

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 »

Contexte

Le 18 Avril 2016 le rapport du CSST « Inhibiteur de la FAAH » était rendu public. Il concernait les accidents survenus lors de l'essai clinique de phase 1 du BIA 10 – 2474 conduit par Biotrial à Rennes. Les dossiers des 6 volontaires de la cohorte « doses multiples croissantes » (MAD, multiple ascending doses) n°5 (50 mg) hospitalisés au CHU de Rennes avaient été examinés et le CSST avait conclu que l'accident survenu chez 5 des 6 volontaires était « clairement lié à la molécule testée » même si le mécanisme exact en restait indéterminé. Les données cliniques et radiologiques de 4 de ces volontaires, incluant celui qui est décédé, ont été publiées dans le New England Journal of Medicine le 3 novembre 2016 (Kerbrat A et coll N Engl J Med 2016 ;375 :1717-25).

Dès la survenue de ces accidents, Mme MARISOL TOURAINE, Ministre des Affaires sociales et de la santé, avait demandé que tous les autres volontaires ayant reçu le produit BIA 10-2474 soient convoqués pour un bilan clinique et une IRM cérébrale. Ceci a été réalisé entre le 20 Janvier 2016 et le 19 Février 2016, soit de un à six mois après la participation des volontaires à l'essai et à un moment où le décès d'un des volontaires était connu.

La découverte à l'IRM effectuée chez un des volontaires d'anomalies évocatrices d'un accident vasculaire cérébral a conduit Mme MARISOL TOURAINE, dans sa conférence de presse du 23 mai 2016, à demander que l'ensemble des examens cliniques et IRM ainsi effectués fasse l'objet d'une expertise sanitaire indépendante. C'est dans ce contexte que l'ANSM a été mandatée pour mettre en place un deuxième CSST chargé de déterminer s'il existait chez les volontaires des manifestations neurologiques et/ou des anomalies neuroradiologiques pouvant évoquer celles observées chez les volontaires de la cohorte MAD n°5.

Composition du CSST

Jean-Claude Baron, neurologue clinicien, Directeur de Recherche en neurosciences, hôpital Sainte-Anne, Paris, et professeur émérite de neurologie vasculaire, Université de Cambridge; **Bernard Bégaud**, Pharmacologie Médicale, Université et CHU de Bordeaux ; **Marie-Germaine Bousser**, professeur émérite de neurologie, hôpital Lariboisière, APHP,

Paris ; **Serge Bracard**, professeur de radiologie, chef du service de Neuroradiologie, CHU de Nancy ; **Alexandre Krainik**, professeur de radiologie, chef du service de Neuroradiologie, CHU de Grenoble ; **Michel Mallaret**, médecin en pharmacologie clinique, Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHU de Grenoble ; **Joëlle Micallef**, professeur de pharmacologie clinique, Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance, CHU de Marseille .

Méthode de travail :

Le CSST a eu à sa disposition en août 2016 (1) le relevé effectué par BIOTRIAL des événements indésirables signalés par les volontaires durant la durée de l'essai (incluant la visite de fin d'étude), (2) les courriers adressés par les neurologues aux médecins traitants des volontaires venus à la consultation sur convocation, et (3) les IRM cérébrales avec le compte rendu radiologique correspondant. Tous ces documents étaient anonymisés, identifiés uniquement par le numéro du sujet dans l'étude. Ils ont été adressés aux membres du CSST, à l'exception des 2 experts neuro-radiologues qui n'ont reçu que les IRM sans le compte rendu radiologique initial local ni les données cliniques, et à qui il a été demandé de relire les IRM sans se concerter avant la réunion plénière du CSST, le 21 septembre 2016.

Tous les dossiers ont été discutés lors de cette réunion. Il a été décidé (1) de pas réexaminer les dossiers des 6 volontaires de la cohorte MAD n°5 qui avaient été hospitalisés et avaient fait l'objet d'une discussion détaillée par le premier CSST et, depuis lors, d'une publication dans le N Engl J Med, (2) compte tenu de la localisation purement cérébrale des lésions observées chez les sujets hospitalisés, de ne retenir pour l'expertise IRM que les éventuelles anomalies intra- ou péri-encéphaliques sans prendre en compte les anomalies radiologiques des sinus de la face (sinusite, polypes, épaissement muqueux etc.), des cellules mastoïdiennes et du pharynx, (3) de signaler les éventuelles divergences d'interprétation entre les 2 experts neuro-radiologues, et (4) de présenter les résultats de l'expertise IRM sans tenir compte du compte rendu radiologique initial local. Cette modalité de lecture, nécessaire pour une expertise indépendante, autorisait donc d'éventuelles divergences d'interprétation entre les conclusions radiologiques initiales locales et celles des experts du CSST.

L'expertise clinique a été effectuée à partir des relevés d'événements indésirables transmis par Biotrial et des courriers adressés par les neurologues à l'issue de la consultation. L'expertise neuroradiologique a été effectuée à partir des IRM elles-mêmes, reçues par chacun des 2 experts sous la forme d'un disque dur externe qui contenait les examens et le logiciel de visualisation TM-réception HE.

L'expertise du CSST a été effectuée en totale indépendance, que ce soit vis à vis du Laboratoire Bial, du centre Biotrial, de l'ANSM, des volontaires ayant participé à l'essai, des neurologues ayant examiné les volontaires et des neuro-radiologues locaux ayant réalisé les IRM. Les experts du CSST ont travaillé de manière bénévole durant la totalité de leur mission.

La première version du présent rapport a été rédigée par MG Bousser et adressée aux seuls membres du CSST. Plusieurs aller-retour, toujours restreints à cette configuration, ont permis d'obtenir un consensus et d'aboutir à la présente version.

Données recueillies

La présente expertise porte donc sur les dossiers de 84 volontaires ayant reçu le BIA 10-2474. Parmi ces 84 volontaires, 77 (42 hommes, 35 femmes, âgés de 20 à 55 ans) avaient un dossier clinique et radiologique complet. La plupart ont été examinés à Rennes, 10 à Nantes, 1 à Paris, 1 à Bordeaux. Deux volontaires n'ont eu ni examen clinique ni IRM : l'un a refusé, et l'autre ne s'est pas présenté. Aucun effet indésirable n'avait été noté par Biotrial lors de la visite de fin d'étude chez ces deux volontaires. Trois volontaires ont refusé l'IRM mais sont venus à la consultation. Deux autres ont eu l'IRM mais ne se sont pas présentés à la consultation. L'analyse des données cliniques neurologiques a donc porté sur 80 volontaires et celle des IRM sur 79.

1- Données cliniques

40 volontaires n'ont rapporté aucun symptôme neurologique, que ce soit d'après le relevé des événements indésirables transmis par Biotrial ou dans les courriers de consultation des neurologues. L'examen neurologique de ces volontaires était noté normal.

- **28 volontaires ont signalé la survenue, pendant ou immédiatement après l'essai, de symptômes qui, soit ne se sont plus manifestés ultérieurement (21), soit ont persisté à des degrés divers (7).** Dans tous les cas l'examen neurologique effectué lors de la consultation était noté normal. Quatre volontaires n'avaient pas mentionné leurs symptômes à Biotrial mais les ont signalés lors de la consultation.
- Les symptômes résolutifs mentionnés chez 21 volontaires étaient des céphalées ou sensations de tête lourde (6 cas), des malaises ou sensations vertigineuses associées à une hypotension orthostatique ou à de la fièvre (6 cas), des troubles visuels (3 cas), des douleurs lombaires (2 cas), des paresthésies (2 cas), une dilatation pupillaire, des troubles de concentration etc. Ces symptômes étaient le plus souvent isolés. Chez deux volontaires de la cohorte MAD n°3 (10mg), les troubles visuels signalés pendant l'essai consistaient en la survenue, chez chacun d'eux, de deux épisodes de vision floue pendant une heure à 2h30.

Chez l'un d'eux une image suggestive d'infarctus cérébelleux a été découverte à l'IRM effectuée 2 mois après la prise du produit à l'étude (voir *infra*). Un autre volontaire a décrit avoir vu, 30 minutes après la prise du produit, « des taches noires sur le mur pendant 15 minutes ».

- Les symptômes non complètement résolutifs signalés chez 7 volontaires étaient des céphalées (2 cas), une asthénie, des difficultés de concentration et une tendance dépressive (2 cas), des malaises avec troubles du sommeil, une lombosciatique, et des douleurs des 3 premiers doigts d'une main (un cas chacun).
- **12 volontaires ont signalé des symptômes apparus plus de 15 jours après la fin de l'essai:** Il s'agissait dans 5 cas d'épisodes résolutifs de céphalées parfois associées à des vomissements, apparus de 15 jours à 2 mois après l'essai. Les autres symptômes étaient variés : brèves sensations de déséquilibre, lumbago 4 mois après, bronchite 4 mois après, fatigue dans un contexte de surcharge de travail, picotements dans les orteils 3 mois après etc. L'examen neurologique lors de la consultation était noté normal chez ces 12 volontaires.

-

-

- **2- Données radiologiques**

Les 79 IRM faisant l'objet de l'expertise ont été effectuées sur des machines de 1.5 ou 3 Tesla produites par Siemens, Philips ou General Electric. Les protocoles d'imagerie comprenaient au minimum une séquence 3D FLAIR (pour l'étude morphologique des structures intracrâniennes), une séquence SWI (imagerie de susceptibilité magnétique très sensible pour détecter des lésions hémorragiques), et une séquence DWI (imagerie de diffusion pour identifier notamment des lésions d'œdème cytotoxique). Bien qu'il s'agisse de séquences identiques, les paramètres d'acquisition étaient différents d'une machine à l'autre, notamment les paramètres géométriques (épaisseur de coupes, nombre de coupes, la taille des voxels, champ de vue, matrice etc.), et les paramètres d'encodage et de pondération (orientations des gradients, temps de répétition, temps d'écho, angle de bascule, nombre de directions des gradients de diffusion, facteur d'accélération, nombre d'excitations etc.).

L'IRM a été considérée comme normale par les deux experts chez 37 volontaires. Chez les 42 autres, une ou plusieurs anomalies ont été relevées par au moins l'un des 2 experts. Ces anomalies étaient de cinq types: (1) **hypersignaux de la substance blanche (HSSB)** en T2/FLAIR chez 35 volontaires (18 pour les 2 experts, 17 pour un seul), (2) **Variantes de la normale** chez 9 volontaires (6 pour les 2 experts, 3 pour un seul) à type de kystes divers (plexus choroïdes, pinéale, fissure choroïde) dans 4 cas, d'anomalie veineuse de développement dans 3 cas, de méga-grande citerne dans un cas et d'atrophie cérébelleuse dans un cas, (3) **hyposignal punctiforme unique en SWI** chez 3 volontaires, (4) **tumeur** chez un volontaire, (5) **séquelle d'infarctus** dans le territoire de l'artère cérébelleuse postérieure et inférieure chez un volontaire (voir *infra*). Parmi ces 42 volontaires, 35 avaient un seul type d'anomalies, 7 en avaient deux.

3- Confrontation des données cliniques et IRM

- Parmi les 40 volontaires qui n'ont rapporté aucun symptôme neurologique, 3 n'ont pas eu d'IRM, 19 avaient une IRM normale et 18 avaient une anomalie (HSSB chez 12, Kystes divers chez 3, anomalie veineuse de développement chez 2 et hyposignal SWI chez un). Chez les 28 volontaires ayant mentionné des symptômes pendant ou immédiatement après l'essai, 14 avaient une anomalie à l'IRM (HSSB chez 12, hyposignal SWI chez un et séquelle d'infarctus cérébelleux chez un) et les 14 autres avaient une IRM normale.
- Parmi les 37 volontaires dont l'IRM était considérée normale par les deux experts, 18 n'ont signalé aucun symptôme clinique, 18 ont décrit des symptômes divers survenus durant ou après l'essai et un volontaire ne s'est pas présenté à la consultation. Chez les 42 volontaires ayant une IRM anormale, 15 n'avaient rapporté aucun symptôme neurologique.

Discussion des données

1- Données cliniques

- La fréquence et la variété des symptômes neurologiques signalés pendant ou immédiatement après l'essai par 28 des volontaires ayant reçu le produit BIA 10-2474 sont concordants avec les données de la littérature médicale sur les essais de phase 1. Deux tiers des volontaires sains participant à ces études mentionnent la survenue, plus fréquente sous produit actif que sous placebo, d'événements indésirables, (la présente expertise n'a concerné que les volontaires ayant reçu le produit BIA 10-2474). Les événements indésirables sont d'ordre neurologique dans un quart des cas, le symptôme le plus fréquent étant la céphalée. Dans le présent essai, des symptômes plus spécifiquement neurologiques étaient mentionnés par 16 volontaires (céphalées chez 8, troubles de la vision chez 3, difficultés de concentration chez 3, sensations vertigineuses non liées à une hypotension orthostatique chez un et dilatation pupillaire chez un). Contrairement à ceux observés dans la cohorte MAD n°5, aucun de ces symptômes neurologiques n'a donné lieu pendant l'essai à la réalisation d'investigations ou n'a motivé d'hospitalisation.
- Les deux épisodes de vision décrite comme floue (d'après les documents à la disposition du CSST) pendant 1 heure à 2h30 par deux des volontaires de la cohorte MAD n°3 (10mg) sont impossibles à interpréter en l'absence de données complémentaires concernant, pendant les épisodes, la description d'éventuels autres symptômes ou la présence de signes anormaux à l'examen clinique.
- En résumé, les événements neurologiques indésirables survenus pendant ou immédiatement après la prise, unique ou multiple, du produit BIA 10-2474 chez 28 des 80 volontaires étaient concordants avec les données de la littérature médicale chez les volontaires sains participant aux études de première administration chez l'homme. Ils ne ressemblaient, ni dans leur description ni dans leur sévérité, à ceux observés chez les

volontaires hospitalisés de la cohorte MAD n° 5. De plus, aucun signe pouvant témoigner d'une atteinte cérébrale n'a été noté à l'examen clinique effectué par les neurologues un à six mois après la participation des volontaires à l'essai, même chez les 7 volontaires qui ont signalé la persistance de certains symptômes.

2- Données radiologiques

La fréquence des anomalies de découverte fortuite à l'IRM dans l'essai BIA 10-2474 (53.2 %) est concordante avec les données de la littérature médicale qui font état de telles anomalies chez environ 50 % des volontaires sains d'âge moyen participant à une recherche biomédicale. La fréquence de ces anomalies (parfois qualifiées « d'incidentalomes ») augmente avec l'âge, la puissance du champ magnétique utilisé et la résolution spatiale des images.

Les anomalies les plus fréquentes sont les HSSB punctiformes observés en séquence T2/Flair. Ces anomalies ne sont spécifiques ni d'un mécanisme (qui peut être vasculaire, inflammatoire, démyélinisant, ou encore inconnu) ni d'une pathologie donnée. Leur fréquence augmente avec l'âge, avec les facteurs de risque vasculaire, avec les paramètres d'acquisition des séquences et la meilleure résolution spatiale offerte par les machines les plus puissantes. Elle est de 50 à 95% chez l'adulte d'âge moyen, ce qui est concordant avec la fréquence de 46.8 % constatée chez les volontaires du présent essai. Il existe une part importante de subjectivité dans l'interprétation des HSSB dont témoignent les divergences d'interprétation, d'une part entre les deux experts (anomalies retenues par un seul des deux experts dans la moitié des cas), d'autre part avec les interprétations locales initiales (anomalies non retenues par rapport aux experts chez 43 % des volontaires). Ces divergences peuvent s'expliquer par l'existence d'anomalies millimétriques isolées qui ne sont souvent pas relevées en pratique médicale courante mais qui ont été retenues par les experts du CSST dans le cadre d'une analyse rétrospective et dans le contexte très particulier de l'accident survenu à Rennes.

Les variantes de la normale constituent un autre type d'anomalie dont la fréquence et l'absence de potentiel évolutif conduisent à l'inconstance de leur description aussi bien par les praticiens que dans les études. La fréquence observée dans l'essai BIA (13.9 %) est proche de celle de 11 % rapportée dans la littérature médicale. Il existe donc à nouveau une possibilité de divergence d'interprétation entre les spécialistes. Dans l'essai BIA, il y a eu une divergence d'interprétation, entre les experts chez deux volontaires, et avec l'interprétation locale initiale chez quatre volontaires : l'expertise a identifié deux anomalies supplémentaires et les interprétations initiales en avaient retenu deux, non mentionnées par les experts.

La séquence IRM SWI est une séquence récente très sensible à la présence de sang ou de calcium sans que l'ancienneté des anomalies décelées puisse être déterminée. Trois des volontaires de l'essai BIA-1474 avaient un hyposignal unique, punctiforme, noté aussi

bien par les deux experts que dans le compte rendu initial local. La détection de ces images millimétriques est très dépendante de la technique d'acquisition (variable selon les constructeurs), de la puissance de la machine, des paramètres géométriques d'acquisition et des reconstructions. Les séquences de susceptibilité magnétique utilisées pour examiner la présente cohorte étant récentes, il n'y a pas de données disponibles dans la littérature concernant la prévalence de ces anomalies chez les sujets sains.

La constatation d'une lésion tumorale chez un des 79 volontaires est concordante avec la prévalence des incidentalomes tumoraux rapportée dans la littérature médicale (0.7-1.6 %). Il y a une concordance à la fois entre les deux experts et avec l'interprétation initiale locale quant à l'analyse des caractéristiques IRM de cette tumeur. La poursuite des investigations chez ce volontaire qui n'avait aucun symptôme clinique a été organisée localement.

En résumé, les HSSB, les variantes de la normale et la tumeur détectés à l'IRM chez 38 des 79 volontaires ayant reçu le produit BIA 10-2474 sont concordants avec les données de la littérature médicale chez les sujets sains et diffèrent en tous points des lésions bilatérales et symétriques observées au niveau de certaines structures cérébrales chez les volontaires hospitalisés de la cohorte MAD n°5. L'hyposignal SWI unique, punctiforme et isolé (compatible avec la présence de sang sans être spécifique) observé chez 3 volontaires différait radicalement des hyposignaux SWI multiples, étendus, et associés à des lésions œdémateuses présentes chez les volontaires hospitalisés de la cohorte MAD n°5. Pour ces 41 volontaires, un lien de causalité entre la prise du produit BIA et les anomalies détectées à l'IRM (HSSB, variantes de la normale, hyposignal SWI, tumeur) n'est pas retenu.

3- Infarctus cérébelleux découvert à l'IRM

Un volontaire de la cohorte MAD n°3, âgé de 52 ans, a reçu 10 mg par jour du produit BIA 10-2474 du 17 au 26 novembre 2015. D'après le dossier de BIOTRIAL, il s'est plaint de deux épisodes de vision floue (« *blurred vision* »), le premier le 18 novembre de 14H à 16H et le deuxième le 22 novembre de 17H à 18H. Ce volontaire a eu une IRM le 16 janvier 2016 et il a été vu en consultation neurologique le jour même en raison de la constatation à l'IRM d'une séquelle d'infarctus cérébelleux. D'après le courrier de consultation, le volontaire n'a fait état d'aucun symptôme depuis l'essai et son examen neurologique était normal, hormis un strabisme connu depuis l'enfance, opéré, et accompagné d'une moins bonne vision de l'œil gauche. La séquelle ischémique constatée dans le territoire de l'artère cérébelleuse postérieure et inférieure a aussi été notée par les deux experts.

Comme indiqué ci-dessus, il est impossible d'interpréter correctement les épisodes de vision floue en l'absence de données complémentaires concernant la description d'éventuels autres symptômes ou la présence de signes anormaux à l'examen clinique

durant les épisodes. La vision floue ne fait pas partie de la sémiologie des infarctus dans le territoire de l'artère cérébelleuse postérieure et inférieure et les symptômes décrits dans ce type d'infarctus n'ont pas été signalés par ce volontaire. Notons qu'aucun des volontaires de la cohorte suivante (MAD 20mg) n'a mentionné la survenue de troubles de la vision.

En ce qui concerne la découverte fortuite à l'IRM de séquelles ischémiques cliniquement asymptomatiques, la prévalence de 1 % observée dans le présent essai est concordante avec les données de la littérature qui vont de 2 à 5 %.

La datation exacte en IRM de la survenue de l'infarctus responsable d'une image séquellaire n'est pas possible. Dans l'image observée le 16 janvier 2016 chez le volontaire de la cohorte n°3, le coefficient de diffusion apparente est élevé et il existe une nécrose laminaire en hypersignal T1 nette sur la séquence TOF. Une telle nécrose apparaît vers la seconde semaine de l'évolution et devient particulièrement nette après le premier mois. L'hypersignal est net et homogène en séquence T2 et FLAIR. Il n'y a pas d'anomalie sur la séquence SWI et donc pas d'argument pour une transformation hémorragique. Il n'y a ni zone en hyposignal T1 ou FLAIR qui correspondrait à la formation de zones micro kystiques, ni dilatation des espaces sous-arachnoïdiens en périphérie de la lésion qui témoignerait d'une atrophie locale, habituellement observée au-delà de trois mois. Les caractéristiques des anomalies de signal constatées chez ce volontaire permettent donc de situer l'ancienneté de l'infarctus dans une fourchette comprise entre 1 et 3 mois, sans pouvoir raisonnablement être plus précis. Le volontaire ayant reçu le produit testé deux mois avant l'IRM, un lien de causalité entre l'administration du produit et l'infarctus cérébelleux ne peut, sur ces seules données temporelles, être exclu. Un tel lien paraît cependant très peu probable tant cette séquelle ischémique cérébelleuse diffère, dans ses caractéristiques et son probable mécanisme, des lésions observées dans la cohorte MAD n°5. Chez ce volontaire, les caractéristiques des anomalies de signal et la topographie de l'image séquellaire (limitée à un territoire artériel) suggèrent un infarctus de mécanisme vraisemblablement thromboembolique alors que, dans la cohorte MAD n°5, les anomalies complexes de signal et la topographie bilatérale et symétrique des lésions observées ne peuvent pas s'expliquer par un (ou même des) infarctus et orientent vers un mécanisme toxique.

Conclusion

La nature et la fréquence des symptômes signalés par les volontaires ayant reçu le produit actif durant l'essai du BIA 10-2474 sont concordantes avec celles observées dans les études de première administration à l'homme et ne ressemblent, ni dans leur description ni dans leur sévérité, à celles observées chez les volontaires hospitalisés de la cohorte MAD n°5. De même, la nature et la fréquence des anomalies observées en IRM, (y compris l'infarctus cérébelleux) sont concordantes avec celles découvertes fortuitement chez les

volontaires sains participant à une recherche biomédicale. Elles diffèrent radicalement des lésions cérébrales très singulières constatées dans la cohorte MAD n°5.

Version approuvée par les membres du CSST avant transmission au Directeur Général de l'ANSM (Monsieur Dominique Martin) le 25 novembre 2016.