

Extrait du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Méditerranée II

<http://www.cpp-sudmed2.fr/L-accident-de-Londres-13-03-06>

L'accident de Londres, 13/03/06

- Informations générales -

Date de mise en ligne : mercredi 19 avril 2006

Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Méditerranée II

Un accident très grave est survenu le 13 mars 2006 lors d'une recherche biomédicale en Grande-Bretagne.

Il s'agissait d'un essai de phase I, c'est-à-dire de la première utilisation chez l'être humain d'un nouveau médicament, le Supermab®.

Ce médicament est un anticorps monoclonal anti-CD28 issu du génie génétique : il est produit par des cellules animales qui ont reçu des gènes humains (anticorps dit "*humanisé*"). Sa mise au point est assurée depuis novembre 2003 [dans le cadre d'un partenariat](#) entre deux firmes allemandes, [Boehringer Ingelheim](#), qui fabrique le médicament, et [TeGenero](#) qui a en charge son développement.

Chez l'animal, le Supermab® s'est révélé être un puissant immunosuppresseur. Sur la base de ces études précliniques et de son intérêt potentiel pour traiter certaines leucémies chez l'homme, ce médicament a reçu le 1er juillet 2005 [le statut de médicament orphelin attribué par l'Agence du Médicament Européenne \(EMA - European Medicines Agency\)](#).

Un protocole de recherche pour la première utilisation chez l'homme a été élaboré. Sa conception n'est pas encore connue avec précision ; l'information, d'abord donnée par la presse générale (cf. l'article [Un essai de médicament tourne au drame](#) de J.M. Bader dans Le Figaro du 15 mars 2006), n'a fait l'objet que de peu d'articles dans la presse médicale (voir plus bas). Le premier article paru dans la presse médicale a été un éditorial dans le [Lancet du 25 mars 2006](#). Ce journal professionnel de grande renommée a constaté qu'il lui a été refusé de prendre connaissance du protocole, qui est "*commercially sensitive*", et déploré ce manque de transparence qui nuit à la confiance du public dans les essais thérapeutiques et leur encadrement.

La recherche a été conduite et mise en oeuvre par une société de service spécialisée dans la mise au point des nouveaux médicaments, [Parexel](#) dans des locaux privés installés au sein d'un hôpital public londonien, [le Northwick Park Hospital](#).

Elle a été approuvée par l'autorité compétente britannique, le [MHRA - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency](#), et par le comité d'éthique de Brent.

Elle a porté sur 8 sujets volontaires sains et rémunérés 2000 livres. Deux d'entre eux ont reçu un placebo ; les 6 autres, qui ont reçu le médicament, ont rapidement présenté une défaillance multiviscérale requérant leur admission dans l'unité de soins intensifs du Northwick Park Hospital ; quatre d'entre eux ont été jugés "*dans un état grave*" et deux dans un "*état critique*".

Au 5 avril 2006, soit 3 semaines après l'accident :

- 5 participants avaient pu quitter l'hôpital et le sixième, toujours hospitalisé, était sorti du service de réanimation.
- les inspections du centre de recherche de Parexel ont montré que la mise en oeuvre de la recherche avait été conforme au protocole approuvé par le MHRA,
- les inspections du centre de fabrication n'ont décelé aucune défaillance.

Le 16 avril 2006, [la BBC](#) a indiqué que l'un des volontaires, âgé de 20 ans, était toujours hospitalisé et qu'il souffrait d'une gangrène des extrémités (mains et pieds).

Le 19 avril 2006, [la BBC](#) a fait état de négociations de compensation à l'amiable des préjudices, à condition pour les victimes de renoncer à une procédure pour faute.

Le 4 mai 2006, dans un [article du New England Journal of Medicine, Wood, et Darbyshire](#) plaident pour la publication et l'accès libre aux données de sécurité des nouveaux médicaments en tout début de développement chez l'homme de façon à éviter la répétition d'essais de phase I à haut risque pour cause de secret industriel. Ceci est d'autant plus important où une tendance à la délocalisation des recherches cliniques à haut risque vers des pays moins organisés et exigeants en matière de protection des personnes se dessine.

Sources d'informations

Les institutions

- [Northwick Park Hospital](#) : communiqués.
- **MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency** (autorité compétente au Royaume Uni)
 - [Latest findings on clinical trial suspension](#). Communiqué de presse, 5 avril 2006.
 - [Le protocole de recherche TGN1412](#)
 - [Brochure de l'investigateur](#).
 - [Le rapport provisoire du MHRA](#) - 5 avril 2006
 - [Final report on TGN1412 clinical trial - MHRA](#) - 25 mai 2006
- [Parexel](#) : communiqués.
 - le [brevet européen](#) du médicament, le Supermab.
 - et pour information, [la page d'appel pour le recrutement de volontaires](#).
- [Boehringer Ingelheim](#) : communiqué du 20 mars 2006.

- [TeGenero : communiqués.](#)

La presse généraliste

- [Un essai de médicament tourne au drame](#) , par J.M. Bader dans Le Figaro du 15 mars 2006.
- [Le mystère des cobayes humains inquiète outre-Manche](#), par Armelle THORAVALL, Libération du mercredi 22 mars 2006.
- [Drug trial man 'may lose fingers'](#), BBC News, Sunday, 16 April 2006, 17:01 GMT 18:01 UK.
- [Drug trial victims offered £5,000](#), BBC News, Wednesday, 19 April 2006, 11:33 GMT 12:33 UK.
- Dans Le Monde, le 31 mai 2006, deux papiers en rapport avec les recherches cliniques de phase 1 conduites en France :
 - [La cage dorée des cobayes](#), reportage sur un centre de recherche de phase 1.
 - [En France : sur 10 000 volontaires, trois effets secondaires sérieux](#), point de vue de l'association des sociétés de service réalisant ce type de recherche.

La presse médicale

- [SuperMAB on trial](#),
Lancet. Volume 367, Issue 9515 , 25 March 2006, Page 960.
- [Violent Reaction to Monoclonal Antibody Therapy Remains a Mystery](#),
Eliot Marshall,
Science 24 March 2006, 311(5768) : 1688 - 9
- [Critically ill men in drug trial continue to improve](#),
Susan Mayor,
BMJ 2006 ;332:746 (1 April).
- [Can super-antibody drugs be tamed ?](#),
Michael Hopkin,
Nature, *published online* : 12 April 2006 ; | doi:10.1038/440855a
- [Urgent changes needed for authorisation of phase I trials](#),
Lancet. Volume 367, Issue 9518 , 15 April 2006, Page 1214.
- [Injury to Research Volunteers - The Clinical-Research Nightmare](#),
A.J.J. Wood, J. Darbyshire. NEJM, Volume 354:1869-1871, May 4, 2006, Number 18
- [Compensation for Injured Research Subjects](#),
R. Steinbrook. NEJM, Volume 354:1871-1873 May 4, 2006, Number 18.

Commentaires du [CPP](#) Marseille 2

Lors de sa séance du 7 avril 2006, le Comité a analysé cet accident ; il vous propose ici ses réflexions.

Cet accident illustre de façon dramatique le risque inhérent à tout essai thérapeutique, et le risque tout particulier qui accompagne toute première utilisation d'un nouveau produit à visée thérapeutique chez l'homme. Dans cet accident, les faits suivants méritent réflexion :

1. le produit testé était particulièrement à haut risque, pour plusieurs raisons car étant origine biologique, issu du génie génétique et ayant pour cible d'action une cytokine impliquée dans le système immunitaire. L'immense complexité du système immunitaire et de ses équilibres, et les variabilités inter-espèces doivent conduire à la plus grande prudence lors de l'utilisation chez l'homme de nouveaux médicaments déplaçant ces équilibres, et ce à tous les stades de leur développement.

2. le produit a d'abord été testé chez des volontaires sains : s'agissant d'un médicament potentiellement utile dans des maladies très graves (certaines leucémies, sclérose en plaques), il est surprenant que la première utilisation chez l'homme n'ait pas été réalisée comme cela est classique, chez des patients atteints de ces affections et pour lesquels les traitements classiques avaient échoué ; ainsi, les sujets qui sont exposés au risque tout particulier inhérent à une première utilisation chez l'homme sont ceux qui ont aussi le plus à y gagner. Ce principe est absolu et intangible pour le [CPP](#) Marseille 2, qui n'aurait certainement pas approuvé le protocole de recherche qui a été mis en oeuvre dans ce cas.

3. le produit a été testé simultanément chez plusieurs sujets : une règle éthique de base dans toute recherche biomédicale est d'inclure le nombre de participants nécessaire et minimum pour répondre à la question posée. Il s'agit d'un principe d'économie de moyens, pour exposer le moins possible de sujets aux risques éventuels. Dans le cas particulier d'une première utilisation chez l'homme d'un nouveau produit à très haut risque potentiel, il est surprenant que le protocole ait prévu d'exposer simultanément 6 personnes. Sur ce point aussi, le [CPP](#) Marseille 2 n'aurait certainement pas approuvé le protocole de recherche qui a été mis en oeuvre.

4. la dimension européenne des recherches biomédicales : [la Communauté Européenne s'efforce depuis plusieurs années d'harmoniser les législations](#) encadrant la recherche clinique entre les différents pays membres. Des différences demeurent cependant, qui rendent plus attractifs certains lieux de recherche ; ainsi, le promoteur [TeGenero a déclaré](#) : " *A great amount of testing on new medicines is conducted in the UK and the proposed trial was approved by the MHRA and the local ethics committee.*" L'une de ces raisons est vraisemblablement le fait qu'au Royaume-Uni, les délais de réponse de l'Autorité Compétente (MHRA) et du Comité d'éthique sont particulièrement courts pour les protocoles de recherche de phase I (10 jours). Le [CPP](#) Marseille 2 estime qu'il est indispensable pour un Comité de disposer d'un délai d'analyse et de réflexion suffisant pour donner un avis de qualité sur toute recherche, et singulièrement pour les plus risquées ! La compétition internationale ne peut se faire au détriment de la sécurité des personnes au sein de la Communauté Européenne.

5. la dualité du protocole de recherche : le promoteur [TeGenero a déclaré](#) : " *We had applied to conduct testing in the UK and in Germany. A great amount of testing on new medicines is conducted in the UK …The trial in Germany, which used the same protocol and had also been approved, had not yet started and has been abandoned.*" Cette dualité est très surprenante car un protocole de phase I est classiquement unique ; une fois qu'il a été mis en oeuvre, il conclut soit à une tolérance acceptable du nouveau médicament et ouvre alors la voie à des protocoles visant à étudier son efficacité dans diverses situations pathologiques (phases II), soit à une tolérance inacceptable et son développement est alors arrêté. En aucun cas il n'est de bonne pratique en recherche biomédicale de conduire simultanément deux recherches identiques de phase I !

Ceci attire l'attention sur ce qui pourrait être une déficience du système européen d'enregistrement des recherches

biomédicales ([EudraCT](#)) qui semble dans le cas présent ne pas avoir permis de relever cette double soumission en parallèle en Allemagne et au Royaume-Uni.

Ceci souligne aussi qu'il est souhaitable pour un Comité de recevoir du promoteur la liste de toutes les recherches concernant le médicament à l'étude, passées ou engagées dont il a assuré ou assure la promotion.

En conclusion, le [CPP](#) Marseille 2 souligne que cette actualité dramatique démontre le rôle majeur qui est dévolu aux comités d'éthique dans la protection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale, notamment par l'appréciation du bien fondé de la recherche, de la qualité méthodologique du protocole, et du rapport entre les bénéfices escomptés et les risques encourus. Leur indépendance et la qualité de leur travail sont des garants essentiels de la qualité des recherches et de la confiance que peut leur accorder la société.

En France, l'[ANSM](#) a réagi en publiant le 25 juillet 2006 un texte de recommandations :

[**Essais cliniques de première administration à l'Homme, en dose unique d'un médicament expérimental \(nouvelle substance active\) : Choix de la première dose, de la progression de dose et protocole d'administration aux volontaires.**](#)