



## L'Incident de Rennes, en 9 questions et réponses

### 1. Qu'est-ce, « l'incident de Rennes » ?

Pendant un essai clinique, un volontaire est décédé en janvier 2016, ayant souffert de céphalées et de troubles de la conscience. Quatre autres volontaires ont montré des signes et symptômes semblables, mais ont récupéré.

### 2. De quelle molécule s'agit-il ?

Le BIA 10-2474 (BIA) inhibe la *fatty acid amide hydrolase* (FAAH). La FAAH dégrade l'anandamide, un médiateur dans le système dit endocannabinoïde. Ce système intervient dans de nombreux processus, tels que l'appétit, la perception de la douleur, l'humeur et la mémoire. L'anandamide ressemble au tetrahydrocannabinol, constituant principal du cannabis. Il est peu spécifique et interagit non seulement avec le récepteur endocannabinoïde CB1, mais également avec le PPAR (impliqué dans le métabolisme énergétique et l'inflammation) et le récepteur du glutamate type NMDA (impliqué dans la transmission de signaux entre neurones).

De nombreux inhibiteurs de la FAAH ont été développés, mais aucun n'est encore commercialisé, le plus souvent à cause d'une efficacité jugée décevante.

Le BIA 10-274 se distingue d'autres inhibiteurs de la FAAH :

- En se liant à sa cible, il inhibe l'activité enzymatique de la FAAH de manière quasi irréversible
- Sa spécificité pour la FAAH est *faible*. Son index de sélectivité (la concentration qui inhibe d'autres sérines estérases, divisée par la concentration qui inhibe la FAAH) est de 50 à 100 comparé à plus de 20000 pour une molécule semblable développée par Pfizer.

### 3. Qui a sponsorisé le développement du BIA ?

Le BIA provient des Laboratoires portugais Bial, dont les principaux produits sont des anti-épileptiques. Les essais cliniques du BIA 10-2474 furent confiés à l'entreprise française Biotrial spécialisée pour des essais de phase 1.

### 4. Quels ont été les résultats pré-cliniques du BIA ?

- L'action (inhibition de la FAAH) est peu progressive: On passe d'une plage inhabituellement étroite de l'absence d'inhibition à une inhibition totale
- L'inhibition de la FAAH est encore présente 72 heures après l'administration, alors que le BIA a déjà complètement disparu de l'organisme.

- Chez le singe, l'inhibition de la FAAH est complète à partir d'une dose de 0.3 mg/kg. Ceci prédit une inhibition complète chez l'homme à une dose d'environ 25 mg.
- Les essais de toxicologie n'ont donné aucun signal alarmant en ce qui concerne le système nerveux central. Les toxicités observées, sans relation apparente avec l'*Incident*, touchaient les spermatozoïdes et les poumons. Les doses animales étaient environ 100 fois supérieures aux doses maximales administrées chez l'homme (50 mg).

### 5. Quels tests chez l'homme ?

- L'essai de Rennes prévoyait d'impliquer 128 volontaires sains, notamment dans une étude en doses uniques ascendantes (Single Ascending Dose SAD) et une étude en doses multiples ascendantes (MAD).
- Dans l'étude SAD les volontaires ont ingéré entre 0.25 et 100 mg. Il y avait 8 paliers, avec 8 volontaires par palier (6 recevant le BIA et 2 recevant du placebo). Aucun incident fut signalé pendant l'étude SAD, qui fut conduite entre le 9 juillet et le 9 octobre 2015. Cependant, l'inhibition de la FAAH fut déjà complète après la dose de 5 mg, bien inférieure à la dose de 25 mg extrapolée à partir de données précliniques.
- L'étude MAD prévoyait 6 groupes, ingérant 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg et 100 mg une fois par jour pendant 10 jours. Elle commençait le 6 octobre 2015 par la dose de 2.5 mg. L'avant-dernière cohorte prévue (cohorte n°5, 50 mg/j) a débuté le 6 janvier 2016 c.-à-d. 19 jours après la fin de la cohorte n°4 (20 mg).
- Le soir du dimanche 10 janvier 2016, soit après l'administration de la 5<sup>ème</sup> dose de 50 mg, un volontaire fut hospitalisé à Rennes avec céphalées et troubles de la conscience. Les investigateurs n'ont pas considéré que cette symptomatologie était causée par le BIA et ont administré la sixième dose le matin du lundi 11 janvier aux 5 autres volontaires. Par la suite, 4 des 5 ont présenté des signes neurologiques ; ils ont tous récupéré depuis. Par contre, le premier volontaire atteint est décédé.

### 6. Comment expliquer l'incident ?

L'administration d'une dose élevée par inadvertance ou d'une substance toxique spécifique du lot, ou des erreurs grossières dans le protocole d'étude, ont rapidement pu être écartées. Même rétrospectivement, aucun signal antérieur ne permettait de prévoir l'incident. Il est stupéfiant de constater que 4 fois 50 mg n'ont produit aucun effet secondaire, que 5 fois 50 mg ont entraîné un décès, mais sont



## Bulletin trimestriel No 3

Août 2016

passés sans problème apparent chez 5 volontaires sur 6, tandis que 6 fois 50 mg ont produit des symptômes chez 4 volontaires sur 5.

Néanmoins, voici une ébauche d'explication :

- Différences entre la physiologie animale et humaine. A partir des données chez le singe, l'inhibition de la FAAH chez l'homme devrait être complète à une dose d'environ 25 mg. Or, elle est déjà complète à 5 mg. Ceci suggère que les doses visées chez l'homme étaient trop élevées.
- Le manque de spécificité du BIA ouvre la possibilité d'effets hors cible.
- La courbe dose-réponse est raide : des petites différences de dosage peuvent avoir des grands effets.
- La quasi irréversibilité de l'atteinte de l'enzyme expliquerait un effet cumulatif sur plusieurs jours, indépendamment de l'accumulation de la substance dans l'organisme.

L'image évoquée est celle d'une baignoire qui déborde : Si la capacité est de 100 L, même 99 L n'ont aucun effet néfaste, tandis que 120 L provoqueront des dégâts importants. Le fait que cette toxicité n'ait pas été observée chez l'animal malgré l'administration de doses très élevées reste, à ce jour, inexplicable.

### 7. Comment l'incident a-t-il été investigué ?

Le Directeur Général de l'Agence Nationale du Médicament a mis en place un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST). Le CSST était composé de 12 experts en pharmacologie, toxicologie, et médecine et a publié, le 18 avril 2016, un rapport final<sup>1</sup>, sur la base d'une revue de tous les documents d'étude et d'entrevues avec les investigateurs et les représentants de Biotrial et des Laboratoires Bial.

### 8. Quelles leçons à tirer ?

L'incident de Rennes a ceci de frustrant qu'aucun coupable n'émerge clairement. On peut certes reprocher à Biotrial que 5 volontaires ont encore reçu le médicament le lundi 11 janvier, après l'hospitalisation du premier volontaire atteint la veille. Mais une alarme plus précoce n'aurait pas évité le seul décès. D'autres défaillances, par exemple une annonce légèrement retardée de l'incident par les investigateurs, sont regrettables, mais ne se prêtent pas non plus à des recommandations prophylactiques.

L'analyse par le CSST conclut que les paliers de dosage étaient trop progressifs, notamment concernant le saut de 20

mg/jour à 50 mg/jour entre les paliers 4 et 5 et que les doses de 50 et de 100 mg étaient excessives, vu que l'enzyme est déjà presque complètement inhibé par 5 mg chez l'homme.

En conséquence, le CSST recommande :

- 1) D'ajuster les doses prévues dans les essais de phase 1, selon les premiers résultats pharmacocinétiques **obtenus chez l'homme**. Dans le cas du BIA, l'inhibition de la FAAH à la dose de 5 mg, et la suggestion d'une pharmacocinétique plus que proportionnelle au palier de 10 mg/j, auraient dû inciter à la prudence
- 2) Dans les essais de doses ascendantes multiples, de ne pas exposer tous les volontaires au prochain palier en même temps

### 9. Conséquences pour les comités d'éthique ?

Les incidents graves pendant les essais cliniques sont heureusement rares. Avant celui de Rennes, le dernier date de 2006. Les deux incidents sont survenus pendant la première administration chez l'homme. Ce type d'essais semble donc particulièrement à risque d'effets inattendus.

Aucun reproche vis-à-vis des comités d'éthique n'a été formulé suite à l'incident. Pour le futur, il convient d'être attentif aux 2 recommandations principales émises par le CSST (voir ci-dessus).

## A vos agendas

### Cours de bonnes pratiques cliniques

Le programme de formation comprend actuellement des cours de base et avancés de bonnes pratiques cliniques (GCP) pour les investigateurs et le personnel d'étude.

#### Prochaine session à Genève :

Les 21, 22 et 23 septembre 2016:

Information : <http://www.scto.ch/fr/Formation/Offre-de-cours.html>

Contact: [Corinne.Chaudet@hcuge.ch](mailto:Corinne.Chaudet@hcuge.ch)

### Cours de formation pour les membres de la CCER

Il aura lieu le jeudi 20 octobre 2016 à la Fondation Brocher à Hermance. Le programme et l'horaire suivront.

<sup>1</sup> [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)