Jardé, la définition d'un événement indésirable grave n'a pas été modifiée mais peut maintenant être qualifiée d'inattendu « lorsque sa nature, sa sévérité, sa fréquence ou encore son évolution ne concordent pas avec les informations de références disponibles »²⁷.

De plus, la loi Jardé a modifié la définition de fait nouveau : « toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport bénéfice risque de la recherche ou du produit de la recherche, à des modifications dans l'utilisation du produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires ».

Ainsi, seuls les effets indésirables graves inattendus ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger devront être déclarés sans délai à l'ANSM, les autres EIG inattendus devront être déclarés dans un délai de 15 jours maximum à l'ANSM.

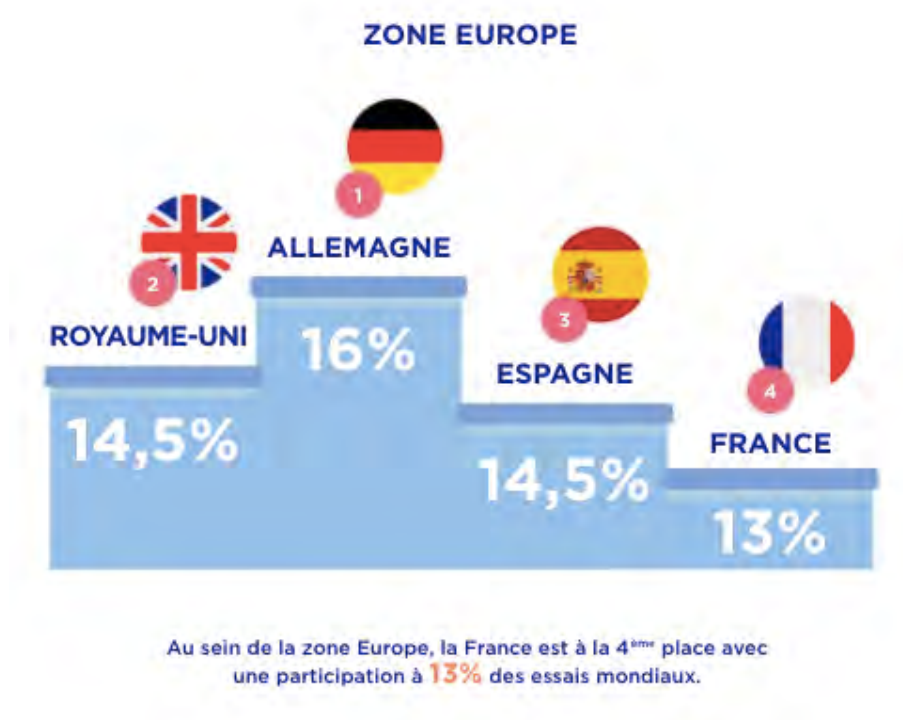
Il est à noter, toujours d'après le décret d'application de la loi Jardé, que dans le cas particulier d'un essai de phase 1, avec la participation de volontaires sains qui par définition ne présentent aucune affection, tout EIG est à considérer comme fait nouveau et donc à déclarer sans délai aux autorités et doit entraîner une suspension des administrations ou de l'utilisation du produit chez les volontaires en attendant l'adoption de mesure définitive.

Ces dernières mesures sont en décalage par rapport au nouveau règlement européen, notamment au niveau des essais de phase 1. Cela aura pour conséquence d'entraîner une diminution du nombre d'initiations d'essai clinique de phase 1 sur le territoire français (25), et une baisse d'attractivité de la France face aux autres pays européens.

²⁷ Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine.

D - Diminution de l'attractivité de la France en matière de recherche clinique

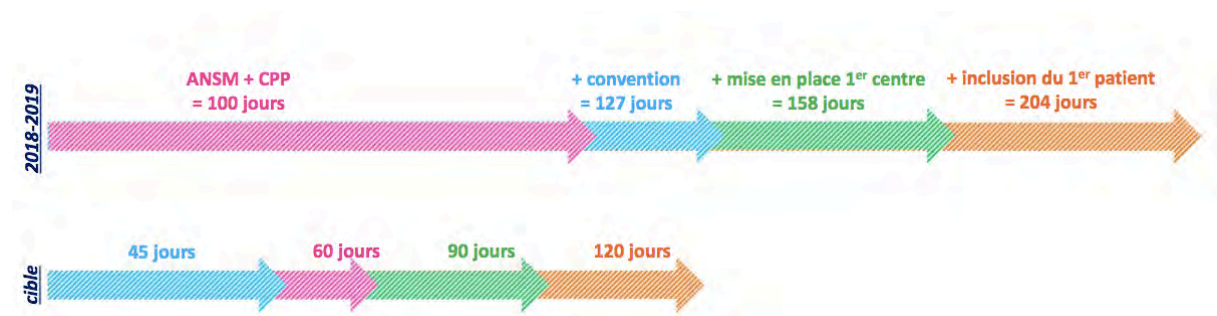
Selon le 10e baromètre du Leem (26) portant sur la période 2018-2019, la France perd en compétitivité par rapport aux états membres de l'UE. Depuis quelques années, le constat se répète à chaque présentation du baromètre du Leem sur les essais cliniques internationaux (phases I à IV) à promotion industrielle. Sur ces deux années, plus de 5 800 essais ont été initiés par l'industrie dans le monde, dont 57 % se sont déroulés en Amérique du Nord, 44 % en Europe et 35 % en Asie. Mais au premier semestre 2019, avec une participation à seulement 13 % des essais internationaux, la France ne se classe qu'au 4e rang européen derrière l'Allemagne (16 %), le Royaume-Uni et l'Espagne (14,5 %), et devant l'Italie.



Plus inquiétant encore selon Thomas Borel, directeur scientifique du Leem « durant cette période, 956 essais conduits dans un ou plusieurs des pays du top 3 européen n'ont pas eu lieu en France, dont la moitié sur des phases précoces, et en particulier quand ils étaient initiés par des biotech ». Les premières phases des études cliniques (I et I/II) sont considérées comme particulièrement stratégiques en termes d'attractivité, car les pays où elles sont menées sont généralement reconduits pour les phases plus tardives. Or en la matière la France ne se classe que 5e en Europe, derrière le Royaume-Uni, l'Allemagne, la Belgique et l'Espagne.

L'attractivité de la France pour la recherche clinique est un des enjeux-clés de l'accès des patients aux nouveaux traitements et elle est déterminante dans l'excellence des hôpitaux français et dans leur capacité d'innovation.

Pour regagner en compétitivité, le Leem formule dix propositions sur trois axes : attirer les phases précoces, accélérer le démarrage des essais et simplifier leur conduite. En effet, En tête des facteurs de compétitivité figurent les délais de lancement des essais, considérés encore bien trop longs en France avec une médiane de 204 jours. Les progrès réalisés par l'ANSM depuis ces dernières années (délai médian ramené à 41 jours en 2019) sont notés, mais des difficultés demeurent du côté des comités de protection des personnes (76 jours).



Section II - IMPACT EN EUROPE

Dans son communiqué de presse du 23 mai 2016, Mme la Ministre Marisol Touraine a évoqué les mesures que pourraient prendre la Commission Européenne.

La ministre a effectivement saisi le commissaire européen et ses homologues et proposé plusieurs actions :

- La mise en place d'un comité d'experts internationaux indépendant pour analyser les 90 dossiers cliniques des volontaires de Biotrial ;
- La constitution d'un groupe de travail sur les évolutions nécessaires des lignes directrices européennes en matière de recherche sur les volontaires sains ;
- L'harmonisation des modalités d'évaluation et de gestion d'un accident grave comme celui de Rennes au niveau européen auprès du HMA par le comité des agences nationales du médicament ;
- La mise en place d'une analyse comparative des pratiques d'autorisation des essais précoces dans les États membres européens.

Peu de temps après l'affaire Biotrial, un nouveau règlement européen est entré en application.

1- Règlement Européen n° 536 de 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE

Bien que le règlement ne soit pas une conséquence directe de l'affaire Biotrial, il est important de souligner qu'il s'inscrit dans la continuité de l'amélioration de la sécurité des participants en intégrant notamment une plus grande transparence vis-à-vis des données des essais cliniques qui seront en libre accès au public.

De plus, nous avons vu que certaines directives européennes n'étaient peut-être pas assez restrictives, laissant persister des variations entre les états membres et en ce sens la création d'un règlement s'imposait pour uniformiser les pratiques car ne nécessitant aucune transposition en droit national.

Le règlement européen n° 536/2014 sur les essais cliniques de médicaments à usage humain a été adopté le 16 avril 2014 et publié au mois de mai de la même année²⁸. Une phase pilote sur 18 mois mise en place par l'ANSM a ensuite démarré le 28 septembre 2015. Le 22 juin 2017,

²⁸ Règlement (UE) N°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.6.

un point d'information a été publié sur le site de l'ANSM²⁹, pour en faire le bilan à 18 mois. Dans ce cadre, l'ANSM et les CPP s'engageaient à évaluer les essais dans un délai maximum de 60 jours et à adresser au promoteur une notification unique intégrant la décision de l'ANSM et l'avis du CPP. Les avancées positives de la phase pilote identifiées dans les bilans à 6 et 12 mois continuent à être confirmées avec une adhésion collective des promoteurs, CPP et de l'ANSM. Une augmentation de la participation des promoteurs (académiques ou industriels) ainsi qu'un ajustement des processus organisationnels à la suite de l'entrée en vigueur de la loi Jardé. Il est à noter qu'ainsi la France a été le premier pays européen à lancer une phase pilote, dont le 3^{ème} bilan confirme la forte mobilisation collective pour renforcer l'attractivité de la France en matière de recherche clinique européenne.

Ce nouveau règlement européen abrogeant la directive 2001/20/CE est entré en application fin mai 2016 pour faciliter les essais se déroulant dans plusieurs États membres et améliorer leur transparence.

À partir du mois de mars 2020, le règlement a apporté des changements majeurs. Il réforme le régime d'autorisation des essais cliniques, l'ANSM et les comités de protection des personnes sont désormais solidairement responsables de la conformité des délais, plus resserrés, entre 60 et 110 jours selon les essais. Les essais cliniques à faible niveau d'intervention et la co-promotion font également partie de ses apports.

Ce règlement permettra d'harmoniser l'évaluation et le suivi des essais cliniques dans l'UE via la mise en place d'un système informatique dédié (« Clinical Trials Information System CTIS »)³⁰. Ce système sera le seul point d'entrée permettant la soumission des demandes de réalisation d'un essai clinique sur le territoire européen. Ces informations seront en libre accès au public par mesure de transparence.

Dès qu'un essai clinique compte au moins un site dans un des pays de l'UE, le processus se conforme au cadre de la législation européenne. Le règlement 536/2014 permet au promoteur de déposer un dossier unique de demande d'autorisation d'essai clinique sur le portail internet européen. Ce procédé consiste en une évaluation scientifique établie par l'EMA et une

²⁹ Phase pilote : application du Règlement UE N°536/2014 du Parlement européen - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-pilote-application-du-Reglement-UE-N-536-2014-du-Parlement-europeen/\(offset\)/10](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-pilote-application-du-Reglement-UE-N-536-2014-du-Parlement-europeen/(offset)/10)

³⁰ Clinical Trial Regulation [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation>

évaluation éthique à l'échelle nationale avec une décision unique et des délais fixes de réponse³¹ (27).

	Avant le règlement européen n° 536/2014 (articles L.1123-7 et L.1123-12 du code de la santé publique)	Après le règlement européen n° 536/2014 (mars 2020)
<i>ANSM</i>	Sécurité des personnes (patients et volontaires sains) Évaluation scientifique (qualité et sécurité des produits utilisés au cours de la recherche)	Partie I Partie scientifique Cette partie comporte tous les aspects méthodologiques à partir de l'entrée en vigueur d règlement européen.
<i>Comité de protection des personnes</i>	Protection des personnes Information et consentement/ Modalités de recrutement/ périodes d'exclusion/ indemnités Protocole Aspect méthodologique avec un versant éthique Moyens des investigateurs et lieux de recherche	Partie II Éthique Protection des personnes Information et consentement/ Modalités de recrutement/ périodes d'exclusion/ indemnités Moyens des investigateurs et lieux de recherche Dispositions financières

Source : ANSM/ Cour des comptes

2- Mise à jour des guidelines

Après l'accident de Londres ("The TeGenero"), plusieurs investigations avaient été menées et ont permis de réviser les recommandations de sécurité (14). Un groupe d'experts scientifiques réunis sur demande de la secrétaire d'État du Royaume Uni a rédigé un rapport³² qui a conclu que « les études précliniques de l'étude TeGenero n'ont pas permis de prédire une première dose chez l'homme de façon adaptée ». Basé sur les recommandations de ce rapport, l'EMA en 2007, a publié de nouvelles guidelines pour diminuer le risque lors des études de phase 1 (Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products).

Après l'affaire BIOTRIAL, l'EMA a rassemblé un groupe d'experts pour travailler sur ces problèmes précliniques et cliniques donnant lieu à la publication d'un « concept paper »³³ en

³¹ Phase pilote : application du Règlement UE N°536/2014 du Parlement européen - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-pilote-application-du-Reglement-UE-N-536-2014-du-Parlement-europeen/\(offset\)/10](https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-pilote-application-du-Reglement-UE-N-536-2014-du-Parlement-europeen/(offset)/10)

³² Duff EG on POCT. Expert Group on Phase One Clinical Trials: Final report [Internet]. 2006 [cité 27 août 2019]. Disponible sur: https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130105090249/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063117

³³ EMA. Concept paper on the revision of the 'Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products'. 21 juill 2016;4.

juillet 2016 à propos de la guideline s'intéressant aux essais de phase 1³⁴. L'EMA a noté que la guideline de 2007, la version en vigueur au moment du drame, se focalisait sur l'aspect non-clinique du développement du médicament et sur les essais en doses uniques croissantes. L'EMA a intégré l'augmentation des « integrated » trial designs qui combinent plusieurs sous-types d'études (analyse en doses uniques ou multiples croissantes, interactions alimentaires, des différents groupes d'âges « and early proof-of-concept end point ») dans les études de phase 1.(28)

Ce document ouvert aux commentaires jusqu'à la fin du mois de septembre 2016 et à l'origine de la version préliminaire de mise à jour le 10 novembre 2016³⁵, elle-même ouverte aux commentaires jusqu'à la fin du mois de février 2017³⁶. La première révision de la guideline, qui daté de 2007, a été publié le 20 juillet 2017.

³⁴ Concept Paper on the Revision of the « Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products » - EMEA/CHMP/SWP/28367/07

³⁵ EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP] ; « Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products »

³⁶ Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products. 2007;12.

CONCLUSION

À la suite de l'accident mortel dans la conduite d'un essai clinique survenu à Rennes en 2016, les pouvoirs publics ont renforcé le régime d'autorisation et de surveillance des essais cliniques par l'ANSM, pour mieux assurer la sécurité des volontaires.

Ils ont formalisé le circuit de signalement des événements indésirables survenus au cours d'essais cliniques, et confirmé et renforcé les missions de l'ANSM en matière d'autorisation, de surveillance et d'inspection des essais les plus à risques. L'agence peut ainsi à tout moment, interdire ou suspendre un essai en cas de non-respect de la loi ou du protocole, demander des informations complémentaires aux promoteurs à l'initiative des essais ou aux investigateurs qui les conduisent, ou encore prescrire des modifications du protocole de l'essai initial.

De plus, l'application de la nouvelle loi Jardé a permis de simplifier le cadre des essais cliniques avec notamment la catégorisation des différents types de recherches : type 1 interventionnelles à risque, type 2 interventionnelles à risques et contraintes minimales et type 3 non interventionnelles.

Au niveau européen, des changements ont aussi eu lieu à cette même période, avec la publication du règlement européen en remplacement des directives, avec l'objectif premier d'harmoniser le cadre la recherche biomédicale entre les pays membres de l'Union Européenne.

Le premier accident mortel survenu à Londres en 2006 dans le cadre d'une phase 1 avait mis en lumière les risques liés au manque de transparence des promoteurs et à la non-publication des résultats de la recherche chez l'homme. Ainsi, 30 % des recherches chez l'homme ne seraient pas publiées, pour des raisons tenant au secret industriel, ou encore à la volonté des promoteurs de préserver leur notoriété³⁷. Dans ce contexte, ce règlement constitue une avancée majeure quant au renforcement de la transparence sur le déroulement et les résultats des essais cliniques. Le règlement prévoit la création d'un registre public européen des essais, accessible librement aux chercheurs et, plus largement, au public, ainsi qu'un renforcement de la sécurité

³⁷ Mouiller P, Schillinger P, Rapin J-F, Neuville S. Compte rendu intégral de la séance du 3 mai 2016 au Sénat [Internet]. Senat. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/seances/s201605/s20160503/s20160503010.html>

de l'utilisation des molécules, grâce à la mise en place de la base de données européenne Eudravigilance qui permet de collecter l'ensemble des effets indésirables d'une molécule donnée (qu'elle soit en développement ou après commercialisation).

Comme nous l'avons vu, il subsiste des différences entre la réglementation française et européenne notamment pour les études de phase I. En effet les définitions des « effets indésirables graves » et de « fait nouveau » étant plus restrictive en France comparé aux définitions européennes (avec notamment des différences dans leur prise en charge et règles de déclaration aux autorités). Les essais cliniques représentant une activité de plus en plus internationale et très concurrentielle, on peut se demander si la position de la France ne continuera pas à reculer.

Si on considère uniquement les essais cliniques dont les industriels sont les promoteurs, le positionnement de la France, qui se situe à la 4ème place derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Espagne, et seulement très faiblement devant l'Italie, s'est dégradé ces dernières années (11,9 % des essais démarrés en 2017 en Europe contre 14,9 % en 2015)(26).

Or, la localisation des essais cliniques des médicaments innovants conditionne souvent celle de la recherche clinique et, finalement, des activités pharmaceutiques. L'enjeu est donc aussi stratégique³⁸. De plus l'attractivité de la France pour la recherche clinique est un des enjeux-clés de l'accès des patients aux nouveaux traitements et elle est déterminante dans l'excellence des hôpitaux français et dans leur capacité d'innovation.

En l'état, est-ce qu'avec cette nouvelle réglementation nationale et européenne nous pouvons dire avec certitude que nous pourrions éviter qu'un accident comme celui de Rennes ne se reproduise de nouveau ? Je pense que malheureusement personne ne peut y répondre.

Nous évoluons dans une société où il est perpétuellement demandé aux décideurs de ne pas faire d'erreurs, d'avancer vite, de sécuriser au maximum toutes leurs actions, mais nous savons que le risque zéro n'existe pas. L'objectif étant de tendre vers plus de sécurité sans pour autant limiter le développement de nouvelles thérapies et les avancés scientifiques dans l'intérêt des patients. Mais les évolutions scientifiques se multipliant, les évolutions réglementaires souffriront forcément d'un retard par rapport à celles-ci.

³⁸ Cour de comptes. L'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). 2019;145. <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/lagence-nationale-de-securite-des-medicaments-et-des-produits-de-sante-ansm>

C'est ce que nous rappelle tristement la dernière actualité en date, celle de la mort de deux enfants survenus lors d'un essai de thérapie génique en juillet 2020. Ces deux enfants ont reçu de fortes doses d'un vecteur de thérapie génique dans le cadre d'un essai de phase I pour la myopathie myotubulaire liée à l'X et sont décédés. Pour les médecins, « cette nouvelle est un rappel tragique de la difficulté de prédire les résultats des premières études sur l'homme », malgré des études précliniques que les auteurs jugeaient « très prometteuses ». (29)

La question qu'il faudrait se poser est, comment pouvons-nous nous assurer que nous disposons des meilleurs moyens pour pouvoir nous y adapter le plus rapidement possible ? Il s'agit de savoir comment concilier la course aux progrès scientifiques et médicaux et assurer la sécurité des patients, particulièrement celle des volontaires sains.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jaillon P. Le développement des médicaments « de la découverte à la commercialisation ». Moodle Université Pierre-et-Marie-Curie; 2016.
2. Dorato MA, Engelhardt JA. The no-observed-adverse-effect-level in drug safety evaluations: Use, issues, and definition(s). Regul Toxicol Pharmacol. 1 août 2005;42(3):265-74.
3. Durand G. Histoire de l'éthique médicale et infirmière: contexte socioculturel et scientifique. PUM; 2000.
4. Bayle F. Croix gammée contre Caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la deuxième guerre mondiale. Neustadt: Commission scientifique des crimes de guerre. Vol. p. 1493-1495. 1950.
5. Tessonneau M. Création d'un outil pour la gestion des essais cliniques au sein d'un centre de recherche clinique. Université Claude Bernard Lyon I Faculté de Pharmacie; 2016.
6. Caron V. Recherche biomédicale : les Comités de protection des personnes. Documents pour le Médecin du Travail. 2011. Report No.: 125:13-2.
7. Loi Huriet-Sérusclat, Recherche clinique [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.3c28.fr/loi-huriet-serusclat.php>
8. Rouger P. Nouvelle organisation de la transfusion sanguine en France. In Paris; 1999. p. 317-22.
9. Delval DC, Nadjarian V. Essais cliniques portant sur le médicament : Evolution de la réglementation européenne. ANSM 3e Jour D'info D'échanges Avec Assoc Patients. 12 mars 2015;
10. Amiel P. Disaster in Rennes : risk and due vigilance in clinical trials. Rev Droit Santé Rev Jurid Entrep Santé. mars 2016;(70):275-80.
11. Amiel P, Vialla F. La vérité perdue du "code de Nuremberg" : réception et déformations du "code de Nuremberg" en France. Rev Droit Sanit Soc. 2009;(4):673-87.
12. Annas GJ. American Bioethics after Nuremberg: Pragmatism, Politics, and Human Rights. Boston Univ Lect. 2005;28.
13. Suntharalingam G, Ward S, Brunner MD. Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. N Engl J Med. 2006;11.
14. Madolyn Bowman R. Will Death in French Drug Trial Lead to Tighter Phase 1 Rules? [Internet]. Alzforum. 2016 [cité 26 août 2019]. Disponible sur: <https://www.alzforum.org/news/community-news/will-death-french-drug-trial-lead-tighter-phase-1-rules>
15. Eisai C. Novel Anti-epileptic ZEBINIX® Approved in the European Union | News Release [Internet]. 2009 [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.eisai.com/news/news200914.html>
16. Nunes T, Rocha JF, Vaz-da-Silva M, Igreja B, Wright LC, Falcão A, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Etamicastat, a Novel Dopamine-β-Hydroxylase Inhibitor, in a Rising Multiple-Dose Study in Young Healthy Subjects. Drugs RD. nov 2010;10(4):225-42.
17. Biotrial. Official web site: Your partner in non-clinical research and clinical trials [Internet]. [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.biotrial.com/>

18. Inspection Générale des Affaires Sociales. Enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique. 2016 mai. Report No.: 2016-012R.
19. Comité Scientifique Spécialisé Temporaire. Rapport du CSST « Inhibiteurs de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) » sur les causes de l'accident survenu à Rennes lors d'un essai clinique de Phase 1 en janvier 2016. ANSM; 2016 avr p. 30.
20. Prasad K. The Glasgow coma scale: A critical appraisal of its clinimetric properties. *J Clin Epidemiol.* 1 juill 1996;49(7):755-63.
21. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med.* 5 juin 2014;370(23):2219-27.
22. Casassus B. France investigates drug trial disaster. *The Lancet.* janv 2016;387(10016):326.
23. Deplanque D, Sénéchal-Cohen S, Lemaire F, Bertoye P-H, Bureau S, Callies I, et al. Loi Jardé et règlement européen sur les essais de médicaments : harmonisation et mise en œuvre des nouvelles réglementations. *Therapies.* févr 2017;72(1):63-71.
24. Inspection Générale des Affaires Sociales. Rapport sur l'évolution des comités de protection des personnes évaluant les projets de recherches impliquant la personne humaine, après la loi « Jardé » du 5 mars 2012. janv 2014;236.
25. Funck-Brentano C, Ménard J. The BIAL/Biotrial case of death of a human volunteer in the first-in-human study of BIA 10-2474: Are we missing the fundamentals? *Presse Médicale.* sept 2016;45(9):719-22.
26. Essais cliniques : un enjeu stratégique pour la France - 10ème enquête du Leem [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/essais-cliniques-un-enjeu-strategique-pour-la-france-10eme-enquete-du-leem>
27. AIM, BEUC, ISDB, MiEF, NCC, TACD. Nouveau Règlement européen sur les essais cliniques : une avancée majeure en termes de transparence, à préserver. *Prescrire.* 23 sept 2014;5.
28. Mullard A. EMA rewrites Phase I guidelines in aftermath of FAAH tragedy. *Nat Rev Drug Discov.* sept 2016;15(9):595-595.
29. Liebert MA. Mort de deux enfants dans un essai de thérapie génique : deux experts réagissent [Internet]. *Génétique.* 2020 [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <https://www.genethique.org/mort-de-deux-enfants-dans-un-essai-de-therapie-genique-deux-experts-reagissent/>

ANNEXES

ANNEXE I - LES 19 RECOMMANDATIONS DE L'IGAS :

- 1°) Rappeler aux ARS et aux CPP les obligations qui leur incombent en matière de recueil des déclarations d'intérêt et de prévention des conflits d'intérêt potentiels lors de l'examen des projets de recherche biomédicale
- 2°) Mobiliser la communauté scientifique internationale pour définir et lancer les études nécessaires à la compréhension des événements survenus dans le cadre de l'essai BIA 10-2474
- 3°) Définir avec BIAL les modalités de sa participation à ces études
- 4°) Inviter l'Union européenne à mener une étude comparative des pratiques d'autorisation des pays membres en matière d'essais de 1^{re} administration humaine
- 5°) Imposer au promoteur de fournir à l'autorité administrative une information complète sur les études précliniques menées
- 6°) Favoriser au niveau européen et international le développement et la prise en compte des différents travaux et développements actuels en matière de modélisation - simulation - modulation
- 7°) Imposer au promoteur de fournir l'argumentaire sur le rationnel des études métaboliques conduits in vitro et leur caractère suffisant
- 8°) Rediscuter les critères pré-cliniques permettant de classer un produit expérimental selon son niveau de risque et préciser les études pré-cliniques permettant de les évaluer
- 9°) Engager une réflexion en vue de préciser les critères de sélection des volontaires sains
- 10°) Etablir des recommandations en vue d'améliorer la sélection et le suivi des volontaires engagés dans les essais de 1^{re} administration humaine
- 11°) Renforcer l'encadrement des essais FIH en phases SAD et MAD en matière de sujet sentinelle ; d'administration séquentielle ; d'intervalles entre cohortes ; de progression des doses)

- 12°) Veiller à assurer l'appui et l'accompagnement nécessaires des CPP pour concilier au mieux l'attribution aléatoire des protocoles avec les besoins d'expertise requis pour l'examen de certains protocoles
- 13°) Mettre à la disposition des volontaires qui le demandent l'ensemble des avis du CPP sur le protocole (y compris les demandes d'information et de modification)
- 14°) Engager une réflexion sur les critères de mise en place d'un comité de surveillance indépendant de l'essai et sur les conditions lui permettant d'intervenir efficacement
- 15°) Définir des orientations claires en matière de levée d'insu, de suspension d'administration et d'arrêt d'essai et les faire valider au plan international
- 16°) Assurer un partage d'expérience au sein de l'autorité sanitaire (ANSM, DGS, ARS) sur la gestion de ce type de crise
- 17°) Garantir l'accessibilité 24h sur 24 d'un n° de téléphone dédié à l'ANSM.
- 18°) Exiger de la part des laboratoires pharmaceutiques la mise à disposition des autorités sanitaires de l'exhaustivité des données en cas d'impératif de santé publique
- 19°) Faire adopter le principe d'assurer la diffusion des informations utiles à la communauté scientifique dans ce type de situations et d'en préciser les modalités, afin de favoriser l'élucidation des causes des événements indésirables graves survenus et de prévenir la répétition d'accidents dramatiques de ce type

FACTS AND CONSEQUENCES ANALYSIS OF THE FATAL ACCIDENT HAPPEN IN THE BIOTRIAL CLINICAL TRIAL

Abstract:

On January 13, 2016, a 49-year-old man participating in phase I clinical trial, carried out on behalf of the company BIAL by the contract research organization BIOTRIAL, died and 5 other volunteers were subsequently hospitalized at the Rennes university hospital. This is the first serious incident that occurred in France and the second one within the European territory. Despite the high level of security in clinical trials in France and particularly during the early phase, this supervision seems to be insufficient. Medical, legal, and ethical questions have been raised following this tragedy concerning French and European legislation, in particular on the safety of healthy patients. Improvement at the national level have been made, in particular regarding the adverse event reporting system and also with a strengthening of the French authority's authorization, monitoring, and inspection policy. At the European level, the new Regulation No. 536 in 2016 has made it possible to harmonize biomedical research practices between the European Union member states. The French legislative and regulatory framework must succeed in finding the right balance between strengthening the safety of healthy patients, without inhibiting the development of research and innovation access. We operate in a society where decision-makers are constantly asked to make zero mistakes, to move quickly, to make all their actions as secure as possible, but we all know that zero risk does not exist. The objective is to strive for more safety without limiting the development of new therapy and scientific advances.
