



**HAL**  
open science

## **Drame de Rennes : risque et vigilance dans les essais cliniques**

Philippe Amiel

► **To cite this version:**

Philippe Amiel. Drame de Rennes : risque et vigilance dans les essais cliniques. *Revue droit & santé : la revue juridique des entreprises de santé*, 2016, 70, pp.275-280. <hal-01294789>

**HAL Id: hal-01294789**

**<https://hal.science/hal-01294789v1>**

Submitted on 29 Mar 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

## **Drame de Rennes : risque et vigilance dans les essais cliniques**

*Disaster in Rennes : risk and due vigilance in clinical trials*

Philippe AMIEL, Docteur en droit, Inserm/Paris Diderot UMR 1123 « Épidémiologie clinique, évaluation économique appliquée aux populations vulnérables »

**Mots-clés : essai clinique ; accident ; protection des personnes ; IGAS**

**Keywords :clinical trial ; accident ;humansubject protection ; IGAS**

Le drame de Rennes — un volontaire sain qui décède dans le cours d'un essai clinique de première administration chez l'être humain d'une molécule en développement (<[http://www.lemonde.fr/societe/article/2016/01/15/essai-therapeutique-a-rennes-un-volontaire-en-etat-de-mort-cerebrale\\_4848001\\_3224.html](http://www.lemonde.fr/societe/article/2016/01/15/essai-therapeutique-a-rennes-un-volontaire-en-etat-de-mort-cerebrale_4848001_3224.html)>.) — nous rappelle que la participation aux essais biomédicaux n'est pas une situation anodine. On sait peu de choses des causes exactes du décès, et pas plus de l'intoxication qu'ont subis cinq autres sujets du même groupe ayant reçu la même dose du produit à l'étude. On doit taire, dans ces circonstances, les spéculations sur les responsabilités et attendre le résultat des enquêtes — administratives et judiciaires — qui ont été diligentées et qui permettront, espère-t-on, de savoir les causes exactes de cet accident exceptionnel.

Mais on peut, à cette occasion, se souvenir que les drames sanitaires et les *horror stories* de l'expérimentation sur l'être humain ont été le moteur de l'évolution réglementaire sur les essais. Et que la réglementation des essais de première administration chez l'homme, qui sera sans doute précisée en réponse à l'accident, n'a d'efficacité que conjuguée à une extrême vigilance des expérimentateurs.

### **I - La réponse réglementaire aux drames sanitaires du médicament**

La ministre de la santé a indiqué le 4 février 2016, lors d'un point de presse, qu'elle s'apprêtait, comme le suggère le pré-rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) sur l'accident de Rennes, à « proposer à la Commission européenne la mise en place urgente d'un comité d'experts internationaux pour renforcer la protection des volontaires sains dans les essais cliniques » (Marisol TOURAINE, conférence de presse, 4 février 2016). L'accident joue ici son rôle d'événement sentinelle appelant la mise au point de mesures correctrices 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'expériences soient correctement traités — pour protéger leur santé et leur liberté.

#### **A - L'exigence que les médicaments soient testés sur l'être humain**

En 1954, en France, une épidémie d'atteintes neurologiques graves conduisant au décès ou à des séquelles importantes est reliée à l'utilisation d'une pommade contre la furonculose et

l'acné, le *Stalidon*, produit mal formulé, fabriqué dans des conditions épouvantables et jamais testé avant distribution. Il y a 102 morts et l'émotion dans l'opinion publique est suffisamment forte pour qu'une réponse législative soit 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 *Stalidon*, durcit les conditions d'obtention du « visa » définies par le décret-loi de 1941 sur la pharmacie (sur le *Stalidon* : Sophie CHAUX, *L'invention pharmaceutique: la pharmacie française entre l'Etat et la société au XXe siècle*, Sanofi-Synthelabo, 1999, p. 464 et s. ; Christian BONAHE, « L'affaire du *Stalidon* : et ses conséquences réglementaires, 1954-1959. "Sécurité sanitaire" et innovation thérapeutique en France il y a 50 ans », *Revue du praticien* 2007;57(13):1501-1505). Le drame du *Stalidon* est comme la répétition générale d'un drame d'ampleur internationale qui va conduire au bouleversement normatif du domaine : l'affaire de la thalidomide.

Mis sur le marché en 1957 par Grünenthal, le *Contergan* est largement distribué — un million de doses en 1960 en Allemagne — comme sédatif léger et remède contre les nausées matinales de la femme enceinte (sur la thalidomide : Daniel CARPENTER, *Reputation and Power : Organizational Image and Pharmaceutical Regulation at the FDA*, 1re éd., Princeton, Princeton University Press, 2010 ; également : London Sunday Times et Elaine POTTER, *Suffer the Children: The Story of Thalidomide*, New York, Viking Press, 1979). 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 distribué également en Grande-Bretagne, en Australie, en Italie et au Japon. La France est épargnée faute d'accords commerciaux de distribution. 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.

Aux États-Unis, le laboratoire Merrell a fait, en juin 1960, une demande de mise sur le marché à la *Federal Drug Administration* (FDA). Le médecin de la FDA chargé du dossier juge le dossier d'études précliniques insatisfaisant, demande au laboratoire des preuves supplémentaires d'innocuité et tient sa position, malgré toutes sortes de pressions, jusqu'à ce que le scandale éclate en Europe, fin 1961, et que Merrell retire discrètement, en mai 1962, à la fois sa demande et les échantillons gratuits qui avaient été distribués aux médecins (en toute légalité, à l'époque) pendant l'instruction du dossier administratif. Les 20 000 doses qui pénétrèrent aux États-Unis, une partie retirée par le laboratoire, ne provoquèrent ainsi que 17 naissances malformées. Mais tout le monde a senti passer le vent du boulet et 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 de test (<http://prescriptiondrugs.procon.org/sourcefiles/1962Amendments.pdf>). Ce qui renforce le mouvement qui, en Europe, donne lieu à la première directive sur l'autorisation de mise sur le marché (la directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, fixe le contenu du dossier d'AMM qui prévoit la présentation de « résultats d'essais cliniques », c'est-à-dire d'essais sur l'être humain).

L'onde choc du drame de la thalidomide, qui met la question des essais sur l'homme en pleine lumière, provoque également une reprise en main de la thématique par le monde médical sous la forme, en 1964, de la déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale qui réaffirme les règles de protection des sujets d'expérience (Déclaration d'Helsinki. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains (1964-2013). Versions successives : <http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/032-HelsinkiVersions1964-2008.pdf>). L'exigence que les médicaments soient testés pour protéger la santé publique a fait prendre conscience que les sujets d'expériences devaient être protégés plus efficacement — et par des normes incontestables.

Et c'est encore un scandale, celui de la cohorte de Tuskegee, qui va, en 1972, sonner véritablement le réveil normatif sur la protection des sujets.

## **B - L'exigence que les sujets d'expérience soient protégés**

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 (jugement reproduit dans *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunal under Control Council Law No. 10*, II, Washington DC, U.S. G.P.O, 1949, p. 171 et s.) marque le début d'un mouvement normatif par lequel — lentement, mais inexorablement —, pour garantir la sécurité et la liberté des sujets d'expérience, le droit international se substitue aux engagements déontologiques universels (le serment d'Hippocrate) : l'article 7 du Pacte international relatif aux droits civils et politiques (ONU, 1966) ajoute ainsi à l'interdiction « de la torture et des traitements inhumains et dégradants » (l'expression se trouvait déjà dans l'article 3 de la Convention européenne des droits de l'homme de 1953) l'interdiction « de soumettre une personne sans son libre consentement à une expérience médicale » (Philippe AMIEL, *Des cobayes et des hommes. Expérimentation sur l'être humain et justice*, Paris, Belles lettres, 2011, p. 99-101).

Le procès de Nuremberg en lui-même eut peu d'effet immédiat sur les pratiques d'expérimentation (Philippe AMIEL et François VIALLA, « La vérité perdue du “code de Nuremberg” : réception et déformations du “code de Nuremberg” en France », *Revue de droit sanitaire et social* 2009;4:673-687). Les expérimentateurs des « nations civilisées » (l'expression est dans le jugement de Nuremberg et, bien antérieurement, dans la langue diplomatique et dans les traités internationaux sur le droit de la guerre) ne voyaient pas le rapport entre leurs pratiques et celles des bourreaux nazis (ROTHMAN DJ, *Strangers at the bedside. A history of how law and bioethics transformed medical decision making*, s.l., Basic Books, 1991 ; p. 62-63 ; KATZ J., « The Consent Principle of the Nuremberg Code », p. 227-239 in George J. ANNAS et Michael A. GRODIN, *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation*, Oxford University Press, 1992, p. 228). 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 », comme en attestent les alertes lancées en 1966 et 1967 par H K BEECHER (« Ethics and clinical research », *N. Engl. J. Med.* 1966;274:1354-1360) et M. H. PAPPWORTH, *Human Guinea Pigs: Experimentation on Man*, Routledge and Kegan Paul, 1967), et se déployer d'ailleurs dans un environnement normatif inexistant ou dénué d'effet pratique.

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, dans l'aire européenne, 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 ; directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques).

Mais la réglementation ne fait pas tout et, s'agissant de l'accident de Rennes, la mission de l'IGAS, sans se prononcer sur les responsabilités, identifiées dans une note d'étape de « premières constatations » des « manquements » dans la réponse professionnelle à l'événement. Des manquements qualifiés de « majeurs », mais qui ne remettent pas en cause, précise l'IGAS en accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), la poursuite de l'activité du centre investigateur, ce qui paraît relativiser sensiblement la gravité effective de ces manquements.

## **II - La réponse professionnelle à l'accident : vigilance exigée !**

La « note d'étape » de l'IGAS, publiée par le ministère de la santé le 4 février ([http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fevrier\\_2016\\_-\\_note\\_etape\\_-\\_accident\\_essai\\_clinique.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fevrier_2016_-_note_etape_-_accident_essai_clinique.pdf)), relève que les conditions dans lesquelles l'essai a été autorisé ne contreviennent pas à la réglementation, mais qu'elles appellent pourtant des « remarques ». Elle incrimine, en revanche, un manque de réactivité de l'expérimentateur face à l'événement.

### **A - L'autorisation de la recherche : des améliorations possibles, réglementaires et organisationnelles**

L'entreprise BIOTRIAL qui réalisait l'essai est une *Contract Research Organisation* (CRO), une organisation de recherche contractuelle agissant sur délégation du promoteur (BIAL, un laboratoire portugais). BIOTRIAL a fait l'objet d'une autorisation régulière par l'agence régionale de santé (ARS) de Bretagne conformément à l'article L 1121-13 du code de la santé publique (CSP). L'essai lui-même a été autorisé dans des conditions conformes aux articles L 1123-7 (autorisation de l'ANSM) et L 1123-8 CSP (avis positif du Comité de protection des personnes – CPP). Au-delà de ce constat de conformité, le rapport d'étape de l'IGAS relève que les données précliniques auraient pu être plus complètement transmises au CPP et à l'ANSM ; et que le « flou qui entoure certaines dispositions du protocole » pose question. Les critères d'inclusion et non-inclusion, estime l'IGAS, manquent de précision s'agissant de la consommation de substances psychoactives par les sujets. De même, les conditions de passage d'un niveau de dose à un autre en cas, précisément d'événement indésirable grave (EIG) survenant dans la cohorte ; les conditions de « levée d'aveugle » (l'ouverture du dossier qui indique si le sujet a reçu le « verum » — le produit à l'étude — ou le placebo) et de suspension ou d'arrêt d'administration ; la « répartition des rôles entre le promoteur et l'investigateur pour la déclaration de EIG et des faits nouveaux ».

La note d'étape relève également que le CPP aurait pu être plus exigeant sur les critères d'inclusion/non-inclusion (pour exclure plus nettement les volontaires consommateurs de substances psychoactives) et sur le contenu de la note d'information et du formulaire de consentement s'agissant des doses testées. La mission de l'IGAS évoque également « des points de préoccupation » sur l'organisation du CPP concerné : ses moyens sont peut-être insuffisants compte tenu d'une activité « soutenue », consacrée, précise l'IGAS, pour 40 % à l'examen de protocoles présentés par BIOTRIAL (18/47).

Mais c'est un certain manque de réactivité du centre investigateur à l'événement accidentel qui est essentiellement pointé par l'IGAS.

## **B - L'exigence de réactivité**

Dans l'essai concerné, les sujets volontaires étaient cantonnés, par groupes (« cohortes ») de huit, dix jours dans l'établissement investigateur, sous surveillance médicale, pour recevoir le produit à l'étude (six personnes) ou un placebo (deux personnes). Le principe de l'étude est celui de l'escalade de dose : si une cohorte supporte bien la dose de départ, la cohorte suivante reçoit une dose plus importante, et ainsi de suite jusqu'à la dose cible. C'est le dimanche 10 janvier, au cinquième jour d'administration d'une dose de 50 mg du produit à l'essai que le « volontaire 2508 » a présenté des symptômes plus ou moins francs justifiant finalement, par précaution, son hospitalisation au CHU de Rennes dans la soirée. Des échanges ont lieu entre le CHU et BIOTRIAL dans la nuit ; rien d'alarmant n'est alors décelé. C'est dans la matinée du lundi que l'état du volontaire se dégrade nettement. Parallèlement, le protocole se poursuit et les sept sujets restant de la cohorte reçoivent la dose prévue ce même lundi matin. C'est un peu plus tard dans la matinée que les informations alarmantes concernant le volontaire hospitalisé — il décédera quelques jours plus tard — parviennent à BIOTRIAL qui prend alors la décision de suspendre l'essai. Cinq autres sujets de la cohorte présenteront des symptômes graves justifiant leur hospitalisation.

L'enquête de l'IGAS relève que BIOTRIAL aurait dû rechercher des informations sur l'état du volontaire hospitalisé avant d'administrer la dose du lundi matin aux autres volontaires (premier manquement). BIOTRIAL aurait alors été en mesure d'informer les volontaires de l'événement et de leur permettre de décider de continuer ou non à participer. Les volontaires n'étaient plus informés exactement et se trouvaient de ce fait privés de l'exercice du droit de retrait du consentement que prévoit l'article L 1121-1 CSP (deuxième manquement).

Enfin, la note de l'IGAS relève que BIOTRIAL, qui a signalé officiellement l'accident sous un délai de quatre jours à l'ANSM, a sans doute confondu (troisième manquement) entre le délai prévu de sept jours pour le signalement des EIG (art. R1123-47 CSP) et le signalement obligatoire « sans délai » de « tout fait nouveau intéressant la recherche ou le médicament expérimental[,] susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent » (décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, art. 4. 10). Le fait est que les EIG sont définis au 6° de 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 (...) », de sorte que l'accident survenu à Rennes était aussi bien un EIG qu'un « fait nouveau ». Ce qui conduit d'ailleurs la ministre à demander « à tous les promoteurs d'essais cliniques et investigateurs, que tout événement entraînant, dans le cadre d'un essai sur volontaire sain, l'hospitalisation de celui-ci, soit qualifié de « fait nouveau » et fasse l'objet d'une déclaration sans délai aux autorités sanitaires » (Marisol TOURAINE, conférence de presse, préc.). On ne saurait mieux dire qu'une ambiguïté existait.

C'est le propre des accidents de conduire à interroger ce qui, dans l'enchaînement imprévisible des causes, aurait pu ou dû être prévu ; ce qui, dans les règles, aurait pu ou dû les prévenir. Accident rarissime dans le cas de Rennes — le dernier décès d'un volontaire sain en cours d'essai remonte à 2001, lors d'une étude menée à l'Université John Hopkins (S. RAMSAY, « Johns Hopkins takes responsibility for volunteer's death », *Lancet* 2001;358 (9277):213), — bien que la participation aux essais de première administration chez l'homme présente des risques non négligeables à l'issue certes moins dramatique (Ezekiel J. EMANUEL et

al., « Quantifying the risks of non-oncology phase I research in healthyvolunteers: meta-analysis of phase I studies », *BMJ* 2015;350:h3271). Mais accident gravissime qui rappelle à tous les acteurs de l'expérimentation sur l'être humain les risques de l'exercice. Et qui appelle les expérimentateurs à une vigilance sans faille.

---