

## Chroniques bioéthiques (14)

## Les effets secondaires d'un essai médicamenteux... calamiteux

Simone Gilgenkrantz

Récemment, à Londres (Royaume-Uni), un essai de phase I d'un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène de surface CD28 et destiné à traiter les leucémies, les arthrites rhumatoïdes et la sclérose en plaques a eu des conséquences dramatiques.

Le test avait été effectué sur huit jeunes hommes en bonne santé, volontaires et rémunérés (3 300 euros). Peu de temps après l'injection intraveineuse, six des volontaires (les deux autres avaient reçu un placebo) ont présenté de violents malaises (céphalées, nausées, chute tensionnelle, et réaction inflammatoire pluriviscérale) qui ont conduit à leur hospitalisation en soins intensifs. Après une semaine, leur état a semblé s'améliorer, mais certains étaient encore sous assistance respiratoire.

Cet accident rarissime a mis en évidence la dangerosité des substances agissant sur le système immunitaire et suscité de nouvelles réflexions sur les règles de bonnes pratiques cliniques.

### La complexité des réseaux

Cet essai clinique avait été initié par Parexel, organisation de services biopharmaceutiques dont le siège se trouve à Waltham (Massachusetts, États-Unis) et qui offre aux firmes pharmaceutiques une assistance pour l'obtention de l'autorisation de la mise sur le marché (AMM) de divers produits. Elle opère sur 51 sites et 39 pays dans le monde. En France, Parexel Poitiers s'est recentré sur les bioanalyses et a arrêté les essais cliniques.

Le produit, testé à l'unité de recherche Parexel du *Northwick Park Hospital* situé dans le nord-ouest de Londres, a été développé par une petite société allemande de biotechnologie, TeGenero. Celle-ci avait signé « une entente de mise au point de fabrication » en novembre 2003 avec la société Boehringer Ingelheim, une firme pharmaceutique allemande possédant 116 filiales dans 44 pays (dont le Canada et la France).

### Le produit, un anticorps monoclonal

Le produit, TGN1412, dénommé CD28-Super MAB<sup>®</sup>, se lie au récepteur de surface CD28 des cellules T. Normalement, les cellules T ont besoin pour être activées de deux signaux, CD28 et un autre récepteur T. Les immunologistes s'accordent à penser que ce double signal est une sécurité, assurant le lymphocyte T du signal d'activation. La liaison de TGN1412 avec CD28 permet au contraire d'activer les cellules T sans qu'un second signal soit nécessaire. Un



9, rue Basse,  
54330 Clérey-sur-Brénon, France.  
[simone.gilgenkrantz@club-internet.fr](mailto:simone.gilgenkrantz@club-internet.fr)

autre médicament de même nature, l'anticorps anti-CTLA4 a passé les essais cliniques de phase I et il est actuellement à l'étude pour le traitement de certains cancers. Celui-ci peut entraîner des réactions cutanées et abdominales qui peuvent être contrôlées par des stéroïdes. Des immunologistes avaient du reste attiré l'attention sur le manque de clarté des comptes rendus concernant le MDX-010, un antagoniste du CTLA4 [1].

Au cours des études pré-cliniques, les responsables de TeGenero disent n'avoir pas observé d'effets secondaires sur le lapin et le singe. Mais l'homme peut réagir différemment de l'animal à ce type d'anticorps. Il est possible qu'il y ait eu libération brutale de cytokines toxiques.

### La réglementation

L'ensemble de la réglementation, très contraignante, a été respecté : en avril 2005, l'Agence Européenne du Médicament (EMA, *European Medicines Agency*) avait considéré cet anticorps monoclonal comme pouvant faire partie des « médicaments orphelins » (→) et, en juillet 2005, l'agence de réglementation britannique, la MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) avait donné son autorisation pour les premiers essais cliniques de phase I. Les sujets volontaires avaient reçu les informations et signé leur consentement.

Paradoxalement, il semble qu'au Royaume-Uni, cet événement malheureux, qui aurait pu être dissuasif, ait entraîné un regain d'intérêt pour les essais cliniques quand la somme proposée a été portée à la connaissance du grand public [2]. Elle a aussi donné lieu à des témoignages de personnes, souvent des étudiants en médecine, ayant participé avec plus ou moins de bonheur à des essais médicamenteux, attirés par des publicités du genre « make

(→) m/s  
2006, n° 1,  
p. 71

money in comfortable surroundings» (Il est vrai que l'unité de Parexel Londres est bien équipée : salle de jeux, liaison à Internet, télévision reliée au satellite, billard, PlayStation®...) [3].

Quant à l'indemnisation des sujets, en cas d'accidents sévères comme ceux qui viennent de survenir, elle n'est pas très clairement exprimée dans les informations fournies aux candidats potentiels. Au Royaume-Uni, la COREC (*central office for ethics committees*) avait déjà été sollicitée pour que la possibilité de recours soit formulée de façon plus explicite [4, 5].

En France, la loi Huriet-Serusclat (Article L. 1121-7) envisage clairement l'indemnisation en cas de conséquences dommageables.

En Allemagne, il est probable qu'une information judiciaire sera entreprise par le parquet de Wurtzbourg où se trouve la firme TeGenero quand toutes les informations seront réunies. En outre, l'institut Paul Ehrlich, qui autorise les essais cliniques, compte renforcer la réglementation pour les essais de phase I, en effectuant le premier test sur l'homme uniquement sur un seul sujet, du moins pour certains produits qui sont susceptibles de présenter un danger.

## Conclusions

Il faut souligner que cet accident survient juste au moment où la FDA s'apprête à faciliter les essais cliniques. En ce début d'année, elle a annoncé une nouvelle réglementation, avec une « phase zéro » assez brève (7 jours ou moins) réalisée chez l'homme avant

que ne soit terminée l'étude chez l'animal. Au cours de ces mini-essais, de petites quantités de produits expérimentaux seraient données à des sujets afin d'étudier la manière dont ceux-ci sont métabolisés dans l'organisme humain. De grandes firmes (Novartis, Pfizer) sont très favorables à cette nouvelle législation qui permet de gagner un temps précieux [6].

Mais déjà des voix s'élèvent pour susciter une réflexion éthique sur l'absence de transparence des essais, réalisés pour le compte de l'industrie pharmaceutique privée, avec des produits de plus en plus efficaces mais aussi potentiellement plus dangereux [7]. ♦

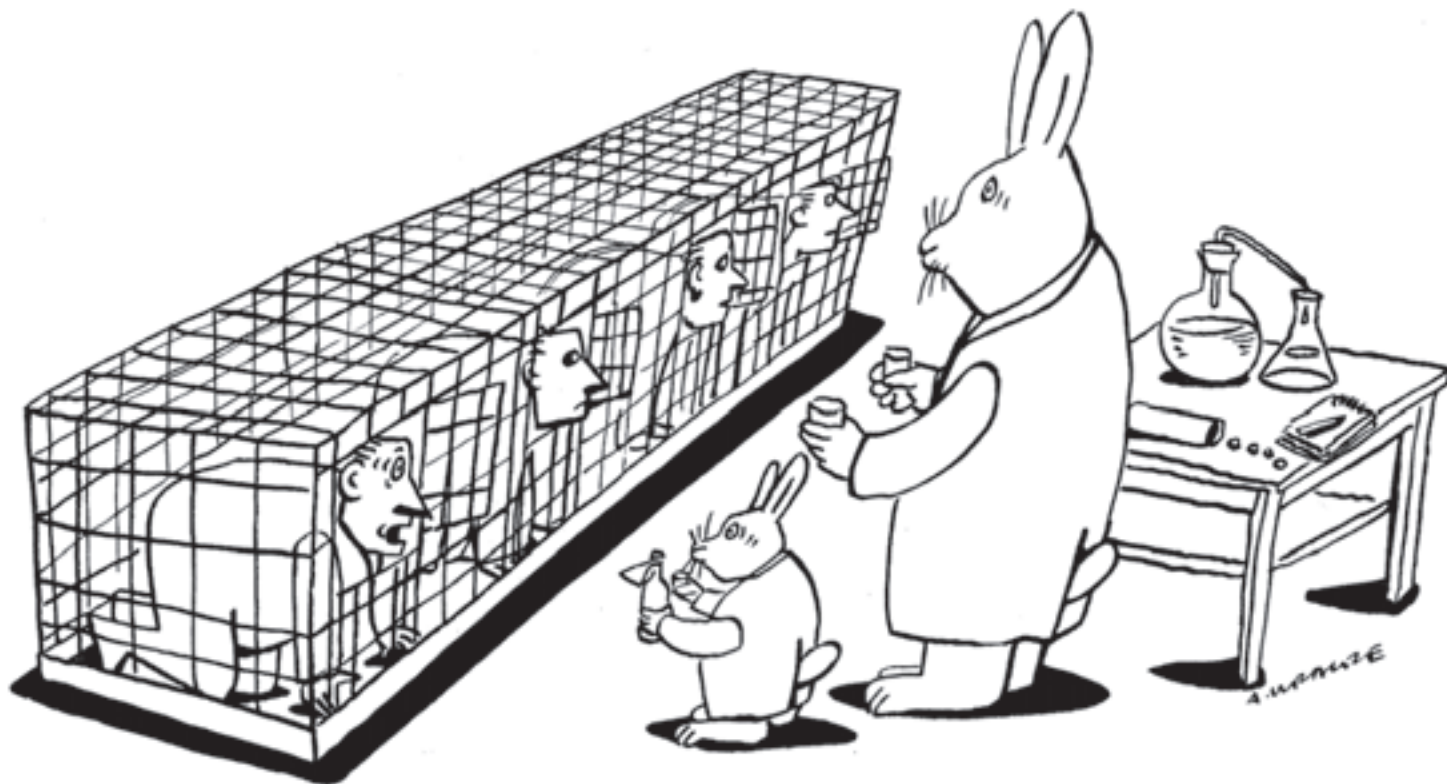
## Side effects of a disastrous clinical trial

## RÉFÉRENCES

1. Oakeshott I, Rogers L. Earlier trials had shown that drug group was highly toxic. *Sunday Times* 19 mars 2006. [www.timesonline.co.uk/article/0,,2087-2092619,00.html](http://www.timesonline.co.uk/article/0,,2087-2092619,00.html)
2. Wadman M. London's disastrous trial has serious side effects for research. *Nature* 2006 ; 440 : 388-9.
3. Mandeville K. My life as a guinea pig. *Br Med J* 2006 ; 332 : 735.
4. Laurence DR. Participants in research. *Br Med J* 2005 ; 331 : 110.
5. Laurence DR. Compensation for non-negligent harm in trials remains shaky. *Br Med J* 2006 ; 332 : 489-90.
6. Wadman M. Drive for drugs leads to baby clinical trials. *Nature* 2006 ; 440 : 406-7.
7. Goodyear M. Learning from the TGN1412 trial. *Br Med J* 2006 ; 332 : 677-8.

## TIRÉS À PART

S. Gilgenkrantz



Essai clinique, par Andrzej Krause (© mai 2006).