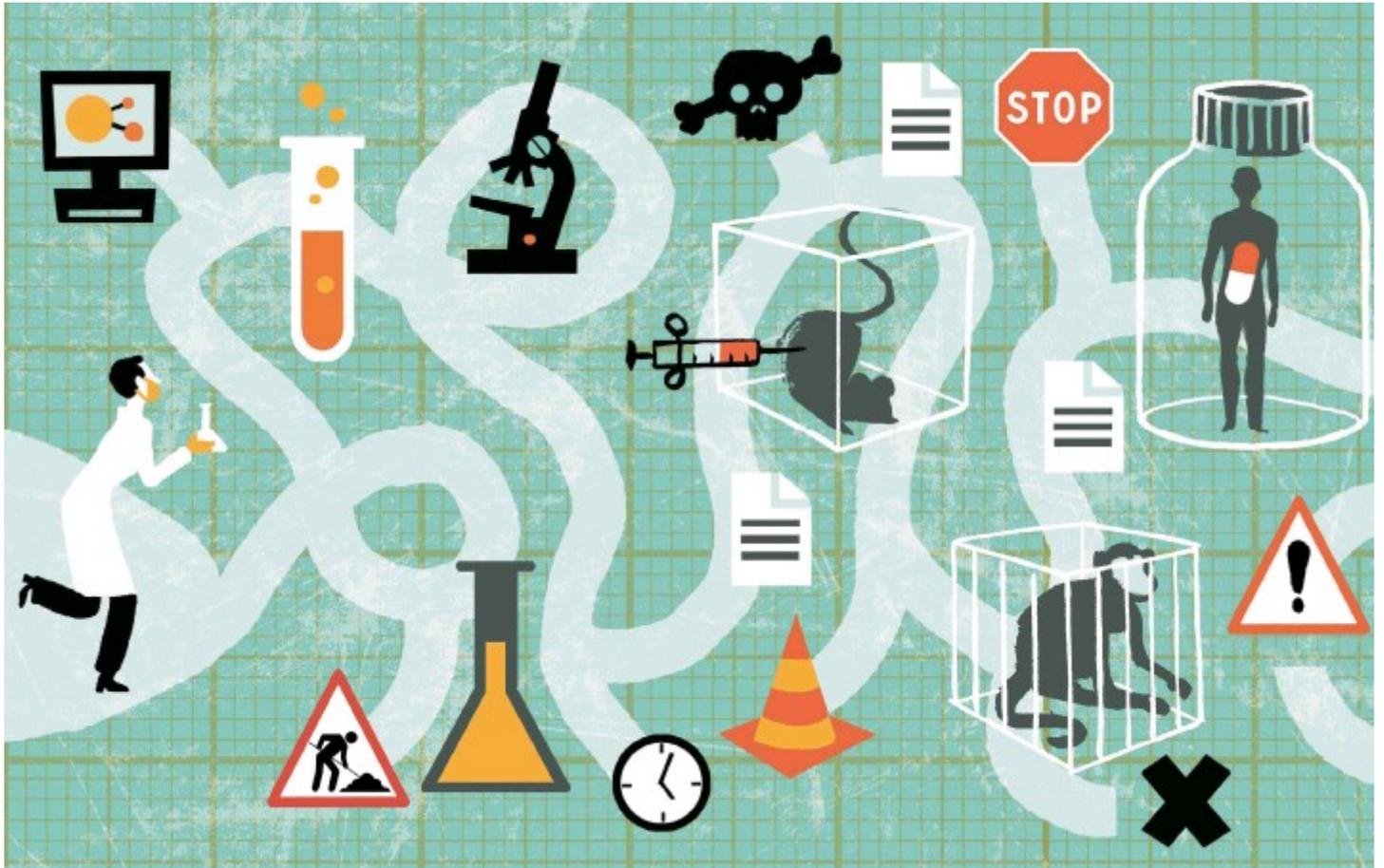


# Le long chemin vers des médicaments plus sûrs

Un an après la mort d'un volontaire à Rennes lors d'un essai clinique, la confiance des patients reste ébranlée. L'encadrement de ces tests a été renforcé, alors qu'à l'étranger la tendance est d'accélérer la mise sur le marché

Le Monde · 15 Feb 2017 · Paul benkimoun et sandrine cabut

Jamais les Français n'ont autant entendu parler d'essais cliniques. L'accident survenu en janvier 2016 à Rennes, qui a coûté la vie à un volontaire sain, continue de faire des vagues. Les décès successifs de malades en insuffisance cardiaque terminale chez lesquels un coeur artificiel Carmat avait été implanté ont aussi marqué les esprits. Déjà ébranlée par des affaires concernant la sécurité de médicaments mis sur le marché depuis des années (Mediator, pilules de 3e et 4e générations...), la confiance du public dans les produits de santé et leur régulation est mise à rude épreuve.



Pourtant, la survenue d'événements graves au cours de tests cliniques demeure exceptionnelle. Leur encadrement, déjà strict, ne cesse d'être renforcé, tant au niveau français, avec la loi Jardé adoptée en 2012 et dont les décrets d'application sont sortis fin 2016, qu'au niveau européen, avec un règlement voté en 2014 et devant s'appliquer à partir de 2018 dans tous les Etats membres.

Le 17 janvier 2016, lors d'une étude menée à Rennes par le centre d'essais cliniques Biotrial, pour le compte du laboratoire portugais Bial, un homme de 49 ans est décédé à la suite de lésions cérébrales. Quatre autres des six volontaires sains du même sous-groupe de l'essai ont souffert d'effets in-

désirables neurologiques sérieux. Il s'agissait d'une étude de phase I, c'est-à-dire la première administration à l'humain d'une nouvelle molécule, le BIA 10-2474. Sa toxicité cérébrale a été établie, mais son mécanisme exact n'est pas encore élucidé. Une instruction judiciaire est toujours en cours et un collègue d'experts a été désigné. Au fil des mois, tous les protagonistes, de Biotrial aux autorités sanitaires, ont été pointés du doigt.

Avec un recul d'un an, quelles sont les conséquences sur la participation aux essais cliniques et leur réglementation? Les évolutions de l'encadrement de la recherche clinique permettront-elles d'offrir une meilleure protection des personnes y participant? Indispensables pour évaluer des thérapeutiques (nouvelles molécules, dispositifs médicaux, procédure médicale ou chirurgicale), les études cliniques font l'objet d'un circuit et d'une réglementation complexes. Pour se dérouler en France, un essai doit recueillir l'avis favorable d'un Comité de protection des personnes participant à la recherche (CPP) et une autorisation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). « Les CPP sont des structures pluridisciplinaires chargées de s'assurer de l'information reçue par le patient et de sa bonne compréhension afin qu'il puisse donner un consentement libre et éclairé », précise David Simhon, avocat et président du CPP Cochin, à Paris. Avec l'entrée en vigueur du règlement européen en 2018, « les demandes d'essais cliniques feront l'objet d'une évaluation coordonnée entre l'ANSM et les CPP, et d'une décision unique avec l'avis du CPP pour la partie éthique, et pour celle concernant la sécurité des produits celui de l'ANSM. La réponse sera formulée par l'Agence dans un délai de 60 jours. L'examen de la méthodologie de l'essai, jusqu'ici confié au CPP, passera aux mains de l'ANSM », détaille Carole Le Saulnier, directrice des affaires juridiques et réglementaires à l'ANSM.

« La France est le premier pays où l'agence régulant les produits de santé a lancé une phase pilote afin d'anticiper l'application du règlement européen, se réjouit Dominique Martin, directeur général de l'ANSM. Dix-neuf CPP y ont participé, en appliquant simultanément la procédure habituelle et celle que prévoit pour 2018 le règlement européen. Ce processus est en cours d'extension à l'ensemble des 39 CPP. »

Ces dernières années, en France, le nombre d'essais cliniques se compte en centaines chaque année. « En moyenne, 900 portent sur des médicaments, 200 sur des dispositifs médicaux; 600 ne concernent pas un produit de santé mais par

exemple des pratiques médicales », précise M. Martin. Au total, plusieurs centaines de milliers d'individus y prennent part. Mais l'adhésion à ces recherches, déjà émuée ces dernières années, a pâti de l'accident mortel de Rennes. Christophe Demonfaucon, membre du Collectif interassociatif sur la santé (CISS) et représentant des usagers dans un CPP, confirme que l'épisode a pu jeter un froid, en tout cas parmi les volontaires sains susceptibles d'entrer dans un essai de phase I. « S'ils voient que le produit testé agit sur le cerveau, certains préfèrent éviter. » La situation est bien différente chez ces individus indemnes de maladie et chez des patients, souligne M. Demonfaucon : « Les premiers n'ont aucun bénéfice à attendre, sauf pécuniaire, et parfois pour aider la recherche. Pour les seconds, qui ne sont pas inclus dans les essais de phase I, participer à une étude peut être un espoir face à une éventuelle innovation thérapeutique dans leur maladie. »

« Depuis janvier 2016, il y a une baisse des volontaires ou de plus grandes difficultés à les recruter pour un essai sur un médicament, même si ce n'est pas pour une première administration chez l'homme, constate le professeur Dominique Deplanque, professeur de pharmacologie à l'université Lille-II et directeur du centre d'investigation clinique du CHRU de Lille. Il est plus facile d'enrôler des

volontaires quand la recherche n'implique pas une molécule, quand elle n'a pour objet que de développer des connaissances.» Les laboratoires sont eux aussi sur la réserve. « L'accident de Rennes a engendré une frilosité des industriels, notamment pour les essais de phase I, compte tenu des incertitudes sur le plan réglementaire, dit Thomas Borel, directeur des affaires scientifiques des Entreprises du médicament (LEEM). Pour certains gros promoteurs, ce sont les maisons mères qui sont réticentes.» Dominique Deplanque a constaté ce type de frein : « Une biotech voulait réaliser un essai de phase I afin d'étudier les interactions entre deux médicaments tous les deux déjà autorisés mais jamais associés. Le renforcement des exigences de l'ANSM a fait que le protocole a été retiré. Les promoteurs d'un autre essai de première administration chez l'homme ont finalement choisi d'aller à l'étranger. »

Le nombre d'essais de phase I autorisés par l'ANSM n'a pas chuté drastiquement (113 en 2016, 122 en 2015), mais la réglementation s'est effectivement durcie, dans l'objectif de protéger les participants. Les référentiels en matière d'essais

de première administration à l'homme sont en cours de réécriture à l'Agence européenne du médicament. En France, le ministère de la santé et l'ANSM ont donné des instructions plus strictes aux promoteurs d'essais et aux organismes les réalisant. Une circulaire impose notamment de disposer des données pharmacologiques relatives à une dose donnée pour pouvoir passer à l'étape suivante. Les « suspicions d'effet indésirable grave inattendu » (décès ou mise en danger de la vie du participant) imposaient déjà aux promoteurs d'essais cliniques un signalement « sans délai ». C'est à présent également une obligation en cas de « fait nouveau ». Est ainsi qualifié « tout événement entraînant le décès ou l'hospitalisation d'un volontaire sain en lien supposé avec l'essai ». Cela doit conduire à la suspension immédiate de l'administration des traitements à tous les participants.

#### Tirage au sort

L'indépendance entre l'évaluateur et l'évalué est indispensable à la qualité de l'examen d'un dossier d'autorisation d'un essai clinique et donc à la sécurité sanitaire. C'est dans cet esprit que le Sénat avait inscrit dans la loi Jardé la « désignation aléatoire » des CPP. Destinée à moderniser la loi Huriet de 1988, la loi Jardé avait été votée en 2012 et attendait ses décrets d'application qui n'ont été publiés qu'en novembre 2016. Désormais, toutes les recherches « impliquant la personne humaine » doivent être préalablement évaluées par un CPP, celui-ci étant tiré au sort. Pour le professeur François Lemaire, qui a porté la loi Jardé et a été chargé de mission sur sa mise en oeuvre auprès de la ministre de la santé, « le tirage au sort est une révolution. Auparavant, les promoteurs d'essais choisissaient leur comité, quitte à se mettre en liste d'attente ». « Cette procédure protège mieux l'indépendance de ces comités à l'égard des promoteurs », renchérit Dominique Martin.

« La question du tirage au sort des CPP était en discussion depuis 2004, mais l'affaire de Rennes a tout fait basculer, estime Philippe Rusch, qui préside le CPP de Saint-Etienne. Il va y avoir six mois de turbulence pour s'adapter à la nouvelle organisation, mais c'est une évolution souhaitable qui nous protège d'éventuelles suspicions. » Cette répartition aléatoire doit s'accompagner d'une distribution équitable des dossiers entre les 39 CPP présents sur le territoire français. « Le problème est celui de l'harmonisation des pratiques entre les CPP. Ils auront le même nombre de dossiers à traiter, mais il faut aussi une bonne répartition entre les dossiers lourds et ceux plus simples », estime le professeur Dominique Deplanque.

« En cancérologie et en hématologie, cette évolution du fonctionnement est un point de vigilance, insiste le professeur Norbert Ifrah, président de

l'Institut national du Cancer (INCa). Avec le développement croissant de thérapies ciblées, qu'on doit de plus en plus utiliser associées avec d'autres médicaments pour jouer sur l'efficacité et la tolérance, nous sommes amenés à réaliser des essais sur de petits effectifs. Ces nouveaux modèles thérapeutiques peuvent interroger des CPP qui n'ont pas l'habitude de tels dossiers. Un travail de pédagogie est nécessaire, qui pourra être soutenu par l'INCa. »

A augmenter les contraintes, la loi Jardé risque-t-elle de décourager les industriels de réaliser leurs études en France ? « L'argument nous était déjà

servi lors de l'adoption de la loi Huriet en 1988, parce qu'elle allait plus loin que chez nos voisins » , ironise un pharmacologue. Dominique Martin est optimiste : « L'Europe aura un portail unique pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques. La compétitivité des différents Etats sera jugée sur le respect des délais ou la capacité de conduire les essais dans un environnement de haute qualité. De ce point de vue, la France demeure attractive. » Mais durcir la réglementation ne suffira pas à restaurer la confiance du public. De plus en plus, les principaux intéressés veulent jouer un rôle actif dans la recherche clinique. Ce qu'ont bien compris les acteurs du secteur. « Des patients experts ont une valeur ajoutée sur la faisabilité d'un protocole d'étude, et l'amélioration des notices d'information aux patients. Ces documents, qui peuvent faire plus de 20 pages, sont trop complexes et souvent anxiogènes. Les simplifier pourrait faciliter l'inclusion de patients dans les essais, explique Denis Comet, président de l'AFCROs, qui regroupe plus de 70 prestataires de service en recherche clinique et épidé

miologique. Nous sommes en contact avec une cinquantaine d'associations de patients, volontaires pour ce travail de fond. »

L'organisation et la réglementation des essais cliniques sont un chantier permanent. En Europe comme aux Etats-Unis, la tendance est à accélérer les procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments présentant un fort potentiel d'innovation, mais avec un suivi plus strict après la mise sur le marché. « On documente davantage la phase post-AMM, avec les données de pharmacovigilance, celles d'études pharmaco-épidémiologiques et d'autres études cliniques réalisées en complément de celles disponibles pour l'AMM.

C'est le cas par exemple en cancérologie », précise Thomas Borel, du LEEM. Aux Etats-Unis, où une nouvelle législation a été adoptée à la fin de 2016, le débat prend encore plus d'acuité avec les nominations attendues, par Donald Trump, du secrétaire d'Etat chargé de la santé et du chef de l'agence du médicament, la Food and Drug Administration (FDA), qui semblent partisans d'alléger au maximum les contraintes. Pressenti à la FDA, Jim O'Neill plaide ainsi pour mettre sur le marché des médicaments dont l'efficacité n'est pas encore clairement démontrée dès lors que les études n'ont pas mis en évidence de toxicité.

Il existe toujours des discussions de fond sur la façon idéale de concevoir les essais de médicaments. Dans une correspondance au New England

Journal of Medicine, en réaction à l'article sur l'essai clinique de Rennes, l'Américain Irwin Nash (Yale) propose que seuls des individus atteints de la pathologie que l'on veut soigner puissent participer à des essais de phase I. « La compensation financière ou l'attrait pour l'altruisme sont des boules

vards pour des abus éthiques », écrit-il. Deux bioéthiciens canadiens plaident de leur côté (dans la revue Nature du 2 février) pour que les perspectives thérapeutiques d'une molécule soient mieux pesées et prises en compte avant de se lancer dans un essai chez l'homme. Une prudence qui, pour

certains, aurait peut-être pu éviter la catastrophe de l'essai de Rennes, avec un produit dont les indications paraissaient très floues.

À AUGMENTER LES CONTRAINTES, LA LOI JARDÉ RISQUERAIT-ELLE DE DÉCOURAGER LES INDUSTRIELS DE RÉALISER LEURS ÉTUDES EN FRANCE ?