

Thérapie cellulaire cardiaque: pour l'AP-HP, co-promoteur de l'essai MAGIC, l'arrêt de l'étude est provisoire

(Par François BOISSIER)

PARIS, 24 février - L'Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP), qui est co-promoteur de l'essai MAGIC sur la thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque, considère que l'arrêt de cette étude n'est que provisoire et qu'elle pourrait redémarrer si une meilleure analyse des données montre qu'il pourrait y avoir une efficacité.

L'AP-HP, qui regrette la façon dont Genzyme a décidé d'arrêter les inclusions dans cet essai, évoque une "divergence de vue" avec le laboratoire américain.

Genzyme a annoncé jeudi qu'il arrêterait les inclusions dans cette étude qui évalue contre placebo l'intérêt de la greffe autologue de cellules de muscle squelettique dans le coeur pour traiter l'insuffisance cardiaque post-infarctus (cf dépêche APM FBJBN004).

Le laboratoire a justifié cette décision par le fait que le comité de surveillance de l'étude, "après une revue programmée des données préliminaires de sécurité et d'efficacité, a recommandé [l'arrêt des inclusions] après avoir conclu qu'il y a une faible probabilité que l'essai montre l'amélioration de la fonction cardiaque supposée".

Interrogé par l'APM, Nicolas Best, responsable du département de recherche clinique et du développement de l'AP-HP, a déploré la façon dont Genzyme a agi.

Tout d'abord, concernant le communiqué de la firme qui se présente comme le promoteur de l'étude et cite l'AP-HP comme ayant simplement donné un "financement partiel", il rappelle qu'il s'agit d'un "partenariat" et que les deux entités sont co-sponsors et co-promoteurs, Genzyme étant le promoteur de l'étude dans les autres pays d'Europe et l'AP-HP le promoteur en France.

L'étude est basée sur des travaux réalisés en France avec, au départ, des brevets déposés par l'AP-HP et l'Inserm, dont Genzyme a une licence d'exploitation, rappelle-t-il.

Nicolas Best est également critique sur le processus qui a conduit à la décision de Genzyme d'arrêt des inclusions dans l'étude -ce qui, pour ce responsable, équivaut à un arrêt de l'implication de Genzyme.

Alors que 95 patients avaient été inclus [il y a en maintenant 98], c'est-à-dire avant d'arriver au seuil de 120 patients qui était prévu comme étape intermédiaire pour l'évaluation, "Genzyme a convoqué une réunion du DSMB [comité de surveillance de la sécurité de l'étude, ndr], qui s'est prononcé sur des données communiquées au fil de l'eau par le centres".

"Cette analyse intermédiaire", qui n'est en fait basée que sur une quarantaine de patients sur les 95, ceux pour lesquels on avait un suivi de six mois, est "non prévue" et "préliminaire", affirme-t-il.

DECISION UNILATERALE

Surtout, de façon étonnante, le DSMB s'est prononcé sur les données échocardiographiques (le critère principal de l'étude est une amélioration de la fraction d'éjection du ventricule gauche), sans que ces données aient été revues et validées par les spécialistes de l'échocardiographie de Genzyme, et a recommandé seul l'arrêt des inclusions.

Or, le Pr Philippe Ménasché de l'hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP) à Paris, président du comité de pilotage et participant à l'étude, interrogé par l'APM, souligne la difficulté

à interpréter les résultats échocardiographiques, dont la qualité était très "hétérogènes" selon les centres.

Nicolas Best regrette également que le DSMB se soit prononcé sans en référer au comité de pilotage de l'étude et précise qu'une fois le comité de pilotage mis au courant, il a été en désaccord avec l'avis du DSMB. In fine, Genzyme a "décidé unilatéralement de ne plus être promoteur".

Placée devant cette décision, l'AP-HP "a saisi l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) avec les avis des comités de surveillance et de pilotage". L'agence a estimé qu'il "valait mieux suspendre les inclusions de façon provisoire". L'objectif est d'attendre l'audit des données échocardiographiques qui va être fait par le Pr Albert Hagège de l'HEGP, qui va partir à Boston chez Genzyme.

"Après l'audit complet des données, nous ferons une réunion et déciderons en fonction", précise Nicolas Best.

"Si l'audit corrobore l'avis du DSMB, on arrête. Mais si la conclusion du DSMB s'avère trop hâtive, on envisagera de reprendre les inclusions jusqu'à 120 patients".

Il souligne au passage qu'alors que, dans la conception de l'étude, la France devait inclure moins d'un tiers des patients au total (80 sur 300), en pratique sur les 98 patients inclus, 67 étaient français, soit les deux tiers. L'étude est donc essentiellement française.

"Nous avons donc une divergence de point de vue avec Genzyme et, pour nous, il s'agit d'un processus de suspension provisoire, et nous ne sommes pas dans la précipitation".

PAS DE PROBLEME DE SECURITE

Le Pr Ménasché, contacté par l'APM, a tout d'abord mis en avant un point qui lui paraît majeur: il ne s'agit pas d'une décision de stopper pour des raisons de sécurité.

"Il n'y a eu aucun trouble du rythme cardiaque" avec l'injection de cellules dans le myocarde, souligne-t-il. "De ce point de vue, nous sommes rassurés". Des cas d'arythmie avaient été observés dans l'étude pilote de phase I française, rappelle-t-on.

De plus, si des patients sont décédés, ce qui est logique compte tenu de leur état, le nombre de décès était équivalent dans tous les groupes.

Concernant l'efficacité, il souligne lui aussi le fait que l'analyse n'a été faite que sur une quarantaine de patients et pas par les spécialistes de l'échocardiographie, une procédure dont il s'étonne.

Désormais, "nous sommes dans une phase où on fait une pause et on 'nettoie' les données" pour les analyser.

Le Pr Ménasché souhaite lui aussi que si une meilleure analyse des données suggère une efficacité, l'essai soit prolongé jusqu'à 120 patients, ce qui serait fait rapidement, puisqu'une centaine ont déjà été opérés et que des patients sont déjà présélectionnés par les centres investigateurs.

Mais il ne souhaite pas nécessairement aller jusqu'aux 300 initialement prévus. En effet, la technique de greffe de cellules est "très évolutive" et "cela n'a aucun sens de figer un essai durant cinq ans alors que des travaux montrent qu'on peut faire mieux".

On sait en effet que seulement 5% des cellules musculaires injectées dans le myocarde

survivent. Il faut donc améliorer la méthode, ce qui pourrait, selon lui, passer par l'inclusion des cellules dans une matrice et par une amélioration de leur vascularisation. Et il rappelle que les cellules musculaires pourraient in fine ne pas être les meilleures cellules et qu'il travaille également sur la greffe de cellules souches.

"On est au début de l'évaluation" de cette nouvelle stratégie thérapeutique, "on apprend". Le spécialiste espère donc que l'étude MAGIC donnera des enseignements pour les chercheurs et pourrait donc conduire à la conception de nouvelles études.

Le Pr Ménasché, qui doit bientôt aller lui aussi à Boston pour discuter avec le PDG de Genzyme, espère encore faire évoluer la situation. Selon lui, les responsables du laboratoire "regrettent d'avoir fourni des données prématurées, partielles et non validées, au comité de surveillance".