



**Intervention de Marisol Touraine**  
**Ministre des Affaires sociales et de la Santé**  
**Conférence de presse – Accident d’essai clinique – rapport IGAS**  
Lundi 23 mai 2016

---

Mesdames, Messieurs,

**Le 10 janvier dernier** et dans les jours qui ont suivi, un accident s’est produit dans le cadre d’un **essai clinique de Phase 1** réalisé dans et par la société BIOTRIAL à Rennes. Cet évènement, **sans précédent dans notre pays**, a entraîné le décès d’un homme, et l’hospitalisation de cinq autres volontaires, qui sont aujourd’hui tous rentrés **chez eux**. Mes pensées sont évidemment tournées vers Monsieur Guillaume Molinet, sa famille, ses proches, et les volontaires victimes de cet accident.

Dès que j’ai eu connaissance de cet accident, **je me suis rendue sur place** pour rencontrer les victimes et leurs familles, et m’assurer de leur prise en charge complète sur le plan sanitaire et social. Dans le cadre de cette prise en charge sanitaire, j’avais demandé au Directeur général de l’ARS d’identifier et de contacter les 90 volontaires ayant participé à cet essai depuis son lancement. Ils ont tous eu rendez-vous avec un neurologue et ont fait l’objet d’une IRM qui a permis de découvrir, chez l’un d’entre eux, un accident vasculaire cérébral. Ce volontaire se porte bien et ne présente pas de symptôme, mais cette situation interroge évidemment quant à sa relation avec la participation à l’essai – j’y reviendrai.

**J’ai par ailleurs immédiatement saisi l’inspection générale des affaires sociales (IGAS)** et me suis engagée à la **transparence la plus totale**. Le 4 février dernier, je vous ai présenté un premier point de situation. Les inspecteurs de l’IGAS viennent de me remettre leur rapport final qui a fait l’objet d’une procédure contradictoire.

Entre temps, le comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) de l’ANSM, qui avait lancé une procédure, a mis en évidence la probable responsabilité de la molécule quant à l’accident. Je rappelle par ailleurs qu’une procédure judiciaire est en cours sous l’autorité d’un juge d’instruction.

A la lumière du rapport qui m'a été remis par l'IGAS, je veux aujourd'hui vous présenter un plan d'action que je souhaite mettre en œuvre quant à la réalisation d'essais cliniques en France.

<p><b>I- La mission confiée à l'IGAS avait pour objet d'établir les conditions dans lesquelles il avait été fait application de la réglementation en matière de recherche biomédicale.</b></p>
--

L'IGAS constate d'abord que l'Agence régionale de santé de Bretagne avait bien accordé à la société BIOTRIAL **une autorisation de lieu répondant aux exigences requises.**

Le rapport final confirme que les conditions dans lesquelles l'essai a été autorisé **ne contreviennent pas à la réglementation dans son état actuel**, même si des interrogations sont soulevées quant à l'appréciation du niveau de risque du produit par l'ANSM et le CPP, la latitude laissée aux opérateurs de la mise en œuvre de l'étude et la répartition des rôles entre le laboratoire BIAL et BIOTRIAL.

En revanche, les inspecteurs estiment que la responsabilité du laboratoire BIAL et de BIOTRIAL est engagée à plusieurs titres.

- D'abord, quant au choix de la dose de la molécule BIA 10-2474 administrée aux volontaires.
- Ensuite, s'agissant du retard de l'information des autorités sanitaires. Selon les inspecteurs, la gravité de l'évènement survenu constitue **un fait nouveau** susceptible de compromettre la sécurité des volontaires. Par conséquent, **cet accident aurait dû être déclaré sans délai à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)**. Or, les laboratoires n'ont procédé à une déclaration formelle que le jeudi 14 janvier, soit **quatre jours après** l'hospitalisation du premier volontaire, et **trois jours après** la décision de suspendre l'essai.

La responsabilité scientifique et éthique du laboratoire BIAL est par ailleurs engagée quant à son devoir de poursuivre les investigations relatives à la compréhension de l'accident.

Pour l'IGAS, la responsabilité de BIOTRIAL est par ailleurs engagée quant à **la conduite de l'étude et la gestion de la crise.**

- D'abord, la mission pointe l'absence de recherche d'informations en temps et en heure par **le laboratoire sur l'état de santé du premier volontaire hospitalisé et la non suspension de l'administration du produit aux autres volontaires.**
- **Un second manquement majeur** découle directement du premier, les inspecteurs ayant constaté que **le laboratoire n'a pas formellement informé les autres volontaires** de l'évènement survenu la veille. Cela ne leur a pas

permis de confirmer **de manière éclairée** leur consentement à la poursuite de l'essai clinique.

Au-delà de ces manquements majeurs qui concernent la conduite de l'étude, les inspecteurs soulignent qu'après la suspension de l'étude le lundi 11 janvier, BIOTRIAL n'a pas mis en place de suivi renforcé et systématique des cinq autres volontaires, notamment sur plan neurologique. La mission souligne, enfin, des difficultés d'échanges d'informations entre BIOTRIAL et le CHU de Rennes.

La mission formule 19 recommandations pour mieux comprendre les causes de cet accident grave et reconsidérer le cadre de la protection des volontaires participant à des essais de première administration à l'homme. J'ai décidé de prendre en compte l'intégralité de ces recommandations.

**II- Avant de vous présenter ce plan, je veux revenir sur la mise en œuvre des actions que je vous avais présentées lors d'un point de situation le 4 février dernier.**

L'ensemble des responsables de lieux d'essais cliniques de phase I se sont vu rappeler **leurs obligations en matière de déclaration** aux autorités sanitaires des événements indésirables graves inattendus et des faits nouveaux survenus. J'avais adressé une instruction en ce sens aux Directeurs généraux ARS.

Par ailleurs, les promoteurs d'essais cliniques et investigateurs doivent dorénavant, à ma demande, déclarer tout **événement entraînant, dans le cadre d'un essai sur volontaire sain, l'hospitalisation de celui-ci**, aux autorités sanitaires sans délai, comme un fait nouveau, et suspendre immédiatement l'étude jusqu'à ce que soit garantie la sécurité des volontaires. Ces mêmes volontaires doivent être **clairement informés** de la suspension de l'étude et des raisons de cette suspension. Leur **consentement éclairé et écrit doit être obtenu avant toute reprise** de l'étude.

Je constate d'ailleurs que ces nouvelles directives ont été appliquées à la lettre s'agissant d'un effet indésirable grave survenu il y a peu dans le cadre de l'essai EBOVAC.

Enfin, j'avais saisi Vytenis ANDRYUKATIS, Commissaire européen en charge de la santé, afin que soit engagée une réflexion pour renforcer la protection des volontaires sains dans les essais cliniques. A la suite de mon intervention, deux groupes de travail ont été installés au sein de l'Agence européenne du médicament dans cette optique.

**III- J'en viens maintenant au plan d'action que je souhaite mettre en œuvre à la suite du rapport définitif qui m'a été remis par l'IGAS.**

Ce plan comporte quatre grands axes.

- **Premier axe : conformément à la recommandation de l'IGAS, j'exige que BIOTRIAL fournisse un plan d'action garantissant que les manquements majeurs observés ne pourront pas se reproduire.**

Ce plan d'action devra m'être remis sans délai. Il devra notamment comprendre les **mesures de minimisation des risques** telles qu'elles sont précisées par la mission dans son rapport, la mise à niveau des **conditions de suivi des participants à la recherche**, et le **renforcement de la formation de ses personnels**, particulièrement en matière de pharmacovigilance.

Si BIOTRIAL ne m'a pas transmis son plan d'action d'ici 1 mois, son autorisation de lieu de recherche pour essai de phase 1 sera suspendue. La réalité de mise en œuvre de ce plan d'action fera l'objet d'une inspection conjointe de l'IGAS, de l'ARS Bretagne et de l'ANSM avant la fin de l'année.

- **Deuxième axe : je veux que les 90 dossiers cliniques des volontaires sains concernés par l'essai fassent l'objet d'une expertise sanitaire indépendante.**

Comme je l'ai dit, à la suite de l'accident, l'ensemble des volontaires ont été pris en charge sur le plan médical, y compris avec une IRM cérébrale. Ce suivi a permis de diagnostiquer un AVC chez un volontaire qui, comme l'indique l'IGAS, avait présenté des troubles visuels lors de sa participation à l'essai en novembre. Désormais, après le temps de la prise en charge, vient celui de l'expertise. Celle-ci sera confiée aux experts indépendants du Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) qui évalueront les 90 dossiers des volontaires. Par ailleurs, ces dossiers, anonymisés, seront également transmis au groupe d'experts européens que j'ai demandé à la Commission européenne et qui est d'ores et déjà au travail.

- **Troisième axe : je veux renforcer les conditions d'autorisation des essais, notamment de première administration à l'homme.**

En premier lieu, je demande à chaque directeur général d'agence régionale de Santé (ARS) d'inspecter cette année, en lien avec l'ANSM, tous les centres aujourd'hui autorisés à conduire des essais cliniques de leur région.

Ensuite, je veux **renforcer les conditions dans lesquelles l'ANSM évalue les essais précoces chez l'homme**. Je distingue trois priorités.

- D'ores et déjà, l'ANSM devra transmettre, à la Direction générale de la Santé, un bilan mensuel de tous les effets indésirables graves inattendus notifiés dans ces essais de phase précoce, c'est à dire de phases 1 et 2.

- Ensuite, je souhaite que les travaux d'amélioration de la gestion informatisée de ces essais cliniques soient accélérés, notamment pour renforcer la traçabilité des événements indésirables pouvant survenir.
- Enfin, je souhaite que d'ici la fin de l'année, une cellule dédiée aux essais précoces, notamment lorsqu'il s'agit de la première administration à l'homme, soit responsable de l'instruction, de l'évaluation finale et de la décision. La complexité de ces essais justifie une expertise pointue et du temps spécifique. Cette nouvelle organisation à l'ANSM devra en particulier garantir la possibilité d'un contact identifié et permanent à l'ANSM. Elle fera l'objet d'une mission d'appui de l'IGAS.

Déjà, la loi de modernisation de notre système de santé avait prévu de renforcer, par ordonnance, les conditions d'autorisation des essais cliniques. Celle-ci permettra la mise en place effective du tirage au sort des Comités de protection des personnes (CPP). Afin de renforcer leur indépendance et d'améliorer leur fonctionnement, un secrétariat national des CPP sera installé auprès de la Direction générale de la Santé. L'industriel n'aura plus de contact direct avec les CPP et aura pour unique interlocuteur l'ANSM, auprès de laquelle il déposera son dossier. Celle-ci effectuera le tirage au sort du CPP et transmettra cette information au secrétariat national. Par volonté de transparence, l'ensemble des avis rendus par le CPP sur un protocole sera désormais à disposition des volontaires de l'essai. L'ordonnance sera publiée avant le 20 juin, et le projet de loi la ratifiant sera transmis au Parlement dans la foulée.

Enfin, la mission a relevé que les obligations d'information des autorités sanitaires qui pèsent sur le promoteur au moment où il dépose son projet ne sont pas suffisantes dans la législation actuelle. Je vais donc clarifier les règles. Le projet de loi de ratification de l'ordonnance introduira des mesures en ce sens. Par ailleurs, les laboratoires devront garantir l'exhaustivité des données relatives à une étude en cours mises à disposition des autorités sanitaires en cas d'impératif de santé publique. D'ici la fin de l'année, des dispositions réglementaires spécifiques aux essais de phase 1 garantiront les délais de signalement des effets indésirables des faits nouveaux, et le fait qu'un essai de première administration à l'homme soit systématiquement considéré comme un essai à haut risque.

- **J'en viens au quatrième et dernier axe de ce plan : je vais poursuivre mon action auprès de la Commission européenne.**

L'action européenne doit porter tant sur la gestion des crises que l'analyse des pratiques. Elle doit répondre aux trois principes fondamentaux d'indépendance de transparence et d'harmonisation.

Je l'ai indiqué, deux groupes de travail ont été mis en place par l'Agence européenne du médicament. Ils travaillent aux évolutions nécessaires des lignes directrices européennes en matière de recherche sur le volontaire sain. Comme je vous l'ai dit, l'intégralité des examens, évidemment anonymisés, réalisés chez les volontaires de

l'essai BIOTRIAL, leur seront transmis. Cela nous permettra de bénéficier d'une expertise complémentaire indépendante sur ces dossiers, et leur donnera un éclairage pour leurs travaux en cours.

Deuxième point, je vais proposer au HMA, le comité des agences nationales du médicament, que soit mises en place des modalités harmonisées d'évaluation et de gestion d'un accident grave comme celui de Rennes au niveau européen. Je souhaite d'autre part que soit menée une analyse comparative des pratiques d'autorisation des essais précoces dans les états membres européens.

Mesdames, Messieurs,

Quatre mois après l'accident dramatique de Rennes, le rapport de l'IGAS permet d'établir les responsabilités et d'identifier les manquements qui ont conduit à cet évènement. Le plan d'action que je viens de vous présenter en tire toutes les conséquences.

Le rapport de l'IGAS, tout comme le plan d'action, sont d'ores et déjà en ligne, conformément à l'exigence de transparence pour laquelle je me suis engagée.

Je vous remercie.