



DRICI Sarah



Année universitaire 2016 – 2017

Université de Lille 2
Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)
Master Healthcare Business et Recherche Clinique
Parcours Recherche Clinique

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master

La Recherche Clinique : « Déviations et limites »

Sous la direction de : Monsieur WALLARD Alexandre.

Composition de jury :

- Président de jury : Professeur DUROCHER Alain
- Directeur de mémoire : Monsieur WALLARD Alexandre
- 3^{ème} membre de jury : Madame FRADE Sara

Date de la soutenance : 10 octobre 2017 à 15h00

REMERCIEMENTS

Avant de commencer ce mémoire, je tiens à remercier l'ensemble des personnes m'ayant aidée et soutenue tout au long de la réalisation de ce travail qui clôture mes cinq années d'études universitaires.

Je tiens à remercier dans un premier temps le Professeur Durocher, président du jury, pour l'écoute et l'aide qu'il a pu m'apporter afin de m'aider à trouver mon sujet, et de réussir à me lancer dans ce projet.

Je remercie Monsieur Wallard Alexandre, directeur de mon mémoire, et également enseignant au sein même de l'ILIS, pour ses conseils tout au long de la réalisation de ce mémoire. Il a su m'apporter l'aide nécessaire à l'avancement de mon projet, et je lui suis très reconnaissante.

Je tiens à remercier tout particulièrement Madame Frade Sara, coordinatrice de la thématique inflammation, immunologie et immunité, ainsi que ma maîtresse de stage au sein de la Fédération de Recherche Clinique (FRC) de Lille, pour son accueil et la confiance qu'elle a su m'accorder tout au long de mon stage. Ses conseils quant à l'orientation de mon mémoire m'ont été très précieux.

Je tiens à remercier Madame Sambou Aramatoulaye, Madame Prouteau Justine et Monsieur Lenglin Etienne, collègues au sein de la FRC, qui ont su être à l'écoute et me conseiller en me faisant part de leurs expériences vécues.

Enfin, je remercie ma famille ainsi que mes amis pour leur soutien et leur écoute durant ces cinq années d'études, et durant la réalisation de mon mémoire.

SOMMAIRE

GLOSSAIRE	4
Introduction.....	6
I. Recherche clinique et déviations : état des lieux.....	8
II. Laboratoire pharmaceutique : Déviations et conséquences	15
III. Quelles sont les perspectives d'avenir ?	41
Conclusion.....	48
BIBLIOGRAPHIE	49
TABLE DES FIGURES	63
TABLE DES MATIERES.....	64

GLOSSAIRE

AEA : N-ArachidonoylEthanolAmide

AINS : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien

AMM : Association Médicale Mondiale

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

APPROVe : Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx

ARC : Attaché de Recherche Clinique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BI : Brochure Investigateur

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNAM: Caisse Nationale d'Assurance Maladie

COX : Cyclo-OXYgénase

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRO : Contract Research Organization

CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire

EI : Evènement Indésirable

EIG : Evènement Indésirable Grave

EMA: European Medicine Agency

FAAH: Fatty Acid Amide Hydrolase

FDA: Food and Drug Administration

FRC : Fédération de Recherche Clinique

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISDB: International Society of Drug Bulletins

JAMA: Journal of the American Medical Association

LEEM: Les Entreprises du Médicament

MSD: Merck Sharp and Dohme

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PCRD : Programme Cadre pour la Recherche et le Développement

PD : Pharmaco-Dynamic

PK : Pharmaco-Kinetic

RBM : Recherche BioMédicale

RCP : Résumé des Caractéristiques Produits

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

SOP : Standard Operating Procedures

VIGOR : Vioxx Gastro Intestinal Outcome Research

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Ce projet de fin d'études porte sur le fruit d'une réflexion personnelle et professionnelle qui me tenait à cœur en tant qu'Attachée de Recherche Clinique (ARC). J'ai décidé il y a trois ans de m'orienter vers ce métier dans le but d'aider à faire avancer la recherche, et ainsi contribuer à l'amélioration de la qualité de vie des patients dans leur quotidien.

La recherche clinique est un domaine qui permet de faire progresser les connaissances médicales et scientifiques et ainsi d'offrir aux patients un accès à diverses thérapies et soins innovants avant leur mise sur le marché.

Cette dernière décennie a été marquée du point de vue de la recherche clinique par de nombreuses grandes avancées scientifiques et médicales comme l'immunothérapie contre le cancer, ou encore la technique d'imagerie Clarity[®]. Cependant elle a aussi été marquée par de nombreux cas de déviations comme le cas du Médiator[®], le cas du Vioxx[®] par exemple, ou encore le dernier évènement en date en France qui concernait la molécule BIA 10-2474, médicament à l'essai en phase I en France à Rennes en 2016.

Mon intérêt et ma sensibilité pour la recherche m'ont amenés à m'interroger quant à l'origine de ces dérives, dont certaines ont été relatées par les médias. Ces dérives, qualifiées de déviations aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) vont à l'encontre de la sécurité du patient.

Ces déviations touchent à la fois le secteur industriel et le secteur académique. Cependant pour la réalisation de mon mémoire, j'ai décidé d'axer mon sujet sur les déviations dans le secteur industriel, et j'en suis donc venue à me poser la problématique suivante :

« Comment pallier les déviations des laboratoires pharmaceutiques qui vont à l'encontre des Bonnes Pratiques Cliniques ? »

L'origine de ces déviations peut être variée. Celles-ci pourraient être expliquées dans certains cas par la volonté d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou une extension d'AMM pour une molécule donnée, motivées par des enjeux financiers, ce qui pousserait certaines firmes à dissimuler des données de sécurité importantes sur le médicament à l'étude. Dans d'autres cas ces déviations pourraient résulter d'un défaut d'organisation. Quoi qu'il en soit, ces déviations mettent en jeu la sécurité du patient participant à l'essai.

Au travers de ce mémoire sera effectué dans un premier temps un état des lieux des différentes déviations et de la mise en place de la réglementation qui a eu lieu depuis la naissance des premiers essais cliniques dans les années 1940 jusqu'à nos jours. Puis, le concept du lobbying pharmaceutique sera par la suite introduit afin de comprendre les hypothèses émises, et les faits qui ont été relatés.

Ensuite, deux cas de déviation seront développés et analysés, afin de répondre au mieux aux hypothèses posées. Ces déviations ne passant pas inaperçues du grand public et du monde scientifique engendrent ainsi de nombreuses conséquences que nous citerons dans un second temps.

Enfin, un plan d'action sera élaboré afin de proposer des solutions qui pourraient être mises en application dans le but de pallier les déviations et de renforcer la sécurité des patients.

I. Recherche clinique et déviations : état des lieux

A. Définition du concept de déviation

Il est essentiel afin de bien comprendre le sujet de définir au préalable ce qu'est une déviation.

Une déviation au sens général du terme est « *un écart hors d'une ligne morale, philosophique ou politique donnée* » [1]. Dans le cadre des essais cliniques, les déviations résultent de la non compliance au cadre légal en vigueur régissant la protection des participants. Ces déviations sont variées et peuvent avoir plusieurs origines. Elles peuvent être intentionnelles, ou résulter de l'ignorance d'un membre de l'équipe de recherche ou encore résulter d'un défaut d'organisation qui mettrait en jeu la sécurité des patients [2], [3].

Il existe à ce jour différents types de déviations, tel que :

- Déviatiion mineure :

Acte ou absence d'acte ne portant pas atteinte à la sécurité, aux droits ou au bien-être du participant, comme par exemple : un questionnaire de qualité de vie non rempli par le patient [3], [4]. Ceci ne porte pas atteinte à la sécurité du patient, mais il s'agit de données nécessaires pour l'analyse scientifique des résultats de l'essai.

- Déviatiion grave ou majeure :

Acte ou absence d'acte qui est susceptible d'augmenter un risque physique, psychologique ou en matière de sécurité ou de protection de la vie privée pour les participants à la recherche, comme par exemple : la non signature du consentement par le patient qui est indispensable pour vérifier son existence et son accord de participation, ou encore le non-respect des critères d'inclusion et de non inclusion qui portent atteinte à la sécurité du patient si ceux-ci ne sont pas respectés [3].

- Déviatiion continue :

Schéma répété, acte ou absence d'acte qui laisse présumer d'une probable répétition de déviations comme par exemple : le non-respect des critères d'inclusion/non inclusion [3].

Depuis la naissance des premiers essais cliniques datant de la seconde guerre mondiale jusqu'à nos jours, de nombreux abus et déviations ont vu le jour, suscitant ainsi l'élaboration d'une réglementation fixant un cadre aux essais cliniques menées sur l'être humain.

B. Origine et histoire de la réglementation en vigueur

Les premières expériences menées durant la seconde guerre mondiale sur des sujets humains ne répondaient à aucun cadre réglementaire établi pour les essais cliniques. Pour cette raison, les expérimentations réalisées n'avaient aucune limite.

Des expériences visant à faciliter la survie du personnel militaire ont été réalisées. Pour cela, dans les années 1940, des chercheurs de l'université de Rochester ont injecté à des patients à leur insu du plutonium afin d'étudier l'effet des radiations. Dix-huit personnes ont été incluses sans en être averties au préalable et sans signer de document attestant leur consentement à participer à cette étude [5].

D'autres types d'expériences visant à tester des médicaments et des méthodes de traitement de blessures et de maladies que les soldats allemands pouvaient subir ou contracter au combat ont été réalisées. Des chercheurs ont testé sur les détenus dans différents camps de concentration des composés et des sérums pour la prévention et le traitement de maladies contagieuses telles que le paludisme, le typhus, la tuberculose, la fièvre typhoïde, la fièvre jaune ou encore l'hépatite [6].

Toutes ces expériences menées à l'encontre des patients ont suscité en 1947 la création du code de Nuremberg définissant pour la première fois le cadre des expérimentations admissibles chez l'Homme. Celui-ci identifie le consentement éclairé comme préalable absolu à la conduite de recherche mettant en jeu des sujets humains [7].

Entre 1947 et 1964, de nombreux essais ont été réalisés sur des sujets humains, tous ne suivant pas toujours une bonne conduite éthique. En 1963, par exemple, 131 détenus de prisons d'état de l'Oregon et de Washington se sont portés volontaires, pour un essai étudiant les effets de la radioactivité, en échange d'un dédommagement de 200 dollars chacun, pour recevoir de fortes doses de rayons X [8].

Les prisonniers sont des personnes vulnérables, privés de leurs libertés. Il n'est pas éthique de les inclure dans des essais en leur injectant de fortes doses de radiations en contrepartie d'une indemnisation financière.

Par conséquent, l'Association Médicale Mondiale (AMM) a établi en 1964 la déclaration d'Helsinki comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, en faisant prévaloir sur tous les autres intérêts le bien-être et l'intégrité de chaque personne se prêtant à des essais cliniques. Le médecin doit assurer la santé des patients, y compris celles des personnes impliquées dans la recherche médicale [9].

A la suite de ces essais monocentriques, il y a eu la mise en place d'essais multicentriques nationaux et internationaux. Par conséquent, l'harmonisation des pratiques fut nécessaire. De ce fait, en 1987 a été établie les BPC, reconnues sur le plan international et définies par l'ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part. L'objectif de ces BPC est d'assurer la protection des droits et la sécurité des personnes se prêtant à ces recherches. Ces recommandations précisent les responsabilités de l'investigateur et du promoteur dans la bonne conduite des essais cliniques réalisés sur le médicament [10]. Puis en 2001 a été élaborée une directive européenne concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états membres relatives à l'application des BPC dans la conduite d'essais cliniques de médicament à usage humain [11].

De nos jours, malgré la réglementation en vigueur encadrant les essais cliniques ainsi que les révisions et les renouvellements de ces lois, les déviations persistent. De nouveaux cas de déviation ont vu le jour comme par exemple le cas du Médiator[®], médicament développé par les laboratoires Servier. Il s'agissait d'un traitement d'adjuvant du régime adapté chez les diabétiques ayant une surcharge pondérale qui a été mis sur le marché en 1976. Ce médicament a été tenu responsable d'insuffisance valvulaire restrictive, provoquant en 2010 son retrait du marché au niveau européen. Au total, plus de 300 000 patients ont été traités avec ce médicament avant son retrait, et environ cinq millions de personnes ont été exposées en France depuis le début de sa commercialisation jusqu'à son retrait [12].

Suite à cet évènement, il y a eu, le 29 décembre 2011 en France, la création de la loi n° 2011-2012 dit loi Bertrand, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé mentionnant l'exigence de la transparence des différents liens d'intérêts au sein de l'industrie pharmaceutique [13].

Autre exemple de déviation, le cas du Vioxx[®] qui était un traitement synthétisé par le laboratoire Merck. Il s'agissait d'un Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien (AINS) d'une nouvelle classe qui était à l'essai en phase IV en 1999. Le médicament a été à l'origine de nombreuses complications cardiaques conduisant à son retrait du marché au niveau international en 2004 après avoir causé plus de 100 000 morts à travers le monde [14], [15]. A la suite de cet évènement, en fin 2007, la Food and Drug Administration (FDA) a effectué une révision législative instaurant davantage de transparence des données [16].

En mars 2006 à Londres, un essai de phase I, soit de première administration chez l'Homme a été mis en place par la Contract Research Organization (CRO) Parexel. Il avait pour objectif d'étudier la sécurité d'un nouvel anticorps monoclonal le TGN1412 sur des volontaires sains. L'administration du traitement a provoqué des défaillances multi viscérales des six participants ayant reçu l'injection du traitement, provoquant de sévères maux de têtes, vomissements, des épisodes amnésiques, ce qui a conduit à leur hospitalisation et à l'arrêt de l'essai [17].

Cet incident a mis en lumière les risques liés au manque de transparence et à la non-publication des résultats de recherches menés chez l'Homme. En effet, après cet incident, il a été découvert que le traitement à l'essai avait déjà été testé auparavant et que celui-ci avait dû être arrêté prématurément en raison d'Evènement Indésirables Graves (EIG). D'après la sénatrice P. Schillinger, en moyenne 30% des essais cliniques menés chez l'Homme ne seraient pas publiés, pour des raisons tenant au secret industriel [18].

Suite à ces nombreuses déviations, des modifications réglementaires au niveau européen ont été apportées avec la directive européenne de 2014. Celle-ci a pour objectif de contraindre les laboratoires pharmaceutiques à une meilleure transparence des données cliniques en les obligeant à publier l'ensemble des résultats précliniques et cliniques menés sur la molécule à l'essai. De plus, elle contraint aussi à la transparence des transactions financières effectuées entre les laboratoires pharmaceutiques avec des

tierces personnes. Cette nouvelle réglementation n'entrera en vigueur en France qu'à partir de 2018 [19], [20], [21].

Le dernier cas de déviation recensé a eu lieu en janvier 2016 en France à Rennes, et concernait la molécule BIA 10-2474. Il s'agissait d'un traitement à l'essai en phase I mené par la CRO Biotrial pour le compte du laboratoire Bial, qui avait pour objectif d'étudier la sécurité et la tolérance de cette molécule et qui a provoqué l'hospitalisation de six volontaires sains dont l'un était en état de mort cérébrale, ce qui a conduit à l'arrêt de l'essai [22].

En raison de cet évènement, la ministre de la santé Madame Marisol Touraine a établi un plan d'action renforçant ainsi la sécurité des volontaires sains, et souhaite étendre ces principes au niveau européen.

Tous ces évènements, aussi tragiques soient-ils, ont été traités avec une grande rigueur par les autorités du médicament, qui ont su agir en conséquence afin d'éviter que ces évènements ne se reproduisent à l'avenir. La réglementation encadrant les essais cliniques est en constante évolution et ne cesse de s'adapter aux différents abus et déviations qui ont traversés les temps. Cependant, bien que ces déviations aient été prises en charge et maîtrisées par les autorités, elles nous amènent à nous questionner sur l'origine de celles-ci qui ont engendré la mise en jeu de la sécurité des patients et provoqué de nombreux décès.

Celles-ci pourraient être expliquées par la volonté d'obtenir une AMM, ou une extension d'AMM, qui engendrerait de grandes retombées financières, ce qui motiverait certaines firmes à dissimuler des données de sécurité du médicament. Dans d'autres cas, ces déviations pourraient résulter d'un défaut d'organisation qui engendrerait ainsi la mise en jeu de la sécurité des patients.

Afin de répondre au mieux à ces hypothèses, nous allons développer deux cas de déviation parmi celles énoncées précédemment. Cependant, il est essentiel de définir au préalable le concept du lobbying pharmaceutique, afin de mieux comprendre les hypothèses énoncées et de pouvoir analyser les faits qui ont été rapportés.

C. Le lobbying pharmaceutique

1. Définition du concept de lobbying

Le Docteur YP. Mbangue Nkomba définit le lobbying comme étant une pratique de pression et d'influence qui s'exerce sur les hommes politiques, les pouvoirs publics et les décideurs. Il s'agit d'organisations habituellement liées aux intérêts économiques (ex : organisations professionnelles) qui visent à influencer les décisions prises par les dirigeants politiques à l'aide d'un mode d'action discret et souvent indirect. Contrairement aux partis politiques qui visent explicitement à prendre le pouvoir, les groupes de pression tentent d'infléchir la décision lors des processus législatifs [23].

Le lobbying fait partie de l'activité des laboratoires pharmaceutiques, qui, notamment sous la pression financière, utilisent divers moyens afin de réduire le temps des essais cliniques et de commercialiser au plus vite leurs médicaments, ceci parfois au mépris des BPC.

2. Place économique de l'industrie pharmaceutique

Selon une étude menée par les Professeurs B. Debré et P. Even, l'Amérique du Nord, le Japon et l'Europe de l'Ouest représentent à eux seuls 80% du marché mondial du médicament. Les 20% restant sont représentés par l'Europe de l'Est, l'Asie et l'Amérique du Sud à hauteur de 19%, puis l'Afrique à hauteur de 1% [24].

Les plus grands laboratoires pharmaceutiques sont majoritairement américains (Ex : Pfizer, Merck Sharp and Dome, Eli-Lilly), Européens (Ex : Astra-Zeneca, Novartis, Sanofi-Aventis) et Japonais (Ex : Takeda) (Figure 1) [24].

Durant les années 2000, 14 laboratoires pharmaceutiques se classaient parmi les 100 premières entreprises mondiales en termes de rentabilité, car l'industrie pharmaceutique a maintenu des marges plus importantes que toutes les autres industries. Ces résultats ont permis d'appréhender et de comprendre le rôle de l'industrie pharmaceutique dans le monde médical et dans la société [24], [25].

Rang Big Pharma	Chiffre d'affaires global (milliards d'euros)	Chiffre d'affaires pharma (milliards d'euros)	Bénéfice net (milliards d'euros)	Marge nette (%)	Variation du chiffre d'affaires entre 2014 et 2015 (%)
Pfizer	44,02	43,57	6,98	15,8%	-2%
Novartis	44,5	35,7	16,03	36%	+5%
Roche	45,04	34,92	8,42	18,6%	+5%
Sanofi	37,05	34,54	7,37	19,8%	+2%
Merck & Co	35,6	31,34	4,02	11,3%	-6,48%
Gilead	29,41	29,41	16,32	55,4%	+30%
J&J	63,16	28,32	13,88	21,8%	-5,72%
GSK	32,9	24,64	11,52	35%	+6%
AstraZeneca	22,26	22,26	2,54	11,4%	+1%
Abbvie	20,6	20,6	4,63	22,4%	+16%

Figure 1 : Top 10 des leaders de l'industrie pharmaceutique mondiale en 2015¹

Ce secteur emploie environ un million et demi de personnes à travers le monde et réalise grâce à ces dix firmes leaders un chiffre d'affaires de 374,54 milliards d'euros. A eux seuls, ces dix groupes ont réalisé près du tiers du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique mondiale évalué à 1 069 milliards de dollars (Figure 1) [26].

Sur le plan économique et à l'échelle mondiale, sa compétitivité et son dynamisme en font un secteur porteur pour l'avenir. Cela s'explique à la fois par la croissance continue de la demande qui est liée au vieillissement de la population, à l'ouverture de nouveaux marchés dans les pays en développement, ainsi que la progression des maladies chroniques et des maladies rares, et par le caractère très innovant du secteur dans le développement des thérapies ciblées et de la médecine personnalisée [27].

¹ Figure adaptée de : 26. Berthier. A-L. (2016). *Top 10 de la pharma mondiale en 2015 : la relance par l'innovation*. Disponible sur : <http://pharmanalyses.fr/top-10-de-la-pharma-mondiale-en-2015-la-relance-par-linnovation/> (consulté le 02 juin 2017)

II. Laboratoire pharmaceutique : Déviations et conséquences

De nombreuses déviations aux BPC ont pu être observées ces dernières années. Afin de répondre au mieux aux hypothèses énoncées, deux cas de déviation seront développés et analysés. En tout premier lieu sera présenté le cas du Vioxx[®], médicament prescrit en gastroentérologie qui était à l'essai en phase IV dans les années 2000. Puis, dans un second temps sera présenté l'incident de Rennes en 2016, testant une nouvelle molécule agissant sur le système nerveux qui était à l'essai en phase I.

A. Cas du Vioxx[®]

1. Pharmacologie des coxibs : Qu'est-ce que le Vioxx[®] ?

Le rofécoxib (Vioxx[®]) est un médicament inhibiteur de la cyclo-oxygénase (COX) de type 2, appelés communément coxibs, qui appartient à la classe des AINS [14], [28].

Les coxibs sont des anti-inflammatoires aussi efficaces que les anti-inflammatoires conventionnels (ex : Advil[®], Voltaren[®]) mais beaucoup mieux tolérés sur le plan gastrique, causant moins d'ulcères et de saignements digestifs [29]. Cette classe d'anti-inflammatoire dont le Vioxx[®] fait partie, est indiquée en cas d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde afin d'en soulager les symptômes (Figure 2) [30].



Figure 2 : Exemple de boîtes de médicament Vioxx[®] ²

² Le Figaro. (2011). *Un manuel sur les effets nocifs des médicaments*. Disponible sur : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/11/21/15899-manuel-sur-effets-nocifs-medicaments> (consulté le 10 mai 2017)

Tous les AINS ont un mode d'action commun qui est l'inhibition de la COX. Il existe deux isoformes de la COX [31] :

- la COX-1, enzyme qui permet de synthétiser les prostaglandines participant à la protection de la muqueuse gastroduodénale et à l'agrégation plaquettaire (effet pro-agrégant).
- la COX-2, enzyme qui permet de synthétiser les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'agrégation plaquettaire (effet antiagrégant).

Les AINS conventionnels bloquent à la fois la COX-1 et la COX-2, ce qui expliquerait leurs effets digestifs indésirables [31].

2. Rappel des faits et analyse de cas

Le rofécoxib, plus familièrement connu sous son nom commercial qui est le Vioxx[®], a été créé par la firme pharmaceutique Merck Sharp and Dohme (MSD).

Fondée en 1668, la société Merck est la plus ancienne entreprise pharmaceutique et chimique au monde. Le laboratoire MSD est une entreprise de premier plan dans le secteur de la santé. Cette société emploie environ 40 000 employés, et fait partie des cinq plus grandes firmes pharmaceutiques au rang mondial derrière Pfizer, Novartis, Roche et Sanofi, avec un chiffre d'affaires estimé à 35,6 milliards d'euros (Figure 1) [32], [33].

En mai 1999, la société commercialise un nouveau traitement appelé Vioxx[®] aux Etats-Unis [26], pour s'étendre ensuite à travers 74 pays au total [34]. Cela représentait environ 13 millions de patients aux États-Unis, et plus de 24 millions de patients à travers le monde [35].

En Janvier 1999, afin de démontrer à la FDA l'existence d'une toxicité inférieure du Vioxx[®] par rapport aux AINS conventionnels sur le plan gastro-intestinal et donc d'obtenir l'autorisation d'en faire état dans le Résumé des Caractéristiques Produits (RCP) du Vioxx[®], Merck a lancé un essai clinique appelé VIGOR (Vioxx Gastro Intestinal Outcome Research).

Il s'agissait d'une étude randomisée, en double-aveugle, multicentrique, ayant pour objectif d'effectuer une comparaison prospective de la tolérance intestinale du Vioxx[®] en

comparaison avec le Naproxène® chez 8076 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Cette étude a été menée dans 301 centres, répartis dans 22 pays [16], [36], [37].

Étant donné que les inhibiteurs hautement sélectifs de COX-2 n'inhibent pas l'agrégation plaquettaire, qui est médiée par la COX-1, il était possible que l'incidence des Événements Indésirables (EI) cardiovasculaires thrombotiques soit plus faible chez les patients traités par des inhibiteurs de cyclooxygénase non sélectifs tel que le Naproxène® que parmi ceux traités avec la COX-2 Inhibiteurs sélectifs tel que le Vioxx®. Par conséquent, les EI cardiovasculaires ont également été évalués au sein d'une autre méta-analyse par des comités indépendants. Cependant, l'analyse distincte de ces événements n'a pas été spécifiée dans la conception de l'étude [36].

- Les résultats de l'essai VIGOR ont relevé un excès d'accidents cardiovasculaires graves.

En mai 2000, les premiers résultats statistiques sont obtenus, et ont permis de prouver que le risque de déclencher un EIG au niveau gastro-intestinal lors de la prise du Vioxx® était estimé à 0,6 % dans le groupe Vioxx® contre 1,4 % pour le Naproxène® (Figure 3) [36], [38]. En conclusion, le risque relatif d'événements gastro-intestinaux est resté significativement plus faible dans le groupe Vioxx® que dans le groupe Naproxène®.

Cependant, cette étude rapportait en outre un taux d'infarctus du myocarde significatif qui était estimé à 0,4 % pour le groupe Vioxx®, contre 0,1 % pour le groupe Naproxène® [36].

Type d'évènement	Groupe Rofécoxib (N= 4047)	Groupe Naproxène (N= 4029)	Groupe Rofécoxib (N= 4047) (%)	Groupe Naproxène (N= 4029) (%)
	(Nombre de patients ayant eu un EI)		(% de patients ayant eu un EI)	
EI au niveau de la voie digestive haute	56	121	2,1	4,5
EIG au niveau de la voie digestive haute	16	37	0,6	1,4
Tout épisode de saignement gastro-intestinal	31	82	1,1	3,0

Figure 3 : Incidence des évènements gastro-intestinaux dans le groupe Vioxx[®] et dans le groupe Naproxène^{®3}

Le 01 février 2001, le Docteur L. Targum, employé de la FDA, a effectué une analyse détaillée de l'essai VIGOR et des données cardiovasculaires à partir des données transmises par la firme. Les résultats globaux de l'essai ne sont pas en faveur du rofécoxib. Un avantage en termes d'EIG digestifs apparaît, en plus d'un excès d'accidents cardiovasculaires graves relevés [38].

Le 8 février 2001, une réunion du comité consultatif de l'arthrite de la FDA a eu lieu afin de discuter des résultats de l'essai. Celui-ci s'est préoccupé des résultats inattendus des risques cardiovasculaires et des infarctus du myocarde associés à l'utilisation de Vioxx[®] qui ont été révélés. Il est important de rappeler que l'étude VIGOR a été menée dans le but de démontrer que le Vioxx[®] était moins toxique sur le plan gastro-intestinal que les AINS conventionnels. De ce fait, aucun indice cardiaque n'a été évalué dans cette étude [35], [39].

La nouvelle est potentiellement dramatique pour Merck. En effet, même sans RCP faisant état d'un bénéfice gastro-intestinal démontré, le Vioxx[®] a acquis des parts de marché considérables. En 2000 son chiffre d'affaires annuel dépasse les deux milliards de dollars, faisant du Vioxx[®] un produit phare.

³ Figure adaptée de: 36. Bombardier. C., Laine. L., Reicin. A et al. (2000). Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 343 (21), 1520-1528. Disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200011233432103#t=article> (consulté le 03 juin 2017)

En effet, ce traitement pouvait être prescrit à une population très nombreuse et en constante croissance démographique que représentent les séniors. Le Vioxx[®] était souvent utilisé en traitement de longue durée, voire même de manière chronique [16].

Les résultats de cette étude ont, après leurs publication, été communiqués aux agences du médicament, et notamment à la FDA. Comme le veut la loi, ces résultats ont dû être intégrés au RCP. La firme s'est opposée à une mise en garde cardiovasculaire, en attestant que l'étude VIGOR n'avait pas prouvé de lien de causalité entre le Vioxx[®] et les troubles cardiovasculaires, et que le pourcentage plus élevé d'infarctus dans le groupe Vioxx[®] s'expliquait par le caractère cardio-protecteur du Naproxène[®] [16].

- Aucune des données cliniques dont la FDA dispose ne soutient l'hypothèse de la firme quant à l'existence d'une sécurité cardiovasculaire du rofécoxib.

La logique scientifique aurait voulu que Merck lance dans les plus brefs délais un nouvel essai clinique permettant de confirmer ou infirmer son argument. Cependant, quatre ans s'écoulaient sans qu'une telle information n'émerge. La FDA a alors adressé le 17 septembre 2001 une lettre d'avertissement à la firme en critiquant de manière sévère les assertions fausses d'une parfaite sécurité cardiovasculaire du Vioxx[®] [16].

Il est vrai qu'en cette même année 2000, le laboratoire Merck a consacré 160 millions de dollars pour des publicités télévisuelles, puis entre 50 et 100 millions de dollars durant les 4 années suivantes, c'est-à-dire jusqu'au retrait imposé du médicament [25]. Le Vioxx[®], lancé et promu commercialement avec des moyens importants, était à l'origine de 11 % du chiffre d'affaires du groupe en 2003, soit 2,28 milliards de dollars [40].

Le marché français, comme celui des 74 pays où le Vioxx[®] était distribué a été porté par une opinion publique convaincue de l'efficacité de ce nouveau traitement. Il a été vendu plus de 40 euros la boîte de 28 comprimés, prix imposé par la société pharmaceutique avant même la délivrance de l'AMM. Il a été, en 2003, le dixième médicament le plus remboursé [15]. Élargir le domaine de prescription du Vioxx[®] aurait permis à la firme d'élargir encore un marché annuel de 2,55 milliards de dollars. Une nouvelle indication est donc proposée au début des années 2000, et concerne cette fois la prévention de la dégénérescence des polypes du côlon.

Une étude appelée APPROVe (Adenomatous Polyp PRevention On Vioxx) est alors mise en place en 2004, portant sur plus de 2 000 patients [15], [41]. Il s'agissait d'un essai contrôlé, randomisé (traitement versus placebo), en double aveugle afin d'évaluer si l'utilisation du Vioxx[®] permettrait de réduire le risque d'adénomes colorectaux [42].

- Les résultats de l'essai APPROVe ont relevé un risque accru d'EI gastro-intestinaux en plus d'un risque accru d'accidents cardiovasculaires graves.

Les résultats obtenus lors de l'analyse intermédiaire ont démontré que le risque de récurrence était moins fréquent chez les sujets traités par Vioxx[®] que chez les sujets traités par placebo (41,3 % dans le groupe rofécoxib contre 54,6 % dans le groupe placebo) (Figure 4) [41], [42].

Années	Tous les sujets randomisés			
	Placebo		Rofécoxib	
	Nombres de patients ayant un adénome	Risque de récurrence	Nombres de patients ayant un adénome	Risque de récurrence
1 ^{ère} année	646	54,6	460	41,3
1 ^{ère} année à 3 ^{ème} année	471	39,2	287	25,4
2 ^{ème} à 3 ^{ème} année	363	32,7	278	26,6

Figure 4 : Suivre de l'évolution du polype colorectal par bras de traitement⁴

⁴ Figure adaptée de : 41. Baron. J., Sandler. R., Bresalier. R et al. (2006). A Randomized Trial of Rofecoxib for the Chemoprevention of Colorectal Adenomas. *Gastroenterology*, 131 (6), 1674-1682. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508506019949> (consulté le 13 mai 2017)

Cependant le rofécoxib a démontré aussi qu'il était associé à des risques accrus d'événements gastro-intestinaux et cardiovasculaires thrombotiques graves. [42] En effet, celui-ci a été responsable de 22 infarctus du myocarde dans le groupe rofécoxib, contre 9 pour le groupe placebo, puis de 12 Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) dans le groupe rofécoxib contre 8 dans le groupe placebo (Figure 5) [43].

	Rofécoxib	Placebo
Infarctus du myocarde	22	9
AVC	12	8
Accident ischémique	11	6
AVC hémorragique	1	2
Mort vasculaire	6	5

Figure 5 : Paramètres de collaboration des antiplaquettaires et mortalité globale⁵

Ces résultats obtenus ont été sans précédent, et ont démontré par rapport au placebo un surcroît d'environ 7,5 accidents cardiovasculaires graves pour 1 000 patients traités un an [42], [44], [45].

En parallèle de ces essais menés sur le Vioxx[®], d'autres études sur les coxibs ont été réalisées par d'autres firmes, tel que Pfizer par exemple, qui a mené un essai sur un médicament appelé Celebrex[®] qui est un célécoxib faisant partie de la famille des COX-2 [46].

- La comparaison de différents coxibs a permis de démontrer que ceux-ci ont été responsables d'accidents cardiovasculaires graves.

Le 22 août 2001, la célèbre revue intitulée Journal of the American Medical Association (JAMA) a publié une étude dont l'objectif était de comparer les résultats de l'essai VIGOR avec ceux d'une autre étude menée sur le Celebrex[®]. Cette étude a permis de démontrer que les taux annualisés d'infarctus du myocarde pour les inhibiteurs de COX-2 étaient significativement plus élevés que dans le groupe placebo. Cette méta-analyse s'est appuyée sur les résultats obtenus chez 23 407 patients.

⁵ Figure adaptée de : 43. Baron. J., Sandler. R., Bresalier. R et al. (2008). Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *The Lancet*, 372 (9651), 1756-1764. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673608614907#fig2> (consulté le 13 mai 2017)

Les données disponibles ont permis de relever un risque élevé d'événements cardiovasculaires avec les inhibiteurs de la COX-2. En effet, 26 infarctus du myocarde ont été révélés dans le groupe rofécoxib, contre 37 dans le groupe célécoxib (Figure 6). Le risque d'évènements cardiovasculaires a été ainsi estimé à 0,74% avec le rofécoxib et 0,80% avec le célécoxib. Ces données ont permis de souligner qu'il existe un risque conséquent d'EI cardiovasculaires avec les inhibiteurs de COX-2 [37], [47].

Evènements	Rofécoxib (n= 99)	Célecoxib (n=102)
Infarctus du myocarde	26	37
Embolie pulmonaire	19	27
Attaque thrombose veineuse	43	31
Causes diverses	14	10

Figure 6 : Evènement indésirable thrombotique sous COX-2 reporté aux Etats-Unis⁶

En avril 2004, l'Agence Européenne du Médicament, plus communément appelée European Medicine Agency (EMA), a revu l'ensemble des données concernant les coxibs, et déclare que sur le plan digestif, «*les données disponibles n'ont pas montré d'avantage gastro-intestinal significatif et constant pour les inhibiteurs de la COX-2 par rapport aux AINS conventionnels*». En ce qui concerne le risque cardiovasculaire, les inhibiteurs de la COX-2 pourraient présenter un léger désavantage de sécurité par rapport aux AINS conventionnels [45], [48], [49]. L'Agence constatait bien ici l'absence d'avantage thérapeutique, et la vraisemblance d'un désavantage. Cependant les AMM des coxibs ne sont pas retirées. Les RCP sont seulement modifiés dans le sens d'un renforcement de mise en garde.

- Des défauts méthodologiques ont été rencontrés dans ces essais menés sur les coxibs.

En 2002, Butlletí Groc, le bulletin de l'Institut catalan de pharmacologie, centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et membre de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), a publié un article mettant en lumière les défauts méthodologiques rencontrés dans ces deux essais cliniques menés, ayant servi à promouvoir ces coxibs. Il envisageait la possibilité qu'un biais de sélection ait été

⁶ Figure adaptée de : 47. Mukherjee. D., Nissen. S., Topol. E. (2001). Risk of Cardiovascular Events Associated With Selective COX-2 Inhibitors. *Jama*, 286 (8), 954-959. Disponible sur : <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194132> (consulté le 13 mai 2017)

volontairement introduit dans l'essai VIGOR et ait abouti à minimiser les effets indésirables cardiovasculaires de ce coxib [50], [51].

Le 30 septembre 2004, le Vioxx[®], qui venait d'obtenir une extension d'AMM pour la prescription aux enfants de plus de 2 ans, est retiré du marché par la firme au motif de résultats préliminaires de l'essai APPROVe [15]. La firme a insisté lors de son communiqué de presse sur son devoir éthique vis-à-vis des patients.

Le retrait d'un médicament sur le marché en raison de risques n'ayant pas été détectés au sein des essais cliniques n'est pas rare. En effet, une demande de mise sur le marché s'appuie sur des résultats d'essais cliniques des phases I, II et III auxquels n'ont participé que quelques milliers de patients au mieux. Ce chiffre est très nettement inférieur aux millions de patients qui reçoivent le médicament après sa mise sur le marché. La probabilité d'observer des EI déjà constatés lors des essais cliniques menés ou d'observer des EI rares après sa mise sur le marché est statistiquement plus importante. Dans le cas du Vioxx[®], il a été estimé qu'aux États-Unis 20 millions de patients l'ont ingéré. Par conséquent, d'un point de vue statistique, il est normal que le nombre d'EI recensés, et notamment les EI rares, ne soient pas décelés lors des essais cliniques antérieurs à la mise sur le marché [16].

Dans le cas du Vioxx[®], lors de la demande d'AMM, les essais cliniques analysés ne révélaient guère d'indices de toxicité cardiovasculaire. L'hypothèse d'un tel risque a été posée en raison du mécanisme d'action des coxibs. Cependant, le risque ne s'est pas concrétisé lors des essais cliniques pré-AMM [16]. Ce n'est que lorsque la firme a effectué l'étude VIGOR en post-AMM que les doutes se sont installés, et se sont confirmés avec l'étude APPROVe.

A la suite de cette affaire, certaines questions restent cependant en suspens : pourquoi la firme n'a-t-elle pas approfondi ses recherches sur les effets cardiovasculaires du traitement dès l'obtention des résultats de l'étude VIGOR ? Pourquoi la FDA n'a-t-elle pas eu en sa possession les résultats de la méta-analyse qui permettait à la firme d'attester que le Naproxène[®] avait un effet cardioprotecteur ? Quel a été le rôle du lobbying pharmaceutique dans cette affaire ?

Au travers de cet évènement, les autorités ont pris en charge cet incident avec le sérieux qui s'imposait, et ont mis en place des mesures adéquates afin de pallier ces déviations. Malheureusement, malgré les mesures prises et le renforcement de la réglementation, de nouvelles déviations ont vu le jour, dont le dernier évènement en date qui a été relaté s'est déroulé en janvier 2016 en France à Rennes.

B. Incident de Rennes : Cas du BIA 10-2474

1. Qu'est-ce que le BIA 10-2474 ?

Le système endocannabinoïde est impliqué dans un nombre croissant de fonctions physiologiques, tant dans le Système Nerveux Central (SNC) que sur le Système Nerveux Périphérique (SNP), mais aussi dans le système immunitaire. La modulation de l'activité de ce système a révélé des perspectives thérapeutiques dans un large éventail de pathologies, allant des troubles de l'humeur et de l'anxiété, aux troubles du mouvement tels que les maladies de Parkinson, ou encore les douleurs neuropathiques.

L'enzyme Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH), responsable de la dégradation du N-ArachidonoylEthanolAmide (AEA) in vivo agissant comme médiateur dans le système endocannabinoïde, est apparue comme une cible thérapeutique prometteuse pour la modulation de la signalisation du système endocannabinoïde [22], [52].

Le BIA 10-2474 (3- (1- (cyclohexyle (méthyl) carbamoyl) -1H-imidazol-4-yl) pyridine 1-oxyle) est une molécule appartenant à la famille des inhibiteurs de la FAAH. Elle a été conçue dans le but d'améliorer les niveaux d'AEA endogène dans le SNC et dans les tissus périphériques en vue du traitement d'affections pour lesquelles il y aurait un avantage à augmenter les concentrations de cannabinoïdes endogènes [22], [52].

Les résultats des essais précliniques effectués au préalable sur les souris ont démontré que la molécule administrée seule produisait une activité analgésique/anti-inflammatoire. Pour la réalisation de l'essai de phase I, cette molécule était sans indication particulière, bien que l'indication semblant avoir été privilégiée et qui a été affirmée par le laboratoire était la douleur de type neuropathique [52].

2. Rappel des faits et analyse de cas

Le BIA 10-2474 est une molécule qui a été développée par le laboratoire pharmaceutique Bial-Portela & ca, S.A. (BIAL). La firme BIAL a été créée en 1994 en collaboration avec le conseil des recteurs des universités portugaises. Au fil des années, la firme a développé une relation importante avec la communauté scientifique, d'abord au Portugal puis à travers le monde. Aujourd'hui, la firme est une référence, en particulier dans le cadre de la recherche en neuroscience [53].

Pour la mise en place de son nouvel essai clinique de phase I portant sur la molécule BIA 10-2474, la firme a fait appel à la CRO Biotrial, société privée prestataire de service de l'industrie pharmaceutique mandatée par le laboratoire Bial qui était promoteur de l'étude, afin d'assurer la bonne gestion de l'essai en France à Rennes [54]. Biotrial est un centre spécialisé depuis près de 20 ans dans les essais cliniques de phase I [52].

Cette étude représentait la première administration chez l'Homme de doses uniques et doses répétées du BIA 10-2474 chez des sujets sains. Cet essai était en double aveugle, randomisé (traitement versus placebo), et était divisé en 4 cohortes bien distinctes afin d'étudier la sécurité, la tolérance, le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique (PD) de la molécule, plus communément connu par les termes anglais Pharmacokinetics (PK) et Pharmacodynamics (PD) [22].

Les quatre cohortes étaient divisées comme suit :

- Cohorte 1 : Dose ascendante unique

Cette première cohorte se composait de 8 groupes de 8 sujets sains, masculins et féminins, chacun recevant une dose orale unique de BIA 10-2474 ou placebo (6 verums (=traitement à l'étude) et 2 placebos). Les doses administrées de traitement étaient échelonnées de 0.25 mg pour le groupe 1, à 100 mg pour le groupe 8 [22], [54].

- Cohorte 2 : Interaction alimentaire

Cette deuxième cohorte se composait de 12 sujets sains, masculins et féminins, chacun recevant à 2 reprises une dose de verum à 40 mg, soit lors d'une prise le matin à jeun, soit après un petit déjeuner riche en matières grasses [22], [54].

- Cohorte 3 : Dose croissante répétée

Cette troisième cohorte se composait de 4 groupes de 8 sujets sains, masculins et féminins, chacun recevant une dose orale de BIA 10-2474 ou placebo (6 verums et 2 placebos) une fois par jour pendant 10 jours [22]. Les doses administrées de traitement étaient échelonnées de 2.5 mg pour le groupe 1, à 20 mg pour le groupe 4 [54].

- Cohorte 4 : Pharmacodynamique

Cette dernière cohorte se composait d'un groupe de 20 sujets masculins. Le traitement devait être administré en double-aveugle, (traitement versus placebo), en croisés afin d'évaluer les effets PK du BIA 10-2474 sur différents modèles de PD [22].

Au total, 128 sujets sains devaient être inclus, dont 64 dans la cohorte 1, 12 dans la cohorte 2, 32 dans la cohorte 3 et 20 dans la cohorte 4. Les données de tolérance, de PK et de PD de cette étude devaient permettre de déterminer s'il était approprié de poursuivre les essais cliniques sur le BIA 10-2474 [22].

L'essai clinique a été autorisé par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 26 juin 2015 après deux mois d'instruction scientifique, et a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ouest VI (Brest) le 3 juillet 2015 [55]. La mise en place de l'essai a eu lieu le 07 juillet 2015, et les premières inclusions ont eu lieu durant ce mois [54], [56]. Concernant les deux premières cohortes de l'essai, tout s'est déroulé selon les BPC. Les patients étaient en bonne santé et aucun EIG n'a été relevé [57]. Lors de la troisième cohorte qui correspondait à l'escalade de dose, un cinquième groupe avec une dose de traitement de 50 mg a été ajouté car la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte dans les quatre premiers groupes. La première administration de ce nouveau groupe a eu lieu le 06 janvier 2016 [58].

Le 10 janvier 2016, le soir de la cinquième administration qui était une dose de 50 mg, l'un des six volontaires ayant reçu le verum a été hospitalisé au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rennes dans un état grave et présentait de graves troubles neurologiques [52].

La CRO Biotrial n'a a priori pas pris en compte le lien entre la symptomatologie aigüe présentée par le sujet et la molécule testée, puisque les autres volontaires ont reçu leur

sixième dose le lendemain matin, sans avoir obtenu au préalable les résultats des explorations (Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) notamment) en cours sur le volontaire hospitalisé. Les cinq volontaires verum, ont été successivement hospitalisés au CHU de Rennes entre le 13 et le 15 janvier, soit deux à quatre jours après leur dernière administration [52]. Ce même jour, les résultats d'IRM du volontaire hospitalisé depuis la veille ont révélé une aggravation de son état : celui-ci était dans un état de coma [57]. Au total six volontaires ont été hospitalisés au CHU de Rennes, dont l'un a succombé à ses séquelles [55].

Suite à la survenue d'un EIG ayant entraîné l'hospitalisation d'un volontaire sain le dimanche 10 janvier 2016, l'essai a été interrompu prématurément dans la journée du 11 janvier 2016 en accord entre le promoteur Bial et la société Biotrial, qui en a informé l'ANSM le 14 janvier 2016 [56], [57]. Des enquêtes ont dès lors été menées afin d'essayer de comprendre comment un tel incident a pu se produire.

Dans le cadre de ses missions de surveillance des essais cliniques, l'ANSM et notamment le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) Inhibiteurs de la FAAH, mandaté par l'agence, ont mené leurs investigations afin d'identifier les facteurs ayant conduit à cet incident dramatique [56], [59]. Ces investigations portaient sur l'ensemble des éléments permettant d'évaluer l'implication du médicament testé dans l'accident grave survenu au cours de l'essai. Ces analyses intervenaient en complément de celles conduites avec les autorités judiciaires, l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) et le ministère chargé de la santé [56].

Le 25 novembre 2016, le CSST a rédigé un rapport après examen des données cliniques et d'imagerie cérébrales des volontaires inclus dans l'essai.

Les dossiers des six volontaires de la troisième cohorte doses multiples croissantes faisant partie de l'administration de traitement n°5 (50 mg) hospitalisés au CHU de Rennes ont été examinés. Le CSST en a conclu que l'accident survenu chez 5 des 6 volontaires était «*clairement lié à la molécule testée*» même si le mécanisme exact restait indéterminé, du fait des circonstances de survenue des symptômes, et du profil évolutif de l'atteinte neurologique [52], [60], [61].

Au sein de son rapport final, le CSST a relevé plusieurs éléments :

- Des imperfections de traduction, erreurs de retranscription au sein de la Brochure Investigateur (BI) du BIA 10-2474 rédigée par le Laboratoire Bial.

Ces imperfections ont généré des ambiguïtés et difficultés de compréhension. Ceci méritait d'être signalé car la Brochure Investigateur est un document source de référence pour l'évaluation d'un produit de santé, rappelé par l'arrêté du 19 mai 2006 « *relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une Recherche BioMédicale (RBM) portant sur un médicament à usage humain* » [52].

- L'absence d'une évaluation neuropsychologique avec entretien clinique et tests cognitifs [52].

Il semble étonnant pour un essai clinique testant une molécule agissant via le SNC, qu'une évaluation neuropsychologique avec entretien clinique et tests cognitifs n'ait pas été prévue lors du bilan de sélection, ni à l'inclusion et au suivi des volontaires [52].

- Le mode d'escalade de doses

Dans cet essai, le mode de progression des doses était problématique car il était trop brutal en fin de progression alors que la logique scientifique aurait plaidé pour l'inverse. Si nous observons le saut de dose entre les groupes 4 et 5 (20 à 50 mg), nous constatons que celui-ci correspond à un rapport (facteur multiplicateur) de 2,5 alors qu'il n'est que de 2 (2,5 à 5 mg) entre les groupes 1 et 2, zone au sein de laquelle le risque pouvait être considéré comme faible du fait du faible écart entre les deux doses. La progression retenue à Rennes est, à la base, de type géométrique avec un facteur multiplicateur de 2, qui n'a pas été respecté entre 20 et 50 mg [52].

- Le choix de la dose maximale prévue

Il s'agit d'un point délicat à évaluer. Celle-ci a été fixée à 100 mg, aussi bien en administration unique qu'en administration répétée. Ce choix apparaît a priori logique si l'on extrapole à l'Homme les données mesurées chez l'animal :

L'extrapolation des No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) amène à une estimation très proche (96 mg) et celle de la concentration inhibant la FAAH aboutit à une dose comprise entre 10 à 40 mg. Estimé selon les critères habituellement utilisés (notamment

par l'Agence Européenne du Médicament) comme étant un produit non considéré à risque, l'utilisation de la NOAEL était réglementairement justifiée.

Le problème vient du fait que la réponse obtenue chez l'Homme est apparemment très différente de celle obtenue chez l'animal. En effet, l'inhibition de la FAAH obtenue chez l'Homme était quasi-complète à 5 mg. Dans ces conditions, le dosage choisi (100 mg) revenait à tester une dose 20 à 50 fois supérieure à celle supposée efficace, ce qui est excessif, même si la règle qui veut que l'on ne dépasse pas en première administration à l'Homme une dose correspondant à la NOAEL, a été ici respectée. Par conséquent, il aurait été logique et attendu que le plan d'escalade de doses soit revu à la lumière des données pharmacocinétiques recueillies chez les volontaires, hors cela n'a pas été le cas [52].

En février 2016, l'IGAS a publié un rapport sur ses premières constatations concernant cet incident grave. Puis en mai 2016, il publie le rapport complet et définitif et en conclut que malgré la réalisation de l'essai conformément au protocole, trois manquements majeurs ont été relevés [54], [62]:

- L'absence de recherche d'information en temps et en heure sur l'évolution de l'état de santé du volontaire sain hospitalisé et la non-suspension de l'administration du produit expérimental chez les autres volontaires du groupe n°5 (dose 50 mg) [54], [62].

Il s'agit ici d'un manquement majeur au regard de l'impératif fondamental de protection des personnes qui se prêtent à une RBM. Il a été constaté par l'IGAS que parmi les très nombreuses procédures écrites appelées plus communément Standard Operating Procedures (SOPs) élaborées par Biotrial, aucune ne définissait l'organisation et la conduite à tenir dans une telle circonstance. L'IGAS a considéré que l'esprit des BPC ainsi que celui de la réglementation encadrant les essais cliniques n'ont pas été convenablement respectés par la société [54].

- L'absence d'information suffisante donnée aux volontaires sains pour qu'ils soient en mesure de confirmer de façon éclairée leur consentement expressément renouvelé [54], [62].

Le lundi 11 janvier 2016, au lendemain de l'hospitalisation d'un volontaire sain faisant partie du groupe n°5 (dose 50 mg), les sept autres volontaires de ce même groupe ont reçu le traitement. Cependant, aucune information relative à l'état de santé du volontaire sain qui était hospitalisé au moment où le produit allait leur être administré, ne leur a été donnée. Il s'agissait pourtant d'une nouvelle information significative telle qu'évoquée dans la note d'information des volontaires qui accompagnait le formulaire de consentement éclairé à l'essai: « *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'ayant pas été mis au courant, ils n'ont donc pas pu réviser leur consentement à continuer de participer à l'étude. L'engagement de la société vis-à-vis des volontaires sains qu'elle a recrutés et impliqués dans cette recherche n'a donc pas été respecté [54].

- Le non-respect du devoir d'information sans délai à l'ANSM des EIG et de l'arrêt prématuré de l'essai [54], [62].

La CRO n'a prévenu l'ANSM des effets indésirables graves que le jeudi 14 janvier 2016, soit trois jours après la décision d'interrompre l'administration du traitement aux volontaires de la cohorte 3 et de mettre fin à l'essai. La CRO aurait dû déclarer sans délai ce fait nouveau à l'ANSM à compter du jour où elle en a eu connaissance, soit le 11 janvier 2016. Au vu de la gravité de l'évolution de l'état de santé du volontaire hospitalisé depuis le 10 janvier et de son lien possible avec le produit expérimental, il existait un enjeu de sécurité globale, pour tous les volontaires de la cohorte 3, ainsi que pour les autres volontaires des cohortes 1 et 2 ayant antérieurement participé à l'essai et pour d'autres personnes éventuellement incluses dans des protocoles portant sur une même classe de produit.

L'IGAS a qualifié ce manquement de 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 requises pour assurer la sécurité des personnes impliquées dans cet essai ou d'autres essais utilisant la même classe de produit* » [54].

Suite à cet évènement, la ministre de la santé Madame Marisol Touraine a pris la décision le 23 mai 2015 d'établir un plan d'action qui s'est basé sur les conclusions du rapport de l'IGAS afin de renforcer la sécurité des volontaires participant à un essai de phase I [63], [64], [65].

L'ensemble de ces déviations, de par leurs niveaux de gravité ont marqué le monde professionnel du médicament et le grand public à travers le monde [66]. L'ampleur de ces évènements n'est bien évidemment pas sans conséquences.

C. Conséquences

1. Mise en jeu de la sécurité des volontaires

La première et la principale conséquence de ces déviations est la mise en jeu de la sécurité des volontaires se prêtant à des essais. En effet, en reprenant les analyses du cas du Vioxx[®] et du cas de Rennes comme exemple, il a été démontré précédemment que ces déviations ont encouru à la sécurité des volontaires.

Les résultats consternants obtenus lors de l'essai APPROVe ont permis de conclure que le rofécoxib a été responsable d'au moins 38 000 attaques cardiaques et morts subites, et plus probablement de 88 000 à 139 000 victimes avec une mortalité estimée entre 30 à 40 %, rien qu'aux États-Unis, et cela sans préjuger d'éventuels effets à moyen et long terme [15]. Depuis sa commercialisation en 1999 jusqu'à son retrait en 2004, une estimation américaine faite par le Professeur DJ. Graham fait état d'environ 30 000 infarctus et morts subites imputables aux États-Unis au Vioxx[®], sans compter les accidents cérébraux [36]. En 2007, plus de 100 000 morts et 26 600 plaintes ont été recensés à travers le monde [15].

Concernant l'essai mené à Rennes, le CSST a rapporté que sur les 3 cohortes qui ont eu lieu, les six volontaires ayant reçu la dose de 50 mg ont tous été hospitalisés, dont l'un a succombé à ses séquelles.

Si nous reprenons l'exemple du Médiator[®], une estimation effectuée par le journaliste scientifique A. Mullard publié dans la revue The Lancet, a fait état de 500 à 2 000 décès relevés durant toute sa commercialisation sans compter les EI et les EIG non fatals [67].

En 1998, Les Professeurs J. Moore, R. Cohen et D. Furberg ont, à l'aide de publications scientifiques, analysé tous les EIG signalés à la FDA aux États-Unis entre 1998 et 2005 pour tout médicament ayant obtenu une AMM. Cette étude publiée en 2007 dans la célèbre revue JAMA a permis de démontrer que le nombre d'EIG dus aux médicaments a augmenté de 2,6 fois et est passé de 34 966 à 89 842. Le nombre de décès liés aux médicaments, a quant à lui augmenté de 2,7 fois et est ainsi passé de 5 519 à 15 107. Au total, 298 des 1 489 médicaments identifiés (20%) représentaient 407 394 des 467 809 EIG (87%) [68].

Nous pouvons constater que durant cette période d'analyse, il y a eu la commercialisation du Médiator depuis 1976, puis s'est succédée à cela la commercialisation du Vioxx® en 1999. Tous deux ont été responsables de nombreux cas d'EIG et de décès, ce qui a contribué par conséquent à l'augmentation du nombre d'EIG et de décès reporté par l'étude des Professeurs J. Moore, R. Cohen et D. Furberg.

Une autre estimation établit cette fois par les Professeurs P. Even et B. Debré a fait état de 100 000 décès depuis 1985 et de dizaines de milliers de complications graves chaque année liées à l'usage médicamenteux à travers le monde. Ces décès sont liés à la prise de médicaments dit à risque pour la sécurité des patients. En effet parmi les médicaments existant aujourd'hui, 40% d'entre eux sont jugés à risque pour la santé des patients [69].

L'ensemble de ces données permet de mettre en avant une augmentation significative du nombre d'EIG associés à l'usage médicamenteux durant ces dernières années, ce qui atteste de l'importance et de la nécessité de trouver des solutions afin de pallier ces déviations et d'assurer au mieux la sécurité des patients. De plus, ces publications et ces résultats ne passent pas inaperçus du monde médiatique qui s'empare de ces affaires et diffuse ces informations en masse auprès de la population au niveau mondial.

2. Conséquence médiatique : « Quand les médias s'en mêlent »

De nos jours, grâce aux nouvelles avancées technologiques, les citoyens des pays développés sont de plus en plus au fait sur l'actualité de leur pays, mais aussi sur l'actualité au niveau mondial. Ceci permet à la population d'interagir avec les événements qui ont lieu en temps réel et ils deviennent ainsi acteurs du monde qui les entoure. Cependant, cette diffusion d'information de manière quasiment instantanée peut générer de l'information erronée et donc amener à un jugement faussé sur les événements qui ont eu lieu.

Ces cas de déviations aussi marquants soient-ils, sont très vite relatés et vulgarisés par les médias avant même que les enquêtes pour élucider ces incidents ne soient établies. En reprenant pour exemple l'analyse du cas du Vioxx[®] et de celui de Rennes, la presse a fait l'usage de titres accrocheurs et frappants tel que « *Essai de Rennes : dissimulations, mensonges... le scandale s'amplifie* »⁷, « *Essai clinique de Rennes : les cobayes de Biotrial témoignent* »⁸ ou encore « *Le Vioxx, l'autre médicament tueur en série* »⁹ afin de marquer les esprits et d'attirer l'œil.

Ces déviations sont parfois même qualifiées de scandales sanitaires. En effet en 2010 la revue l'Express a publié un article sur l'incident du Médiator[®] en utilisant en titre accrocheur « *Comprendre le scandale sanitaire du Médiator* »¹⁰.

Certaines revues comme Le Figaro, ou encore Le Nouvel Observateur qualifient même les volontaires de cobayes humains, comme énoncé précédemment.

⁷ Le Nouvel Observateur. (2016). *Essai de Rennes : dissimulations, mensonges... le scandale s'amplifie*. Disponible sur : <http://tempsreel.nouvelobs.com/sante/20161011.OBS9665/essai-de-rennes-dissimulations-mensonges-le-scandale-s-epaissit.html> (consulté le 20 mai 2017)

⁸ Le Figaro. (2016). *Essai clinique de Rennes : les cobayes témoignent*. Disponible sur : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/10/17/25529-essai-clinique-rennes-cobayes-biotrial-temoignent> (consulté le 20 mai 2017)

⁹ Atlantico. (2011). *Le vioxx, l'autre médicament tueur en série*. Disponible sur: <http://www.atlantico.fr/decryptage/vioxx-sante-medicaments-interdiction-60-000-morts-155790.html> (consulté le 20 mai 2017)

¹⁰ Express. (2010). *Comprendre le scandale sanitaire du Médiator*. Disponible sur : http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/comprendre-le-scandale-sanitaire-du-mediator_937255.html (consulté le 20 mai 2017)

Pour compléter l'analyse, en reprenant par exemple le cas du Vioxx[®], même si celui-ci a relevé d'une déviation grave qui était d'avoir dissimulé des données de sécurité sur le plan cardiovasculaire après sa mise sur le marché, celui-ci n'avait guère relevé de tel faits de sécurité lors des essais menés avant l'obtention de son AMM.

La manière dont sont présentés les faits relatés par les médias pourrait sous-entendre que les autorités du médicament sont corrompues par les laboratoires pharmaceutiques. Concernant le cas de l'incident de Rennes par exemple, la revue l'Express a publié un article intitulé « *Essai clinique mortel de Rennes: l'ANSM "dément" avoir caché des informations* »¹¹.

Or, après avoir analysé précédemment des cas de déviations, force est de reconnaître que ces déviations sont beaucoup plus complexes à définir et à expliquer que le simple fait de dire que les autorités ont menti, ou que celles-ci sont corrompues.

Ces événements sont traités par les autorités du médicament et le ministère de la santé avec le sérieux qui s'impose. Dès lors que l'information est divulguée au grand jour, l'information est alors diffusée par l'ensemble des médias. Les propos avancés et les termes employés par ceux-ci, aussi fort soient-ils, pourraient ainsi remettre en cause la crédibilité et l'innocuité des laboratoires pharmaceutiques, mais aussi a posteriori le bien-fondé de la recherche clinique.

¹¹ Express. (2016). *Essai clinique mortel de Rennes : l'ANSM « dément » avoir caché des informations*. Disponible sur : http://www.lexpress.fr/actualite/societe/essai-clinique-mortel-de-rennes-l-an-sm-dement-avoir-cache-des-informations_1839467.html (consulté le 20 mai 2017)

3. Vision détériorée de l'industrie pharmaceutique et de la recherche clinique

Ces déviations, de par leur niveau de gravité ont heurté la confiance des chercheurs et des citoyens, tant dans la rigueur de mener les essais que dans la qualité scientifique des données publiées [51].

En raison du parti pris des médias, l'opinion publique sur les laboratoires pharmaceutiques ainsi que sur le monde de la recherche clinique est fortement influencée, ce qui détériore la vision globale de la recherche clinique en plus de celle des laboratoires pharmaceutiques.

La population pourrait avoir tendance à faire de moins en moins confiance à la recherche et ainsi remettre en cause le bien-fondé de celle-ci. Les Professeurs G. Barbier et Y. Daudigny ont énoncé lors d'un rapport d'information du sénat en juin 2016 que l'industrie pharmaceutique était parfois qualifiée de « *monstre assurant ses intérêts financiers au détriment des objectifs de santé publique* » du fait de la mise sur le marché de médicaments peu efficaces en comparaison avec les médicaments précédemment commercialisés, et du fait de leurs effets secondaires supérieurs aux bénéfiques qu'ils apportent [27].

L'accumulation de ces déviations a suscité de la crainte auprès de la population, ce qui pourrait expliquer la baisse des inclusions au sein des essais.

Toujours en suivant cette hypothèse, d'après une enquête menée par le LEEM (Les Entreprises du Médicament) en 2014, le nombre moyen de patients recrutés par essai clinique est en baisse. En effet, malgré un nombre d'études qui est similaire entre 2012 et 2014, nous pouvons constater que le nombre de participants aux essais cliniques observe une baisse de 33,8%, tous essais confondus, en deux ans, ce qui est non négligeable (Figure 7) [70].

Phase	Enquête 2012		Enquête 2014		Variation entre 2012 et 2014
	Nombre d'études	Nombre de patients	Nombre d'études	Nombre de patients	Variation du nombre de patients (%)
Phase I	110	2 990	116	2 349	-21,5%
Phase II	139	2 793	166	3 107	+11%
Phase III	282	13 215	268	8 562	-35,3%
Phase IV	28	3 116	13	616	-80,3%
Total	559	22 114	563	14634	-33,8%

Figure 7 : Nombre de patients participant à des essais cliniques entre 2012 et 2014¹²

Nous pouvons constater, grâce aux résultats de cette enquête, que nous nous trouvons dans un contexte international de diminution générale du recrutement de volontaires en recherche clinique. En effet, nous pouvons observer que le ratio du nombre de patients recrutés par million d'habitants a diminué sur l'ensemble des pays au niveau mondial. La moyenne en Europe était estimée à 177,0 en 2012 contre 139,9 en 2014 et la moyenne mondiale est quant à elle passée de 45,0 à 34,1, ce qui n'est pas négligeable (Figure 8) [70].

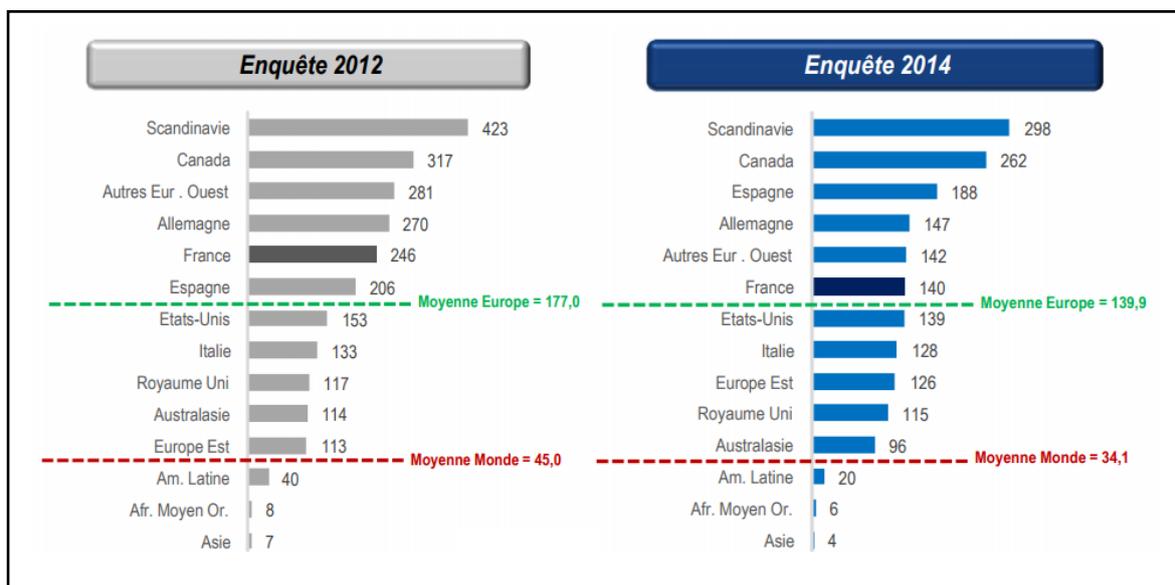


Figure 8: Ratio du nombre de patients recrutés par million d'habitants entre 2012 et 2014¹³

¹² Figure adaptée de : 70. LEEM. (2014). *Place de la France dans la recherche clinique internationale*. Disponible sur : <http://www.ariis.fr/wp-content/uploads/2016/02/RAPPORT-FINAL-Leem-Enquete-AttractiviteA%CC%83%C2%A9-2014-VF.pdf> (consulté le 23 mai 2017)

¹³ 70. LEEM. (2014). *Place de la France dans la recherche clinique internationale*. Disponible sur : <http://www.ariis.fr/wp-content/uploads/2016/02/RAPPORT-FINAL-Leem-Enquete-AttractiviteA%CC%83%C2%A9-2014-VF.pdf> (consulté le 23 mai 2017)

Cette baisse d'activité de recrutement, contribue avec un ensemble d'autres facteurs extrinsèques (ex : géographie) et intrinsèques (ex : finances), à motiver les laboratoires pharmaceutiques à effectuer leurs essais cliniques dans les pays émergents tel que la Chine, le Brésil, le Mexique ou encore la Thaïlande [71].

4. Délocalisation des essais cliniques dans les pays émergents

Une enquête menée par le LEEM en 2010 a permis de démontrer que ces pays en voie de développement observent une croissance du nombre de recrutement des patients estimé à 1 à 2%, contrairement à l'Europe et l'Amérique du nord qui présentent une phase de décroissance de 1 à 2% (Figure 9) [71], [72].

	Années	Etudes (n)	Patients recrutés [n (%)]	Variation du nombre de patients recrutés entre 2008 et 2010 (%)
Europe	2010	328	151 897 (61%)	-3%
	2008	385	197 701 (63%)	
Etats-Unis	2010	193	38 334 (15%)	-2%
	2008	181	40 433 (13%)	
Canada	2010	140	8 626 (3%)	- 2%
	2008	191	14 695 (5%)	
Asie	2010	131	19 410 (8%)	+1%
	2008	135	22 658 (7%)	
Amérique latine	2010	120	23 444 (9%)	+2%
	2008	161	23 341 (7%)	
Moyent Orient	2010	78	2 498 (1%)	0 %
	2008	74	4 354 (1%)	

Figure 9 : Comparaison de l'importance du recrutement selon les pays (ou aires géographiques) lors des 2 enquêtes réalisées en 2008 et en 2010 par le LEEM ¹⁴

¹⁴ Figure adaptée de : 72. Lassale. C., Sibener. C., Behier. J *et al.* (2011). Place de la France dans la recherche clinique internationale : enquête 2010 du LEEM France et recherche clinique internationale. *Thérapie*, 66 (1), 1-15. Disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S0040595716307429/1-s2.0-S0040595716307429-main.pdf?_tid=71d6f442-840e-11e7-9dd7-00000aacb362&acdnat=1503058503_ff1dadd8a94b29fb56eefb801f9cbc7c (consulté le 23 juin 2017)

De plus, une estimation du Professeur G. Mathis a permis de relever un taux de recrutement dans les pays en voie de développement jusqu'à dix fois supérieur à celui des pays où le marché est dit établi [73].

La délocalisation des essais cliniques dans les pays émergents relève de nombreux facteurs extrinsèques et intrinsèques. En premier lieu, il y a le facteur géographique qui entre en jeu. En effet les essais sont effectués sur des pathologies bien spécifiques dont la prévalence est élevée dans certaines zones géographiques du monde. Par exemple en Amérique latine et en Amérique du nord, la prévalence du cancer du sein est supérieure à 64,8% (Figure 10) [74].

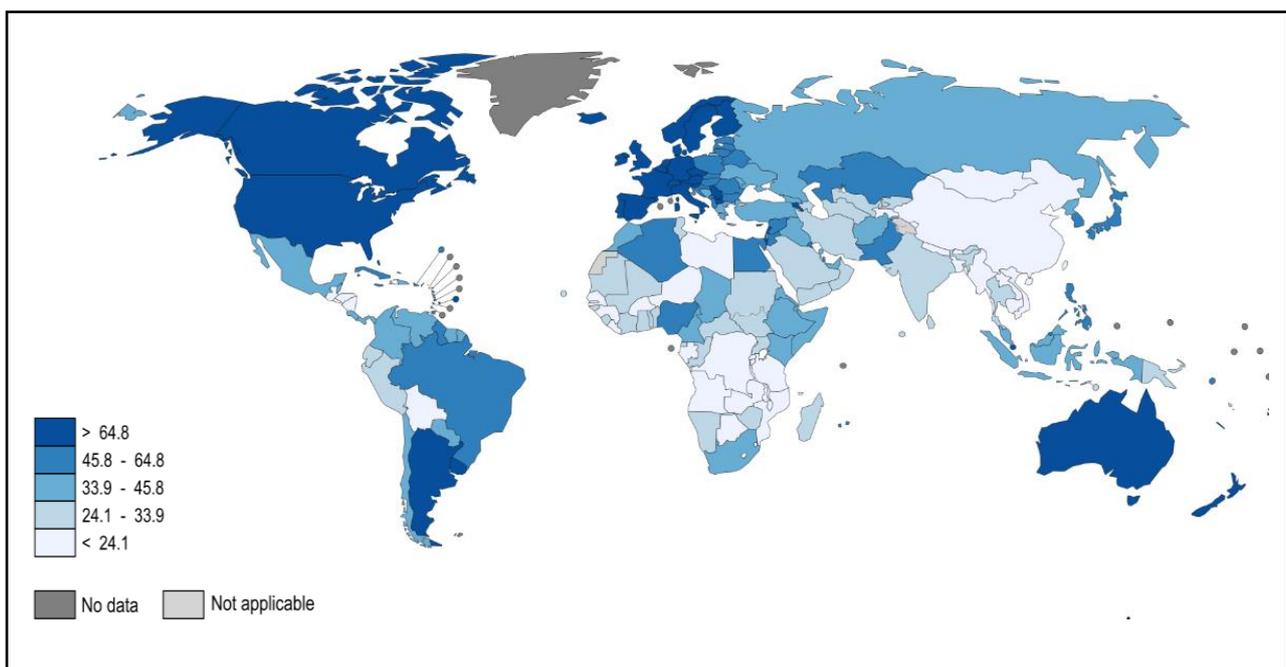


Figure 10 : Prévalence du cancer du sein (estimée en %) à travers le monde en 2012¹⁵

¹⁵ 74. International Agency for Research on Cancer. (2012). *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*.

Disponible sur: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (consulté le 23 juillet 2017)

En Afrique subsaharienne, la pathologie affectant le plus la population est le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), avec une prévalence de 15 à 28%. (Figure 11) [75].

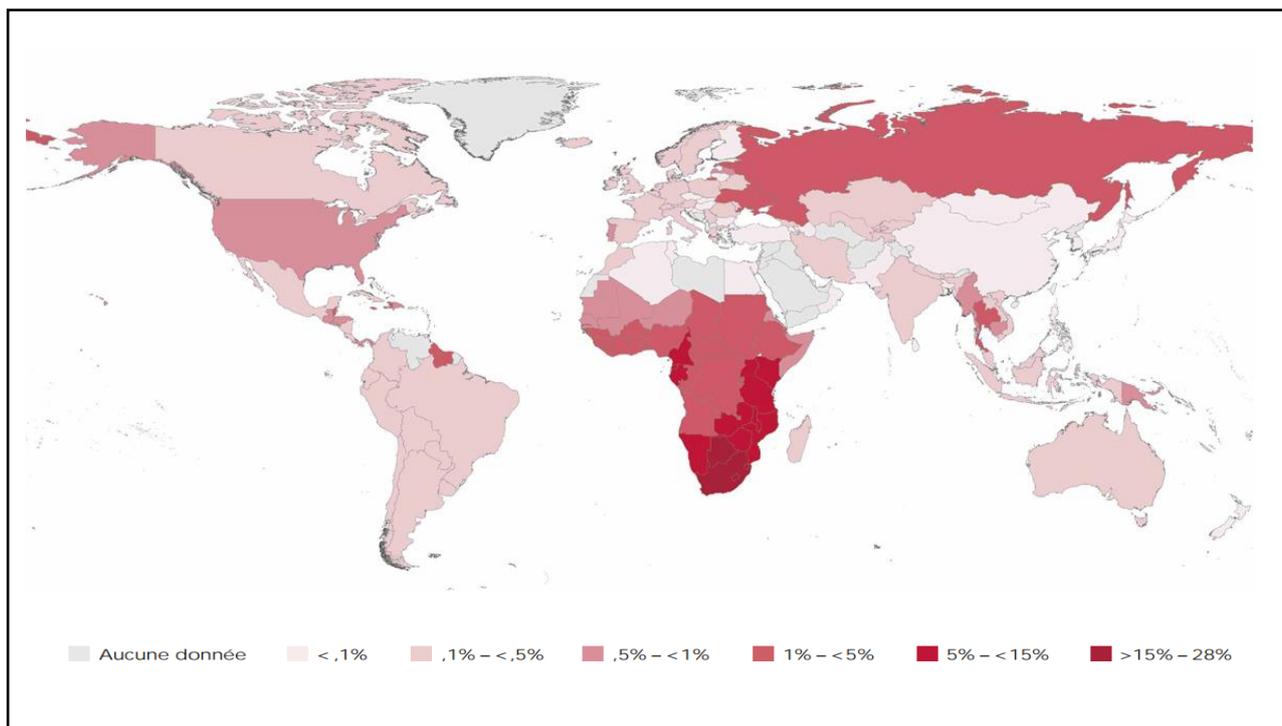


Figure 11 : Prévalence du VIH à travers le monde en 2009¹⁶

La prévalence de ces pathologies étant élevée dans ces continents motivent ainsi les firmes à y effectuer leurs essais. En second lieu, il y a aussi le facteur financier, influencé par la baisse du recrutement des volontaires dans les pays où le marché est dit établi. Effectuer ces essais dans ces pays permet ainsi aux firmes de faciliter le recrutement des patients.

En effet, la diffusion médiatique de ces déviations, très sensible dans les pays développés, est moindre dans les pays émergents. Ceci pourrait être expliqué par l'accès à l'information qui est assez disparate en fonction des régions, les essais se réalisent plutôt dans les zones ruralisées et la diffusion de l'information n'est peut-être pas leurs priorité. Ajouté à cela, les approches culturelles et sociétales de ces populations envers le monde médical sont autant de facteurs influençant le recrutement des patients.

¹⁶ 75. ONUSIDA. (2010). *Le point sur l'épidémie*. Disponible sur: http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_Chap2_Fr.pdf (consulté le 23 juillet 2017)

Ce grand nombre de sujets potentiels permet d'accélérer la phase de recrutement de l'essai, sachant que d'après une estimation faite par la CRO Health Decision, entre 80 à 90% des études cliniques échouent à recruter dans les temps impartis. Le fait de mener des essais cliniques dans ces régions permet ainsi de pallier ce frein qui peut se révéler coûteux et chronophage [76].

A la suite de ces différentes déviations qui ont entraîné des conséquences variées, les autorités ont toujours réagi en mettant en place les mesures nécessaires afin de pallier ces déviations. En 1947, l'élaboration du code de Nuremberg a fait suite aux nombreux abus à la personne participant à des essais cliniques durant la seconde guerre mondiale. Puis il y a eu la déclaration d'Helsinki, l'élaboration des BPC et des directives européennes.

Les Professeurs G. Barbier et Y. Daudigny ont, grâce à une estimation du LEEM, affirmé qu'aujourd'hui à travers le monde plus de 180 molécules sont à l'heure actuelle en développement [27], et près de 150 000 essais cliniques sont en cours selon une estimation du Pr. Borch-Jacobsen, incluant des dizaines de millions de personnes [77]. Il est donc primordial d'assurer au mieux la sécurité des volontaires.

A travers ces lois et règlements internationaux qui ont été élaborés depuis 1947 jusqu'à nos jours, chaque essai clinique est conduit aujourd'hui dans un cadre réglementaire qui garantit sa justification éthique autant que sa pertinence scientifique. L'harmonisation constante entre les différentes pratiques et le partenariat entre les pays et les acteurs permet de renforcer la protection et le bien-être des volontaires se prêtant à des essais cliniques [78]. Cependant d'autres alternatives et mesures pourraient être mises en place afin d'accentuer d'autant plus la sécurité des patients.

III. Quelles sont les perspectives d'avenir ?

A. Mesures à mettre en place

1. Instauration d'un système d'évaluation graduelle des risques

L'incident de Rennes, ou encore celui de Londres ont permis de montrer que le développement d'un médicament comportera toujours des risques pour l'Homme. Il est impossible d'identifier tous les composés à haut risque qui nécessitent une évaluation des risques élevée. Cependant, des moyens peuvent être mis en place afin de les limiter au maximum.

Aujourd'hui en France, un système de permanence de pharmacovigilance au niveau national est en train de se mettre en place. Celui-ci devrait permettre de recevoir et de traiter à tout moment les EIG et faits nouveaux de sécurité pour une molécule donnée. Afin de renforcer la sécurité des patients se prêtant à des essais en phase I, nous pourrions mettre en parallèle de cette permanence d'autres mesures de sécurité.

En effet, il existe aux Pays-Bas, un système d'évaluation graduelle des risques qui a été mis en place pour toute nouvelle molécule à l'essai en phase I. Ce système consiste à surveiller de manière attentive les effets pharmacologiques (PK et PD) et cliniques de la molécule à l'essai lors de l'escalade de dose chez les volontaires. Ce système d'analyse permet de détecter toute valeur anormale, ce qui permet de reporter rapidement l'information auprès de l'investigateur. Ce système offre actuellement la meilleure garantie de restitution rapide des EI des nouvelles molécules en essai [79].

Pourquoi ne pas instaurer en France et dans les autres pays européens cette évaluation de manière systématique à tout essai clinique de phase I ?

Pour ce faire, ce système d'évaluation graduelle des risques pourrait être installé dans tous les centres de référence en phase I au niveau européen. En France par exemple, ce système pourrait être relié au système de pharmacovigilance national.

Ce système mis en place en parallèle de la permanence de pharmacovigilance permettra de suivre en temps réel les EIG et d'identifier rapidement s'il y a un lien de causalité entre le médicament à l'essai, la dose administrée et la symptomatologie du patient et d'agir ainsi dans les plus brefs délais pour renforcer la sécurité et le bien-être de tous les autres volontaires.

Si nous reprenons pour exemple le cas de Rennes, la déviation qui a été relevée par l'IGAS, était la poursuite de l'administration du traitement aux autres volontaires malgré la non transmission de l'EIG. La mise en place de ce système palliera à l'avenir ce type de déviation.

Après sa mise en place, une évaluation à cinq ans pourrait être effectuée afin de voir si ce système aura permis de réduire le nombre d'EIG recensés pour une molécule donnée.

En matière de financement, étant donné que ce système pourrait être appliqué au niveau européen, le Programme Cadre pour la Recherche et le Développement (PCRD), dont l'objectif est de promouvoir la capacité d'innovation de l'Europe, pourrait être une des sources de financement de ce projet, en complément de la taxe fiscale additionnelle à celle prélevée sur le chiffre d'affaires des firmes pharmaceutiques.

2. Remaniement du système d'analyse des demandes d'autorisation d'essai clinique et d'AMM par les autorités compétentes

L'affaire du Vioxx® a montré les limites de l'AMM quant au système d'évaluation pour les demandes de mise sur le marché. Les patients sont exposés aux effets de nouveaux médicaments dont la balance bénéfices/risques est encore mal cernée, même dans des domaines où l'on dispose déjà de nombreux médicaments [45].

De plus, d'après une estimation du Docteur B. Dalbergue, chaque année près de 200 000 personnes sont victimes d'accidents médicamenteux en Europe [80]. Il serait donc pertinent de modifier le système d'analyse des demandes d'AMM.

Dans une démarche globale il serait intéressant d'appliquer ces modifications du système à l'ensemble des phases d'essais cliniques. En effet, si nous reprenons pour exemple l'incident de Londres, les autorités après enquête se sont aperçues qu'il y avait eu un autre essai mené avec cette même molécule auparavant et qui a été arrêté prématurément pour cause de nombreux EIG. Si les autorités avaient disposé de ces résultats au préalable, cela aurait sûrement remis en cause l'avis favorable délivré.

Il est donc primordial de renforcer les exigences relatives à l'évaluation du médicament par les autorités compétentes [27]. Un changement du système d'évaluation pour les demandes d'autorisation d'essai clinique et les demandes d'AMM permettrait à l'avenir une meilleure évaluation d'un dossier pour une molécule donnée [45].

Le système d'évaluation actuel d'une molécule, que ce soit pour une demande d'AMM ou pour une demande d'essai clinique, repose sur l'étude des résultats obtenus lors des essais précliniques et cliniques fournis par la firme aux autorités. Cependant, afin de permettre une meilleure évaluation du rapport bénéfices/risques d'une molécule, il faudrait que les autorités disposent de l'ensemble exhaustif des données précliniques et cliniques concernant la molécule à l'étude.

Grâce à la directive européenne publiée en 2014, qui entrera en application en 2018 en France, les autorités devront disposer de l'ensemble exhaustif des données précliniques et cliniques pour la molécule à l'étude, ce qui contribuera à une meilleure évaluation des dossiers pour les demandes d'AMM.

Afin d'appuyer cette directive, le nouveau système d'évaluation pourrait comporter en plus une analyse des données précliniques et cliniques des autres études effectuées (en amont ou en parallèle s'il y a lieu), sur la même molécule afin d'en analyser les résultats et de les comparer à ceux obtenus pour la molécule nécessitant une autorisation d'essai ou d'AMM. Ces deux paramètres réunis devraient permettre d'assurer une analyse complète du dossier pour une molécule donnée.

Cette mesure aurait pour effet de pallier les déviations telles que constatées dans l'affaire du Vioxx[®]. Pour mémoire, dans le cas du Vioxx[®] une méta-analyse relevant des EI cardiovasculaires n'avait pas été transmise aux autorités compétentes.

En matière de financement, concernant ces modifications réglementaires, si nous prenons l'exemple de la France, une estimation du Professeur F. Zannad a permis d'observer que la France est le troisième pays européen en matière d'investissements en recherche et développement, représentant un montant total de 115 millions d'euros chaque année, servant à la rémunération des investigateurs et des structures de soins, et environ 29 millions d'euros consacrés aux coûts du personnel responsable du suivi des essais [81].

Le Docteur P. Benkimoun a estimé que la part de l'état dans le financement de la recherche en France était estimée à 38,7 % [82]. De ce fait, au niveau national, en France, cette modification de réglementation pourrait être financée sur les fonds propres du ministère de la santé.

Ces différentes perspectives d'avenir permettraient sur le long terme de pallier ces déviations qui vont à l'encontre des BPC. Cependant, malgré le renforcement de la réglementation en vigueur, force est de reconnaître que des déviations persisteront. D'autres perspectives pourraient être ainsi envisagées. Il serait intéressant d'agir au niveau des conséquences directes qu'engendrent ces déviations. La principale conséquence étant la mise en jeu de la sécurité des patients, il faudrait que ceux-ci soient éduqués et informés au mieux par notre système de soins.

3. Création d'un partenariat entre le CEPS et la CNAM

Enfin, afin de favoriser le bon usage du médicament et d'agir sur les comportements de prescription et d'usage, une fois celui-ci commercialisé, il serait intéressant de développer en France un partenariat entre le Comité d'Economique des Produits de Santé (CEPS) et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) [27].

Le CEPS est un organisme fixant le prix des médicaments pris en charge par l'assurance maladie. Il contribue entre autre à l'élaboration de la politique du médicament et met en œuvre les orientations qu'il reçoit des ministres. Il peut conclure avec les firmes des conventions portant sur les engagements des entreprises concernant le bon usage des médicaments [83].

La CNAM quant à elle, participe à la définition de la politique de l'assurance maladie en France [84]. Elle a pour objectif de réévaluer régulièrement les taux de remboursements des médicaments, et assure entre autre un rôle de prévention en matière de sécurité au travail en proposant notamment des séances d'informations, voire des diagnostics de dangerosité des postes de travail [85].

Il serait intéressant de s'inspirer de ce système de prévention en matière de sécurité au travail et de le transposer en séance d'information et prévention auprès des usagers sur la sécurité et le bon usage d'un médicament. Appliqué en partenariat avec le CEPS qui se charge de la politique et du bon usage du médicament, la mise en place de ce partenariat permettrait la création de séances d'information au sein des cliniques, des hôpitaux et des structures spécialisées quant aux précautions d'emploi d'un médicament (ex : utilisation hors AMM, posologie, contre-indications) souvent mal connues du grand public. Ce système pourrait être appliqué progressivement à chaque nouveau médicament mis sur le marché.

Nous pourrions émettre l'hypothèse que plus nous renforçons l'éducation thérapeutique des patients, plus les laboratoires seront vigilants quant aux différents EI des médicaments. Ce partenariat pourrait être financé par la CNAM, et devrait permettre à long terme de réduire le nombre d'accidents médicamenteux qui pourraient être ainsi évités.

L'ensemble de ces mesures aurait un impact sur l'économie de la santé à l'échelle mondiale.

B. Retombées économiques

Le modèle économique dans l'industrie du médicament a longtemps été fondé sur l'innovation en même temps que le développement de ce que l'on appelait les médicaments «*blockbusters*», traitements susceptibles d'engendrer un chiffre d'affaires de plus d'un milliard de dollars par an comme le cas du Vioxx[®] par exemple. La fin de cette période s'est caractérisée par un faible nombre d'innovations thérapeutiques majeures, qui a conduit à une certaine stabilisation du marché du médicament en France. Ce modèle est profondément remis en cause depuis quelques années, sous l'effet d'un retour de l'innovation qui a engendré une stabilisation des dépenses de médicaments [27].

L'industrie du médicament, de par son dynamisme et sa compétitivité, est un secteur particulièrement porteur pour l'avenir et constitue un secteur stratégique sur le plan économique à l'échelle mondiale. Cette position s'explique à la fois par la croissance continue de la demande (en raison du vieillissement global de la population), la progression des maladies chroniques et rares et le caractère très innovant du secteur grâce notamment au développement des biotechnologies, des thérapies ciblées et de la médecine personnalisée [27].

D'un point de vue économique, les diverses conséquences de ces déviations aux BPC telle que la mise en jeu de la sécurité des patients, engendrent des surcoûts non négligeables tant pour les fonds publics que pour les firmes pharmaceutiques.

En effet, en reprenant l'affaire du Vioxx, ce médicament était à l'origine en 2003 de 11% du chiffre d'affaires de la société et avait rapporté 1,9 milliards d'euros. En 2007, trois ans après le retrait du médicament et avec plus de 100 000 morts, la société a signé un accord amiable réglant l'essentiel des 26 600 plaintes déposées à son encontre pour un montant d'environ 4,2 milliards d'euros [15].

Les différentes perspectives d'avenir qui sont proposées afin de pallier ces déviations vont engendrer des dépenses pour leurs mises en œuvre, qui seront amorties en quelques années par des économies non substantielles au niveau mondial tant pour l'économie privée que public.

La première mesure consiste en l'instauration d'un système d'évaluation graduelle des risques au sein des centres de référence en phase I. Ce système engendrera un coût qui sera financé par le PCRD et par les firmes pharmaceutiques. Cependant, cette dépense sera largement rentabilisée grâce à l'évitement de nombreux EIG qui engendreraient des frais de soins et d'hospitalisation et à posteriori des procédures juridiques.

La deuxième mesure consiste à remanier la réglementation quant au système d'évaluation des demandes d'essai clinique et d'AMM. Ces modifications réglementaires entraîneront des coûts sur le budget du ministère de la santé, qui seront amortis en quelques années tout comme la mesure précédente par l'évitement de nombreux EIG qui engendreraient des coûts similaires au niveau des soins et des procédures juridiques.

La dernière mesure consiste en la création d'un partenariat entre le CEPS et la CNAM, favorisant la création de séances d'informations et de préventions sur le bon usage du médicament auprès de la population. La création de ces séances engendrerait des coûts qui seraient financés par la CNAM. Ces coûts seraient amortis en quelques années tout comme les mesures énoncées précédemment par l'évitement des EIG. Cette mesure devrait permettre d'éviter la commercialisation de médicaments à tort, engendrant ainsi une rationalisation des dépenses tant pour le système de santé que pour les firmes pharmaceutiques.

L'ensemble de ces mesures renforçant la sécurité des volontaires permettraient sur le long terme de réduire le nombre de déviations, et ainsi de réduire le nombre d'EIG et d'hospitalisation. Par conséquent, les retombées économiques qui en découleraient seraient non substantielles et pourraient servir au financement de nouveaux projets de recherche sur le long terme.

Conclusion

Depuis la naissance des premiers essais cliniques dans les années 1940 à nos jours, de nombreuses déviations ont vu le jour. L'ensemble des expériences menées contre le gré des patients durant la seconde guerre mondiale a suscité l'instauration d'une réglementation en vigueur au niveau national et international fixant un cadre aux essais menés sur l'Homme.

Cependant, malgré les évolutions réglementaires qui ont débutées depuis 1947 avec la création du code de Nuremberg jusqu'à nos jours avec l'instauration des BPC, les déviations persistent. L'analyse du cas du Vioxx[®] et de celui de Rennes, a permis de mettre en lumière des exemples de déviations, tous deux mettant en jeu la sécurité des patients.

Même si les essais cliniques restent aujourd'hui indispensables pour tester de nouvelles molécules, force est de reconnaître que les déviations qu'ils engendrent posent à l'heure actuelle de nombreux problèmes d'ordre éthique et sociétal. Ces déviations ont pour conséquence de remettre en cause la légitimité de la médecine moderne auprès de la population [86]. Très médiatisées, ces déviations qualifiées de scandales sanitaires remettent en question la transparence des laboratoires pharmaceutiques et le bien-fondé des essais menés sur l'Homme en qualifiant les volontaires de cobayes humains. Par conséquent, le nombre de volontaires dans les essais a été observé à la baisse. Pour cette raison, combinée à de nombreux autres facteurs extrinsèques et intrinsèques, de plus en plus de laboratoires se délocalisent et réalisent leurs essais cliniques dans les pays émergents où le recrutement de patients y est facilité. Ceci s'explique notamment par des approches culturelles et sociétales différentes de ces populations envers le monde médical.

Chaque essai clinique est conduit à l'heure actuelle dans un cadre réglementaire qui garantit sa justification éthique autant que sa pertinence scientifique. Aujourd'hui, à travers le monde, des centaines de molécules sont en développement. Par conséquent, de nombreux essais cliniques sont en cours, incluant des dizaines de millions de personnes.

L'harmonisation constante entre les différentes pratiques permet de renforcer la protection et le bien-être des volontaires se prêtant à des essais cliniques. Cependant d'autres alternatives pourraient être mises en place afin de renforcer la sécurité des patients.

En premier lieu, un système d'évaluation graduelle des risques pourrait être instauré au niveau européen de manière routinière pour toute nouvelle molécule à l'essai. Ce système permettrait d'offrir une meilleure garantie de restitution rapide des EIG.

De plus, l'affaire du Vioxx[®] ainsi que l'incident de Londres ont montré les limites de l'AMM et des autorisations d'essais quant au système d'évaluation des dossiers.

De ce fait, un changement du système d'évaluation pour les demandes d'autorisation d'essais ainsi que pour les demandes d'AMM pourrait être mis en place, ce qui permettrait à l'avenir une évaluation exhaustive d'un dossier pour une molécule donnée.

Enfin, un partenariat entre le CEPS et la CNAM pourrait être créé afin de sensibiliser et de favoriser le bon usage du médicament auprès de la population.

Ces mesures pourraient permettre sur le long terme de réduire le nombre de déviations, et ainsi de renforcer la sécurité de la population.

Aujourd'hui, les exigences sont telles envers le monde de la recherche, que les populations n'admettent pas que l'innovation thérapeutique soit à l'origine d'effets néfastes pour la santé. Cependant, tout développement de médicament comporte des risques inhérents à la démarche expérimentale. Serons-nous donc capable de relever ce défi de continuer à développer de nouvelles thérapies innovantes tout en préservant la sécurité des patients?

BIBLIOGRAPHIE

1. Larousse. (2006). *Déviaton*. Disponible sur : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/d%C3%A9viation/24993> (consulté le 11 mai 2017)
2. Légifrance. (2006). *Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain*. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256> (consulté le 25 juin 2017)
3. Les Cliniques Universitaires de Bruxelles - Hôpital Erasme. (2017). *Déviations ou violations de protocoles - des bonnes pratiques cliniques (BPC)*. Disponible sur : <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/comite-d-ethique/etudes-clinique/s/suivi-d-un-projet-d-etude-clinique-ou-aut-0> (consulté le 13 mai 2017)
4. GINECO. (2016). *Enquête déviations au protocole*. Disponible sur : <http://www.arcagy.org/arcagy-organisation-et-recherche/assets/files/espace-pro-pdf/prese-ntations-10-rencontres-scientifiques-gineco-2016/10mars/Session-ARCs/4-Christine-MON-TOTO-GRILLOT-&-Nicolas-GANE-Enquete-deviations-majeures.pdf> (consulté le 12 juillet 2017)
5. Bell. R. (1995). Les cobayes humains du plutonium. *La Recherche*, 126 (275), 384-393. Disponible sur : https://www.dissident-media.org/infonucleaire/LaRecherche_n275_avril1995.pdf (consulté le 12 juin 2017)
6. Encyclopédie multimédia de la Shoah. (2011). *Les expériences médicales nazies*. Disponible sur : <https://www.ushmm.org/wlc/fr/article.php?ModuleId=275> (consulté le 12 juin 2017)

7. Bayle. F. (1950). *Croix gammée contre caducée : Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale*. Neustadt, 1493-1495.

Disponible sur : http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/nuremberg_f.pdf

(consulté le 28 mars 2017)

8. Dorozynski. A, Cambell. P. (1994). Le scandale des cobayes humains. *Science & Vie* (917), 52-57. Disponible sur : http://atomicsarchives.chez.com/cobaye_humains.html

(consulté le 18 avril 2017)

9. Association Médicale Mondiale déclaration d'Helsinki. (1964). *Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains*. Disponible sur :

<http://www.saintluc.be/recherche/documents-information-cehf/declaration-helsinki-1964-2015-08-20.pdf> (consulté le 29 mai 2017)

10. International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. (1996). *Guideline for Good Clinical Practice, E6 (R1)*.

Disponible sur :

https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf (consulté le 29 avril 2017)

11. Le parlement européen. (2001). *Directive 2001/42/CE du parlement européen et du conseil relative à l'évaluation des incidences de certains plans et programmes sur l'environnement*. Disponible sur :

www.unece.org/fileadmin/DAM/env/eia/EC_sea_Directive/ec (consulté le 15 mars 2016)

12. Tribouilloy. C., Jeu. A., Maréchaux. S *et al.* (2011). Benfluorex (Mediator®) et atteintes valvulaires. *La Presse Médicale*, 40 (11), 1008-1016.

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/668406> (consulté le 12 mai 2017)

13. Légifrance. (2011). *Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*. Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id> (consulté le 15 juillet 2016)

14. ANSM. (2004). *Retrait mondial de la spécialité Vioxx®*. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Retrait-mondial-de-la-specialite-Vioxx-R> (consulté le 03 juin 2017)
15. Société Chimique De France. (2016). *Vioxx*. Disponible sur : <http://www.societechimiquedefrance.fr/vioxx.html> (consulté le 13 mai 2017)
16. HEC. (2011). *Essais cliniques de médicament: Illustration par le Vioxx*. Disponible sur : https://hec.unil.ch/docs/files/38/789/latsis_vioxx.pdf (consulté le 13 mai 2017)
17. Suntharalingam. G, Perry. M, Ward. S *et al.* (2006). Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *The New England Journal of Medicine*, (355), 1018-1028. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa063842#t=article> (consulté le 13 mai 2017)
18. Sénat. (2016). *Séance du 3 mai 2016 (compte rendu intégral des débats)*. Disponible sur : <https://www.senat.fr/seances/s201605/s20160503/s20160503010.html> (consulté le 23 juin 2017)
19. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille. (2017). *Evolution réglementaire de la recherche clinique : quel impact sur la pratique ?*.
20. ANSM. (2016). *Essais cliniques : publication d'un nouveau règlement européen – Point d'Information*. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Point-d-Information/Essais-cliniques-publication-d-un-nouveau-reglement-europeen-Pointd-Information> (consulté le 15 mars 2016)

21. Journal officiel de l'Union européenne. (2014). *Règlement (UE) (600/2014) du parlement européen et du conseil du 15 mai 2014 concernant les marchés d'instruments financiers et modifiant le règlement (UE) (648/2012)*. Disponible sur :

<https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjVsPnAILbVAhWGXR0KHS74CjgQFgg0MAI&url=http%3A%2F%2Fwww.amf-france.org%2Ftechnique%2Fmultimedia%3FdocId%3D221d93a5-cbf8-4364-a6b3-3277fa2da616&usq=AFQjCNE9LygnAlzjpoe7no9Gk2 APYB46w> (consulté le 19 juin 2017)

22. Bial – Portela & C, S.A. (2015). *Clinical Study Protocol N° BIA-102474-101: A double-blind, randomised, placebo-controlled, combined single and multiple ascending dose study including food interaction, to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamie profile of BIA 10-2474, in healthy volunteers*. Disponible sur:

http://ansm.sante.fr/content/download/84681/1069223/version/1/file/protocole_BIAL_102474+101-22012016131259.pdf (consulté le 16 juin 2017)

23. Mbangue-Nkomba. Y. (2006). *Pétrole et jeu des acteurs dans la fabrication des politiques publiques des hydrocarbures au Cameroun*. Disponible sur :

http://www.memoireonline.com/06/12/5980/m_Petrole-et-jeu-des-acteurs-dans-la-fabrication-des-politiques-publiques-des-hydrocarbures-au27.html (consulté le 16 juin 2017)

24. Even. P., Debre. B. (2004). *Savoir et pouvoir : Pour une nouvelle politique de la recherche et du médicament*. 978-2749102498, Cherche Midi, 132.

25. Université de Versailles. (2012). *L'influence des laboratoires pharmaceutiques : Médicaments, intérêts financiers et controverses*. Disponible sur :

<http://www.ethique-economique.fr/uploaded/adas-3-1.pdf> (consulté le 02 juin 2017)

26. Pharmanalyses. (2016). *Top 10 de la pharma mondiale en 2015 : la relance par l'innovation*. Disponible sur :

<http://pharmanalyses.fr/top-10-de-la-pharma-mondiale-en-2015-la-relance-par-linnovation/> (consulté le 02 juin 2017)

27. Sénat. (2016). *Le médicament : à quel prix ?*.

Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r15-739/r15-7391.pdf> (consulté le 02 juin 2017)

28. FitzGerald. G. (2004). Coxibs and cardiovascular diseases. *The New England Journal of Medicine*, (351), 1709-1711. Disponible sur :
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp048288#t=article> (consulté le 03 juin 2017)
29. Dougados. M. (2000). *L'arthrose -100 questions pour gérer sa maladie*. 9782840015710, Maxima Laurent de Mesnil, 58.
30. ANSM. (2004). *Résumé des caractéristiques du produit*. Disponible sur :
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0074045.htm> (consulté le 03 juin 2017)
31. AFFSAPS. (2004). *Mise au point sur la sécurité d'emploi des coxibs (inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase2)*. Disponible sur :
<http://ansm.sante.fr/content/download/6211/60208/version/3/file/coxib1.pdf> (consulté le 03 juin 2017)
32. Merck. (2015). *Le groupe Merck*. Disponible sur :
http://www.merckserono.fr/fr/about_us/merck_group/merck_group.html (consulté le 03 juin 2017)
33. FDA. (2004). *Vioxx (rofecoxib) Questions and Answers*. Disponible sur:
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106290.htm> (consulté le 23 mai 2017)
34. Commission de la transparence. (2000). *Avis de la commission – Vioxx*, 1-8.
35. FDA Arthritis Advisory Committee. (2001). *VIOXX™ Gastrointestinal Outcomes Research Trial (VIGOR)*. Disponible sur :
https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3677s2_01_sponsor.pdf (consulté le 03 juin 2017)
36. Bombardier. C., Laine. L., Reicin. A *et al.* (2000). Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 343 (21), 1520-1528. Disponible sur :
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200011233432103#t=article> (consulté le 03 juin 2017)

37. ANSM. (2001). *Vioxx® (rofecoxib) et Celebrex® (celecoxib) et risque d'événements cardiovasculaires*. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/VIOXX-R-rofecoxib-et-CELEBREX-R-celecoxib-et-risque-d-evenements-cardiovasculaires> (consulté le 03 juin 2017)
38. FDA. (2001). *Consultation NDA 21-042, S-007 review of cardiovascular safety database*. Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-042S007_Vioxx_corres_P1.pdf (consulté le 13 mai 2017)
39. Parker Waichman LLP. (2004). *Vioxx Recall Worries Its Users*. Disponible sur : http://www.yourlawyer.com/topics/content/vioxx/vioxx_recall_timeline (consulté le 23 mai 2017)
40. Sénat. (2017). *Le retrait du Vioxx*. Disponible sur : <http://www.senat.fr/rap/r04-185/r04-18578.html> (consulté le 13 mai 2017)
41. Baron. J., Sandler. R., Bresalier. R *et al.* (2006). A Randomized Trial of Rofecoxib for the Chemoprevention of Colorectal Adenomas. *Gastroenterology*, 131 (6), 1674-1682. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508506019949> (consulté le 13 mai 2017)
42. Prescrire Rédaction. (2004). Rofécoxib : arrêt de commercialisation (suite). *Prescrire*, 24 (256), 835.
43. Baron. J., Sandler. R., Bresalier. R *et al.* (2008). Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *The Lancet*, 372 (9651), 1756-1764. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673608614907#fig2> (consulté le 13 mai 2017)

44. Graham. D., Campen. D., Hui. R *et al.* (2005). Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *The Lancet*, 365 (9458), 475-481. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605178647?via%3Dihub> (consulté le 13 mai 2017)
45. Prescrire. (2011). 3.7- *comment éviter les prochaines affaires du Vioxx*. Disponible sur : <http://www.prescrire.org/Fr/101/327/47355/0/PositionDetails.aspx> (consulté le 13 mai 2017)
46. Silverstein. F., Faich. G., Goldstein. J *et al.* (2000). Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *Journal of the American Medical Association*, 284 (10), 1247-1255. Disponible sur : <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/193062> (consulté le 13 mai 2017)
47. Mukherjee. D., Nissen. S., Topol. E. (2001). Risk of Cardiovascular Events Associated With Selective COX-2 Inhibitors. *Journal of the American Medical Association*, 286 (8), 954-959. Disponible sur : <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194132> (consulté le 13 mai 2017)
48. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. (2004). *Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) opinion following an article 31 referral for all medicinal products containing celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib, or valdecoxib*. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Celecoxib_2004_31/WC500013476.pdf (consulté le 13 mai 2017)
49. Prescrire Rédaction. (2004). Coxibs : pas mieux que les autres AINS. *Prescrire*, 24 (253), 589.
50. Garnier. R. (1995). Dépister le saturnisme infantile en pratique de ville. *Prescrire*, 15 (154), 593-596.

51. Fundació Institut Català de Farmacologia Universitat Autònoma de Barcelona. (2002). Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib : fraude científico. *Butlletí groc*, 15 (4), 15. Disponible sur : <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg154.02e.pdf> (consulté le 13 mai 2017)
52. Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) « Inhibiteurs de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) ». (2016). *Rapport du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (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*. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/87867/1106005/version/1/file/CSST_FAAH_Rapport-Final_18-04-2016.pdf (consulté le 20 juin 2017)
53. Bial. (2014). *BIAL Foundation*. Disponible sur: https://www.bial.com/en/bial_foundation.11/foundation.15/bial_foundation.a36.html (consulté le 20 juin 2017)
54. Inspection générale des affaires sociales. (2016). *Note d'étape : Enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique. Inspection générale des affaires sociales*. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fevrier_2016_-_note_etape_-_accident_essai_clinique.pdf (consulté le 13 mai 2017)
55. ANSM. (2016). *La survenue d'effets graves ayant entraîné l'hospitalisation de 6 patients, dont un en état de mort cérébrale, a conduit à l'arrêt prématuré d'un essai clinique du laboratoire BIAL - Point d'information*. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-survenue-d-effets-graves-ayant-entraîne-l-hospitalisation-de-6-patients-dont-un-en-etat-de-mort-cerebrale-a-conduit-a-l-arret-premature-d-un-essai-clinique-du-laboratoire-BIAL-Point-d-information> (consulté le 13 mai 2017)
56. ANSM. (2016). *Essai clinique BIA-102474-101- Bial/Biotrial*. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Essai-Clinique-Bial-Biotrial/Essai-clinique-BIA-102474-101-du-laboratoire-BIAL/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Essai-Clinique-Bial-Biotrial/Essai-clinique-BIA-102474-101-du-laboratoire-BIAL/(offset)/0) (consulté le 13 mai 2017)

57. ANSM. (2016). *Chronologie de l'évaluation et du déroulement de l'essai clinique promu par les laboratoires BIAL et réalisé par la société BIOTRIAL à Rennes*. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/84953/1072475/version/3/file/Chrono+point+dinfo+27.01.16+presse.pdf> (consulté le 13 mai 2017)
58. Eddleston. M., Cohen. A., Webb. D. (2016). Implications of the BIA-102474-101 study for review of first-into-human clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81 (4), 582-586. Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12920/full> (consulté le 13 mai 2017)
59. ANSM. (2016). *Décision DG n°2016-17 du 21 janvier 2016 portant sur la création d'un Comité scientifique spécialisée temporaire « Inhibiteurs de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) » à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/84649/1068859/version/1/file/CSST-Decision-2016-17-21-FAAH.pdf> (consulté le 13 mai 2017)
60. ANSM. (2016). *CSST « examen des données cliniques et d'imagerie cérébrale des volontaires sains inclus dans l'essai mené avec le BIA 10 – 2474 et conduit à Rennes »*. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/98713/1253339/version/2/file/Rapport_CSST_BIAL_Examen-Donnees-Cliniques-Imagerie-Cerebrale_25-11-2016.pdf (consulté le 13 mai 2017)
61. Inspection générale des affaires sociales. (2016). *Enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique, Tome 2 : Rapport définitif – Observations et réponses des organismes et de la mission*. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2016-012r_tome_2_rapport_definitif_enquete_incident_grave_essai_clinique.pdf (consulté le 20 juin 2017)
62. Inspection générale des affaires sociales. (2016). *Enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique, Tome 1 : Rapport définitif – Observations et réponses des organismes et de la mission*. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2016-012r_tome_1_rapport_definitif_rect_20_05.pdf (consulté le 20 juin 2017)

63. Ministère des Solidarités et de la Santé. (2016). *Suites de l'accident grave survenu à Rennes : Marisol Touraine renforce la sécurité des volontaires qui participent à des essais cliniques*. Disponible sur :

<http://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-breves/article/suites-de-l-accident-grave-survenu-a-rennes-marisol-touraine-renforce-la> (consulté le 20 juin 2017)

64. Ministère des solidarités et de la santé. (2016). *Intervention de Marisol Touraine : Conférence de presse – Accident d'essai clinique – rapport IGAS*. Disponible sur :

<http://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-discours/article/intervention-de-marisol-touraine-conference-de-presse-accident-d-essai-clinique-317959> (consulté le 23 mai 2017)

65. Ministère des affaires sociales et de la santé. (2016). *Communiqué de presse : Suites de l'accident grave survenu à Rennes : Marisol TOURAINE renforce la sécurité des volontaires qui participent à des essais cliniques*. Disponible sur :

http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/230516_-_cp_-_plan_d_action_essais_cliniques.pdf (consulté le 23 mai 2017)

66. URC/CIC Paris Necker Cochin. (2014). *Recherche clinique : cadre législatif de la recherche Clinique*. Disponible sur :

http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:UfCaX2tjhokJ:www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2014/11/DIU-INFTEC_L%25C3%25A9gislation-r%25C3%25A9glementation_20141107_VJE.ppt+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr (consulté le 31 mai 2017)

67. Mullard. A. Mediator scandal rocks French medical community. (2011). *The Lancet*, 377 (9769), 890-892. Disponible sur :

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)60334-6/fulltext?rss%3Dyes](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60334-6/fulltext?rss%3Dyes) (consulté le 20 juillet 2017)

68. Moore.T., Cohen. M., Furberg. C. (2007). Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Journal of the American Medical Association*, 167(16), 1752-1759. Disponible sur :

<http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486856> (consulté le 20 juillet 2017)

69. Even. P., Debré. B. (2015). *Guide des 4 000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux*. 9782749133782, Recherche Midi, 435-437. Disponible sur :

<http://www.arsenalterapeutico.com/wp-content/uploads/2015/07/Guide-des-4000-m%C3%A9dicaments-utiles-inutiles-ou-dangereux.pdf> (consulté le 20 juillet 2017)

70. LEEM. (2014). *Place de la France dans la recherche clinique internationale*. Disponible sur :<http://www.ariis.fr/wp-content/uploads/2016/02/RAPPORT-FINAL-Leem-Enquete-ActiviteA%CC%83%C2%A9-2014-VF.pdf> (consulté le 23 mai 2017)

71. Lamy. C. (2012). *Les essais cliniques dans les pays en développement et émergents*, 22-32. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00724030/document> (consulté le 23 juin 2017)

72. Lassale. C., Sibener. C., Behier. J *et al.* (2011). Place de la France dans la recherche clinique internationale : enquête 2010 du LEEM France et recherche clinique internationale. *Thérapie*, 66 (1), 1-15. Disponible sur :

http://ac.els-cdn.com/S0040595716307429/1-s2.0-S0040595716307429-main.pdf?_tid=71d6f442-840e-11e7-9dd7-0000aacb362&acdnat=1503058503_ff1dadd8a94b29fb56eefb801f9cbc7c (consulté le 23 juin 2017)

73. Georg. M. (2009). *Clinical Trials in Rapidly Developing Economies – What to Look for, What to Prepare for*, 44-45.

74. International Agency for Research on Cancer. (2012). *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Disponible sur:

http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (consulté le 23 juillet 2017)

75. ONUSIDA. (2010). *Le point sur l'épidémie*. Disponible sur :
http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_Chap2_Fr.pdf
(consulté le 23 juillet 2017)
76. Health decisions. (2013). *10 Steps to Faster Enrollment: Optimizing Patient Enrollment in Clinical Studies*. Disponible sur :
http://www.healthdec.com/wp-content/uploads/2014/01/ten_steps_faster_enrollment_white_paper.pdf (consulté le 23 juin 2017)
77. Borch-Jacobsen. M. (2013). *Big pharma, une industrie toute-puissante qui joue avec notre santé*. 978-2-35204-259-4, Saint-Amand-Montrond, les Arènes, 428.
78. Goussard. C. (2007). Ethique dans les essais cliniques principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique. *Médecine/Sciences*, 23 (8-9), 777-781. Disponible sur :
http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/6243/MS_2007_8-9_777.html#R2
(consulté le 23 juin 2017)
79. Eddleston. M., Cohen. F., Webb. J. (2016). Implications of the BIA-102474-101 study for review of first-into-human clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81 (4), 582-586. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4799914/>
(consulté le 23 juin 2017)
80. Dalbergue. B., Barret. A. (2014). *Omerta dans les labos pharmaceutiques, confessions d'un médecin*. L.01ELKN000488.A002, Mesnil-sur-l'Estrée, Flammarion, 11.
81. CIC INSERM-CHU Nancy, Pfizer France. (2000). *Difficultés à la réalisation des essais cliniques en France*. Disponible sur :
<http://www.ateliersdegiens.org/wp-content/uploads/TR2G16-00.pdf> (consulté le 23 juin 2017)
82. Benkimoun. P. (2010). Recherche clinique et financement privé : les liaisons dangereuses. *Les tribunes de la santé*, 3 (28), 23-37. Disponible sur :
<https://www.cairn.info/revue-les-tribunes-de-la-sante-2010-3-page-23.htm> (consulté le 23 juin 2017)

83. Ministère des Solidarités et de la Santé. (2017). *CEPS (Comité Economique des Produits de Santé)*. Disponible sur :

<http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante> (consulté le 23 juin 2017)

84. Bonne Assurance. (2017). *CNAM ou CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés*. Disponible sur :

<http://bonne-assurance.com/mutuelle/lexique-assurance-sante/cnam-cnamts-caisse-nationale-d-assurance-maladie-travailleurs-salaries/> (consulté le 23 juin 2017)

85. Nos-services. *La CNAM, caisse nationale d'assurance maladie*. Disponible sur :

<http://www.nos-services.com/votre-cpam/la-cnam-caisse-nationale-d-assurance-maladie.html> (consulté le 23 juin 2017)

86. Graduate Institute of International and Development Studies (Switzerland). (2009).

Efficacité financière et bioéthique des firmes pharmaceutiques : analyse des essais cliniques sur les humains. Disponible sur: <http://www.ethicalquote.com/docs/bioethique.pdf> (consulté le 31 mai 2017)

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Top 10 des leaders de l'industrie pharmaceutique mondiale en 2015	14
Figure 2 : Exemple de boîtes de médicament Vioxx®	15
Figure 3 : Incidence des évènements gastro-intestinaux dans le groupe Vioxx.....	18
Figure 4 : Suivi de l'évolution du polype colorectal par bras de traitement	20
Figure 5 : Paramètres de collaboration des antiplaquettaires et mortalité globale.....	21
Figure 6 : Evènement indésirable thrombotique sous COX-2 reporté aux Etats-Unis	22
Figure 7 : Nombre de patients participant à des essais cliniques entre 2012 et 2014	36
Figure 8: Ratio du nombre de patients recrutés par million d'habitants entre 2012 et 2014	36
Figure 9 : Comparaison de l'importance du recrutement selon les pays (ou aires géographiques) lors des 2 enquêtes réalisées en 2008 et en 2010 par le LEEM.....	37
Figure 10 : Prévalence du cancer du sein (estimée en %) à travers le monde en 2012	38
Figure 11 : Prévalence du VIH à travers le monde en 2009	39

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE	3
GLOSSAIRE	4
Introduction.....	6
I. Recherche clinique et déviations : état des lieux	8
A. Définition du concept de déviation	8
B. Origine et histoire de la réglementation en vigueur.....	9
C. Le lobbying pharmaceutique	13
1. Définition du concept de lobbying	13
2. Place économique de l'industrie pharmaceutique.....	13
II. Laboratoire pharmaceutique : Déviations et conséquences	15
A. Cas du Vioxx®	15
1. Pharmacologie des coxibs : Qu'est-ce que le Vioxx® ?.....	15
2. Rappel des faits et analyse de cas	16
B. Incident de Rennes : Cas du BIA 10-2474.....	24
1. Qu'est-ce que le BIA 10-2474 ?	24
2. Rappel des faits et analyse de cas	25
C. Conséquences	31
1. Mise en jeu de la sécurité des volontaires	31
2. Conséquence médiatique : « Quand les médias s'en mêlent »	33
3. Vision détériorée de l'industrie pharmaceutique et de la recherche clinique.....	35
4. Délocalisation des essais cliniques dans les pays émergents	37
III. Quelles sont les perspectives d'avenir ?	41
A. Mesures à mettre en place.....	41
1. Instauration d'un système d'évaluation graduelle des risques	41
2. Remaniement du système d'analyse des demandes d'autorisation d'essai clinique et d'AMM par les autorités compétentes	43
3. Création d'un partenariat entre le CEPS et la CNAM.....	45
B. Retombées économiques	46
Conclusion.....	48
BIBLIOGRAPHIE	50
TABLE DES FIGURES	63
TABLE DES MATIERES.....	64

LA RECHERCHE CLINIQUE: « DEVIATIONS ET LIMITES »

Depuis la naissance des premiers essais cliniques jusqu'à nos jours, de grandes avancées scientifiques ont vu le jour, mais aussi de nombreuses **déviations**, suscitant la mise en place d'une réglementation encadrant les **essais** menés sur l'Homme. Celles-ci persistant, m'ont amenées à rechercher comment pallier ces déviations qui vont à l'encontre des Bonnes Pratiques Cliniques (**BPC**).

Un état des lieux a permis dans un premier temps de situer le contexte. Puis grâce à l'appui et l'analyse d'articles scientifiques, nous avons pu mettre en lumière des cas de déviations. Afin d'y remédier, des mesures ont été proposées.

Ces déviations peuvent être intentionnelles ou résulter d'un défaut d'organisation mettant en jeu la **sécurité** des **patients**. La mise en place d'un système d'évaluation des risques, la formation d'un partenariat entre le CEPS et la CNAM ou encore le remaniement du système d'évaluation des dossiers pour les demandes d'autorisation d'AMM ou d'essais cliniques devraient permettre de réduire ces déviations et de renforcer ainsi la sécurité des patients.

Même si ces essais restent aujourd'hui indispensables, ils posent à l'heure actuelle de nombreux problèmes d'ordre éthique et sociétal. Les déviations remettent en cause la légitimité de la médecine moderne auprès de la population, ce qui pousse les **firmes pharmaceutiques** à délocaliser leurs essais. Les perspectives d'avenir devraient permettre de pallier ces déviations et renforcer la sécurité des patients à l'avenir.

Mots-clés: **déviations, essais, BPC, sécurité, patients, firmes pharmaceutiques.**

CLINICAL RESEARCH: « LIMITS AND DEVIATIONS »

From the beginning of the first clinical trials to nowadays, major scientific advances have emerged, but also **deviations**, leading to the setting up of regulations supervising **trials** conducted on humans. These persistent deviations have led to seek how to palliate these deviations which go against the Good Clinical Practices (**GCP**).

Firstly, a review of the situation was made in order to put in place the context. Then, thanks to scientific articles support and analysis, we were able to highlight cases of deviations. In order to find a solution, measures have been proposed.

These deviations could be intentional or result from a lack of organization thus being **life-threatening** for **patients**. The establishment of a risk assessment system, the creation of a partnership between the CEPS and the CNAM, or the revision of the evaluation system for applications for marketing or clinical trials authorizations should allow to reduce these deviations and thereby to strengthen patient safety.

Although these trials remain essential today, they arise many ethical and societal problems currently. The deviations question the legitimacy of modern medicine with the population, which pushes **pharmaceutical companies** to relocate their trials. Future prospects should allow to overcome these deviations and to strengthen patient safety in the future.

Keys-words: **deviations, trials, GCP, life-threatening, patients, pharmaceutical companies.**