HAL open science

Méthodologie des essais cliniques : entre obligations réglementaires et urgence sanitaire

Léa Varenne

To cite this version:

Léa Varenne. Méthodologie des essais cliniques : entre obligations réglementaires et urgence sanitaire. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03109883

HAL Id: dumas-03109883

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03109883

Submitted on 14 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2020

MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES : ENTRE OBLIGATIONS RÉGLEMENTAIRES ET URGENCE SANITAIRE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Léa VARENNE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 07/12/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Jean-Luc LENORMAND

Membres :

Mme Martine DELETRAZ (directrice de thèse)

M. Thomas DECAENS

M. Kevin BRUTIN

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2020 - 2021

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emérite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

Mise à jour le 14/09/2020

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
CDD	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-

Mise à jour le 14/09/2020

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS
PU Emerite	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 14/09/2020

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier madame Martine Delétraz-Delporte, ma directrice de thèse, pour son expertise sur les sujets, ses conseils avisés et sa constante disponibilité. Merci.

J'adresse également toute ma reconnaissance à Monsieur Jean-Luc Lenormand pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Ma plus sincère gratitude à ces deux professeurs qui m'ont accompagnée dans d'autres travaux précédents et qui ont fait preuve d'un dévouement et d'une implication que j'ai rarement connus.

Mes remerciements et ma reconnaissance à Monsieur le professeur Thomas Decaens pour m'avoir fait l'honneur de sa présence dans le jury.

Pour finir, es remerciements également à Monsieur Kevin Brutin pour son amitié et son soutien, merci d'être toi et merci d'être là.

Je tiens à adresser ma gratitude et toute mon affection à l'intégralité des personnes suivantes :

Mes amis pharmaciens pour ces incroyables années à vos côtés et pour, je l'espère, encore de nombreuses années à venir. A nos nuits blanches de révision pour rattraper nos nuits au bar, à nos fous rires quotidiens, à nos moments de moins bien et, par-dessus tout, à cette amitié sans faille qui s'est créée. Merci, merci pour tout.
Ma Daphné, pour cette tâche dans laquelle nous nous sommes encore lancées. Mon binôme depuis le premier jour et jusqu'au dernier, mais sache que ça n'est pas parce que les TP sont finis que notre amitié l'est aussi.

Fanny BERNARD, ma binôme de confinement et ma plus fidèle alliée au cours de ce travail. À nos réveils un peu trop matinaux, aux innombrables litres de café qui nous ont permis de rester éveillées et aux dizaines d'arbres abattus pour l'impression des trente-six articles que nous ne lirons jamais.
À toi, ta bonne humeur et ta positivité qui ont rendu cette tâche moins laborieuse, merci.

Et bien évidemment, à ma famille qui m'a supportée, encouragée et entourée comme ils le font depuis toujours. Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur, mes repas sans parole et mes réveils du pied gauche.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements…….…….……..p5

Liste des tableaux…….……p10

Liste des figures…….……p10

Sigles et acronymes…….……..p11

Glossaire…….…….……..p13

INTRODUCTION…….…….……p15

PARTIE 1 - HISTORIQUE ET CONSTRUCTION DU CADRE RÉGLEMENTAIRE ……..p16

1.1 - HISTORIQUE……p16

1.2 - CADRE RÉGLEMENTAIRE EUROPÉEN……p20

1.2.1 - La naissance de l'éthique européenne……p20

1.2.2 - La création de l'Autorisation de Mise sur le Marché : prémices d'une méthodologie structurée……p24

1.2.3 - Alignement de la réglementation française……p25

1.2.4 - Evolution de la Déclaration d'Helsinki : renforcement des prémices méthodologiques……p27

1.2.5 - Une réglementation française à contre courant……..p30

1.2.6 - Formalisation des avancées au sein de la Déclaration d'Helsinki…….p36

1.2.7 - L'harmonistion des pratiques européennes : un cadre récent ……p39

1.2.8 - Nouvel alignement de la réglementation française……p43

1.2.9 - La loi Jardé…….p45

1.2.10 - La dernière révision de la Déclaration d'Helsinki ……..p46

1.2.11 - Le règlement de 2014 …….p47

1.3 - LES AUTORITÉS COMPÉTENTES ……..p50

1.3.1 - L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament ……..p50

1.3.2 - Les Comités de Protection des Personnes……..p52

1.3.3 - Autres autorités compétentes…….……p54

1.4 - LES PROCÉDURES D'ENREGISTREMENT ……..p56

1.4.1 - Procédures s'appliquant aux études de catégorie 1 ……..p56

1.4.2 - Procédures s'appliquant aux études de catégorie 2 et 3 ……p62

PARTIE 2 - MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES ……p66

2.1 - MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES EN TEMPS NORMAL….p66

2.1.1 - Objectifs et design de l'essai …….p67

2.1.1.1 - La randomisation ……p67

2.1.1.2 - La notion d'aveugle ……p67

2.1.1.3 - Typologie d'essais ……..p69

2.1.1.4 - Objectifs propres à l'essai ……..p73

2.1.2 - Population étudiée et critères de jugement ……p75

2.1.2.1 - Les études pré-cliniques …….p75

2.1.2.2 - Les études de phase 1 …….p75

2.1.2.3 - Les études de phase 2 …….p76

2.1.2.4 - Les études de phase 3 …….……p77

2.1.2.5 - Les études de phase 4 ……..…p77

2.2 - LE CAS DES ANTICANCÉREUX …….…….p79

2.3 - MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES EN TEMPS DE CRISE…p82

2.3.1 - Le cas Ebola …….….p84

2.3.1.1 - Données virologiques et pathologiques. ……p84

2.3.1.2 - Chronologie de l'épidémie de 2014 et facteurs aggravants…p88

2.3.1.3 - Mesures de lutte contre l'épidémie ……p90

2.3.1.4 - Le développement d'un vaccin compassionnel …….….…p91

2.3.2 - Le cas Coronavirus Disease 2019 ou Covid-19 …….….……..p96

2.3.2.1 - Données virologiques et pathologiques …….……p96

2.3.2.2 - Précédentes épidémies …….p100

2.3.2.3 - La pandémie de 2020 …….……..p103

2.3.2.4 - Essai clinique mondial : l'étude Solidarity ……..p107

2.3.2.5 - Essai clinique européen : l'étude Discovery ……p114

2.3.2.6 - Essai clinique national : l'exemple de l'étude de l'Institut Hospitalier Universitaire (IHU) de Marseille …….……p121

2.3.3 - Analyse critique des méthodologies appliquées …….……p128

2.3.3.1 - Le cas Ebola …….……p128

2.3.3.2 - Le cas Covid-19 …….……..p129

2.3.3.2.1 - L'étude mondial Solidarity ……..……..p129

2.3.3.2.2 - L'étude européenne Discovery ……..…p130

2.3.3.2.3 - L'étude de l'IHU Marseille …….……..p131

PARTIE 3 - QUE PEUT PERMETTRE L'URGENCE ? …….……p138

3.1 - LES PRÉ-REQUIS AU DÉPLOIEMENT DE L'ESSAI ……..p140

3.1.1 - Recherche bibliographique et état de l'art ……..p140

3.1.2 - Les études pré-cliniques …….…….p144

3.1.3 - Les différentes phases …….……p147

3.2 - PROTOCOLE DE RECHERCHE ET MÉTHODOLOGIE APPLIQUÉE …….……p149

3.2.1 - Le protocole de recherche ……..…p149

3.2.1.1 - Adaptabilité des paramètres standards …….p149

3.2.1.2 - Population et études statistiques ……..p150

3.2.2 - Evidence Based Medicine et concepts méthodologiques ……p152

3.2.2.1 - Evidence Based Medicine ……p152

3.2.2.2 - Notion de randomisation ……..p154

3.2.2.3 - Notion d'aveugle ……..p155

3.2.2.4 - L'utilisation d'un placebo …….……p155

3.3 - PROCÉDURES D'AUTORISATION ET AUTORITÉS ASSOCIÉES …..p156

3.3.1 - L'évaluation par les CPP …….p156

3.3.2 - Recherches de catégorie 1 et autorisation de l'ANSM …….……..p157

3.3.3 - Base européenne EudraCT ……..p158

CONCLUSION……..p161

Références bibliographiques…….……..p162

Annexes……..p176

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Etapes et délais de traitement - Procédure Fast-track - Circuit d'accès à l'innovation……p58

Tableau 2 - Etapes et délais de traitement - Procédure Fast-track - Circuit de soutien au développement…… ……..…p59

Tableau 3 - Posologie des traitements testés dans le cadre de l'étude Solidarity …..p111

Tableau 4 - Résultats de l'étude Solidarity, tous groupes confondus…….p113

Tableau 5 – Récapitulatif des différents traitements testés dans le protocole Discovery…….p116

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - frise chronologique récapitulative de l'histoire des essais cliniques…..…..p19

Figure 2 - Déroulé de la procédure VHP……..…p61

Figure 3 - Résumé des différentes procédures d'autorisation……..……..…..p63

Figure 4 - Schématisation de la notion d'aveugle……p69

Figure 5 - Schématisation de la notion de groupes parallèles……..p71

Figure 6 - Schématisation de la notion de cross-over……..p72

Figure 7 - Chronologie des différentes phases des études cliniques……p77

Figure 8 - Frise chronologique récapitulative ; épidémie d'Ebola (2014, Guinée)….p95

Figure 9 - Schématisation de la souche virale SRAS-CoV2……p97

Figure 10 - Cycle viral du SARS-CoV-2……..p99

Figure 11 - Frise chronologique ; date du premier cas de SARS-CoV-2 déclaré pour chaque pays…….……p105

Figure 12 - Pourcentage de patients avec des échantillons nasopharyngés positifs pour la PCR, de l'inclusion au jour 6 après l'inclusion, chez les patients COVID-19 traités uniquement avec de l'hydroxychloroquine, chez les patients COVID-19 traités avec une combinaison d'hydroxychloroquine et d'azithomycine et chez les patients témoins COVID-19…….……..p126

Figure 13 - Représentation des résultats obtenus par l'étude de l'IHU Marseille avec représentation des barres d'incertitude……p134

SIGLES ET ACRONYMES

Sigle	Signification
ACT	Temps de Céphaline Activé
ADME (système)	Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination
AEC	Autorisation d'Etude Clinique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARC	Assistant de Recherche Clinique
ARN	Acide RiboNucléique
ARS	Agence Régionale de Santé
AST (taux sanguin)	Aspartate Transaminase
CEREES	Comité d'Experts pour les Recherches, les Etudes, les Evaluations dans le domaine de la Santé
CFTG	Clinical Facilitation Trials Group
CHMP	Commitee for Medicinal Products for Human
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSP	Code de la Santé Publique
CTA	Clinical Trial Authorization
DL10	Dose Létale 10
DMT	Dose Maximale Tolérée
EBM	Evidence Based Medicine
EFI	Effet Indésirable
EMA	European Medicine Agence
G6PD	Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
HAART	Highly Active Anti Rétroviral Therapy

HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
IBV	Infectious Bronchitis Virus
IHU	Institut Hospitalo-Universitaire
INR	International Normalized Ratio
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale
LRTI	Lower Respiratory Tract Infection
MERS	Syndrome Respiratoire du Moyen Orient
MESRI	Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
SARS	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
TGE	Transmissible Gastro Enteritis
URTI	Upper Respiratory Tract Infection
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHP	Voluntary Harmonization Procedure

GLOSSAIRE

Terme	Définition
Antalgique	Traitement permettant de diminuer la sensation de douleur
Antipyrétique	Traitement permettant d'abaisser la température corporelle (fièvre)
Cohorte	Une étude de cohorte regroupe des sujets partageant ensemble un certain nombre de caractéristiques, suivis dans le temps, à l'échelle individuelle.
Consentement libre et éclairé	Le consentement doit être "libre et éclairé". Cela signifie qu'il ne doit pas être obtenu sous la contrainte. Le patient doit donner son consentement après avoir reçu préalablement du médecin une information claire, complète, compréhensible et appropriée à sa situation
Effet indésirable et Effet indésirable grave	Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue, due à l'utilisation d'un médicament à posologie habituelle ou résultant d'un mésusage du médicament. Cette définition sous-entend qu'il existe un certain degré de relation causale (imputabilité) entre la prise du médicament et la survenue de l'effet. En l'absence de lien causal ou si ce dernier n'a pas été recherché, on parlera d'événement indésirable. Un effet indésirable grave est un effet entraînant : - le décès, - la mise en jeu du pronostic vital, - une hospitalisation (ou une prolongation d'hospitalisation), - une invalidité ou une incapacité significative, - des séquelles, - des malformations ou des anomalies congénitales
Investigateur	L'investigateur d'un essai clinique est un professionnel de santé qui dirige et surveille sa réalisation, il doit justifier d'une expérience appropriée dans la conduite des essais cliniques. Pour les essais cliniques de médicaments, l'investigateur est obligatoirement un médecin.
Période d'incubation	Délai entre la contamination et l'apparition des premiers symptômes d'une maladie.
Placebo	Substance sans principe actif mais dont la prise peut avoir un effet psychologique bénéfique sur le patient.
Promoteur	Le promoteur est la personne physique, la société ou l'institution qui prend l'initiative d'un essai clinique et en assume les responsabilités et le financement.
Randomisation	L'attribution à un groupe traitement ou au groupe placebo se fait de façon aléatoire.

Taux de létalité	Le taux de létalité est la proportion de décès liés à une maladie ou à une affection particulière, par rapport au nombre total de cas atteints par la maladie ou concernés par la condition particulière
Test ELISA	Le test ELISA est destiné à détecter et/ou doser une protéine dans le sang. Cette protéine appelée "enzyme", va se fixer à certains constituants spécifiques de la maladie dans le sang, et par repérage et quantification de cette enzyme, la maladie pourra être affirmée.
Zone endémique	En médecine, une maladie est dite endémique d'une région si elle y sévit de manière permanente. En biologie, une espèce est dite endémique d'une région déterminée si elle n'existe que là

INTRODUCTION

Dans le contexte de l'importante crise sanitaire que connaît le monde depuis le début de l'année, plus que jamais les essais cliniques sont mis sur le devant de la scène et deviennent un objet de débat, à la fois scientifique et populaire.

Objets de science et sources de connaissance, les essais cliniques sont mis en œuvre afin de permettre une meilleure compréhension de la physiologie humaine. Parallèlement, ils permettent la commercialisation de nouveaux traitements, diagnostics et outils de prévention. Pourtant, ils peuvent parfois être à l'origine de dérives et de non-respect de la personne humaine. Cette observation a conduit à l'élaboration de textes réglementaires afin d'encadrer les recherches. Ainsi, au fil du temps, la méthodologie propre aux études cliniques s'est construite, l'identité des acteurs s'est précisée; des instances spécialisées ont vu le jour, le tout ayant pour objectifs clés, d'une part, la protection des patients, d'autre part, l'obtention de résultats fiables et robustes. Aujourd'hui, face à l'urgence de la situation sanitaire que présente la pandémie de coronavirus, les règles originelles ne sont plus respectées.

Il est donc légitime de s'interroger sur la méthodologie des essais cliniques en temps de crise. Peut-elle être adaptée? L'urgence sanitaire justifie-t-elle de déconstruire les dispositions légales jusqu'alors en place? Jusqu'où est-il possible d'aller afin de développer un traitement efficace?

Après avoir présenté l'histoire des essais cliniques et les différents textes réglementaires en vigueur, nous nous intéresserons à la méthodologie des essais cliniques telle que définie actuellement par le cadre normatif.

Secondement, nous nous intéresserons aux méthodes appliquées en cas de crise sanitaire en nous appuyant notamment sur les retours d'expérience pouvant être tirés de l'épidémie d'Ebola et des pandémies liées au Coronavirus.

Pour finir, nous essayerons de juger de la pertinence d'appliquer les dispositions réglementaires en vigueur en temps de crise sanitaire, afin de déterminer s'il est possible d'assouplir certaines dispositions.

PARTIE 1 - HISTORIQUE ET CONSTRUCTION DU CADRE RÉGLEMENTAIRE

PARTIE 1.1 - HISTORIQUE

Notre étude de l'histoire des essais cliniques nous amène en Mésopotamie, il y a plus de 4 millénaires. Entre 2100 et 1700 avant Jésus Christ, les premières enquêtes observationnelles sont menées[1]. Bien que très éloignées de ce que l'on connaît aujourd'hui, elles se positionnent pourtant comme les prémices d'une longue histoire.

À cette époque, afin de lutter contre les maladies de la vie courante et d'endiguer les différentes épidémies sévissant dans le pays, les malades sont exposés sur la place publique. Les passants circulent librement, interrogent, observent et analysent. S'ils ont connu une pathologie similaire dans sa symptomatologie ils sont alors amenés à prodiguer différents conseils de guérison afin d'aider le malade à se remettre de ses maux en l'aiguillant sur la conduite à tenir.

Cette médecine de l'observation sera formalisée et intégrée dans la pratique courante des siècles plus tard grâce à la formation de l'école de Cos par Hippocrate au cinquième siècle avant Jésus Christ. Débarrassant la science des principes religieux et mystiques appliqués jusqu'alors, il base ses théories sur des faits avérés grâce à l'observation et l'interrogatoire des malades.[2]

Le troisième siècle avant Jésus Christ marque un tournant dans l'implantation des essais cliniques et l'avancée de leur pratique. En Égypte, Hérophile, médecin anatomiste grec, réalise les premières dissections permettant des apports fondamentaux en matière d'anatomie et de physiologie. Ces découvertes permettront de mieux comprendre et appréhender les pathologies, d'en définir leur origine et leurs conséquences sur l'organisme humain.

---

[1] Bardie, Yann. Essais cliniques : du patient à l'objet de sciences. Sauramps Medical, 2014. Consulté à partir du 08.04.2020

[2] « Hippocrate ». Consulté le 4 mai 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Hippocrate.

Parallèlement, l'école empirique (fondée par le médecin Philinos de Cos) prône la recherche basée sur l'expérience et l'observation permettant ainsi de se détacher des raisonnements abusifs à l'œuvre jusqu'alors. Cette doctrine s'applique plus particulièrement à la recherche de la cause des maladies, que cette école associe à la formalisation de 3 concepts fondamentaux : l'observation des données de l'autopsie, les observations disponibles notamment d'autres malades rencontrés et le principe d'analogie.

Finalement, c'est l'ère de la Renaissance qui permettra l'explosion du savoir et de la théorisation des essais cliniques grâce à la découverte de l'imprimerie et l'autorisation officielle de la dissection. Cette époque se positionne alors comme l'ère de l'hypothèse et du raisonnement déductif, notions essentielles qui guident encore aujourd'hui la réalisation des essais thérapeutiques partout dans le monde.

C'est en 1747 que le premier essai thérapeutique contrôlé est réalisé, un peu par hasard[3]. James Lind médecin écossais et pionnier dans le domaine de l'hygiène est alors passager sur le Royal Navy britannique.[4] Constatant que ces camarades souffrent du scorbut, le 20 mai 1747, il constitue un groupe de 12 marins. À chacun des marins est associé un homologue et chacun reçoit un traitement spécifique basé sur la nourriture présente à bord : certains se nourriront d'agrumes, d'autres d'une pinte quotidienne de cidre, de six cuillerées de vinaigre, d'une pâte d'orgeat ou encore d'élixir de vitriol constitué d'acide sulfurique. La nutrition de base de chaque marin reste identique, sans modification par rapport au régime alimentaire mis en place avant le début de l'étude. Quelques jours plus tard, les effets de la supplémentation apparaissent : seuls les marins supplémentés en agrumes voient leur état s'améliorer. On découvrira par la suite que la vitamine C présente dans les agrumes permet le traitement de la carence à l'origine du scorbut, maladie très présente dans les équipages marins.

---

[3] Löwy, I. « Essais cliniques des thérapies nouvelles - Une approche historique. » *médecine/sciences* 14, nº 1 (1998): 122. https://doi.org/10.4267/10608/900.

[4] « James Lind ». Consulté le 4 mai 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/James_Lind

Aujourd'hui encore James Lind est considéré comme un précurseur dans le domaine des essais thérapeutiques en ayant réalisé le premier essai contrôlé basé sur le comparatif de l'effet de différents traitements nutritionnels par rapport à un groupe contrôle.

Plus de 100 ans plus tard, l'expérience de Peirce-Jastrow[5] utilisée en psychologie expérimentale théorise et rend populaire un nouveau concept essentiel à la réalisation des essais cliniques venant compléter la méthodologie mise en place par James Lind : la randomisation.[1]

La randomisation se définit comme étant la répartition aléatoire des malades au sein des groupes. Ce n'est plus le médecin qui choisit si le patient recevra le traitement étudié ou s'il sera affilié au groupe contrôle, il s'agit désormais d'une répartition statistique basée sur le hasard, permettant ainsi de supprimer le manque d'objectivité associé au choix du médecin.

Le 19ème siècle est finalement marqué par l'invention d'un troisième principe méthodologique.[6]

Phillipe Semmelweis, médecin obstétricien austro-hongrois, est alors accoucheur dans une maternité de Vienne. Au sein de cet établissement, des cas de fièvre puerpérale sont fréquemment observés chez des patientes, engendrant un taux de létalité extrêmement élevé. Notons en parallèle que dans cet établissement les accouchements sont réalisés par des étudiants en médecine qui pratiquent par ailleurs la dissection de cadavres lors de leurs enseignements à la faculté.

À proximité de cette maternité, une autre maternité réalise des accouchements de façon similaire, à la différence près que seules les sages-femmes sont habilitées à réaliser cette pratique. Dans cette seconde maternité, le taux de décès enregistré est bien plus faible, notamment car l'apparition de fièvre puerpérale est bien moins importante.

---

[5] Charpentier, Arthur. « Une courte histoire des expériences randomisées », 27 avril 2020.

[6] Bardie, Yann. Essais cliniques : du patient à l'objet de sciences. Sauramps Medical, 2014.

Phillipe Semelweis s'intéresse alors à cette différence notable entre les deux établissements et notamment à l'implication des soignants dans l'apparition de la fièvre puerpérale chez leurs patientes. Afin de prouver leur implication, le docteur Semelweis propose d'échanger pendant plusieurs jours les équipes entre les deux établissements : les étudiants vont alors réaliser les accouchements dans la seconde clinique tandis que les sages-femmes vont œuvrer dans la première. C'est ainsi que la notion de cross-over est née. Finalement, la réalisation des accouchements par les étudiants dans la seconde maternité est associée à une augmentation de 18% de la mortalité associée à l'apparition d'une fièvre puerpérale chez les patientes. Ces fièvres étaient en fait dues à la contagion des patientes par les étudiants, les étudiants étant eux-mêmes contaminés au cours des dissections réalisées à l'université. Phillipe Semelweis fera alors établir une solution de chlorure de calcium avec laquelle les étudiants devront se laver les mains après chaque dissection, ces mesures d'hygiène permettront d'endiguer la transmission et l'apparition de la fièvre puerpérale au cours des accouchements.

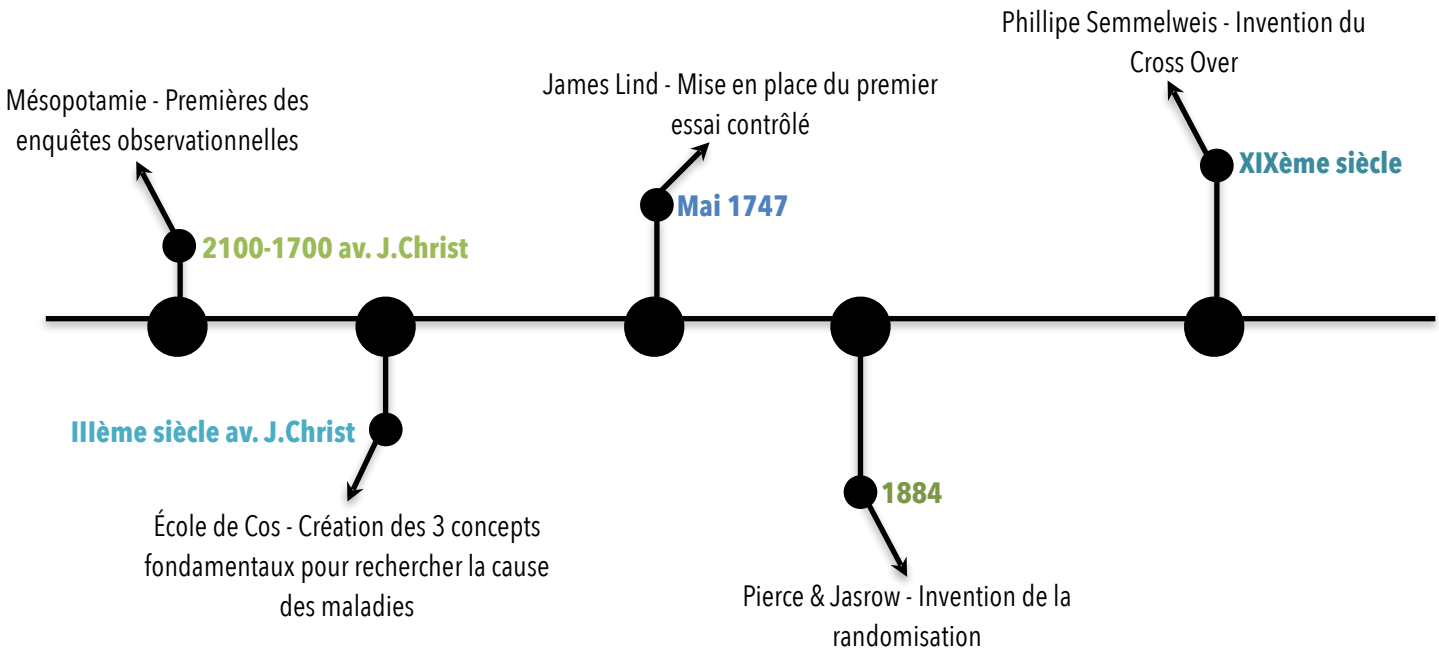


Figure 1 - frise chronologique récapitulative de l'histoire des essais cliniques.[7]

[7] Source de l'auteur

PARTIE 1.2 - CADRE RÉGLEMENTAIRE EUROPÉEN

1.2.1 – **La naissance de l'éthique européenne**

Nous venons de le voir, la méthodologie des essais cliniques s'est construite au fil de l'histoire, associant ses avancées à celles de la médecine. La réglementation propre à cette discipline suit cette même logique, historique et progressive. Elle prend essor à la suite de la Seconde Guerre mondiale et des dérives qui ont alors eu lieu.

À la fin de cette période, les Alliés estiment nécessaire de juger les personnes à l'origine de crimes contre l'Humanité. Ce besoin de jugement et de mise en exergue des horreurs passées conduit à la création d'un tribunal militaire international : le tribunal de Nuremberg[8]. Le corps médical nazi sera alors jugé pour 3 motifs principaux :

- La création de laboratoires internes aux camps de concentration : grâce à des registres d'expérimentation, la lumière a pu être faite sur la réalisation d'expériences en contradiction avec la dignité de la personne humaine. Ces expérimentations, pouvant être caractérisées d'essais cliniques, étaient réalisées sur des détenus non volontaires avant de leur donner la mort.
- L'organisation d'un programme d'euthanasie massive connu sous le nom de programme T4. Ce programme a volontairement donné la mort à plus de 200 000 individus.
- La déportation de plus de 100 personnes de confession judaïque pour que leur corps soit utilisé comme collection anatomique de l'université allemande de Strasbourg.

Les 16 médecins accusés sont défendus par des avocats professionnels qui plaident le défaut d'information sur la base d'une faille trouvée dans le dossier d'accusation : l'absence de règles nationales et internationales précises et contraignantes en matière d'expérimentation médicale.

---

[8] Demarez, Jean-Paul. « De Nuremberg à aujourd'hui: Les « Comités d'éthique » dans l'expérimentation humaine ». *médecine/sciences* 24, nº 2 (février 2008): 208−12. https://doi.org/10.1051/medsci/2008242208.

Les 16 médecins poursuivis seront finalement condamnés pour les crimes commis durant la Seconde Guerre mondiale. Le procès de Nuremberg a ainsi permis de mettre en exergue l'écart existant entre la médecine hippocratique et la pratique de la recherche biomédicale, chacune des deux disciplines poursuivant des objectifs différents. En effet, bien que le médecin et l'investigateur soit le même individu, ils n'ont pas les mêmes intérêts et ne traitent pas la personne de façon identique en fonction qu'il soit uniquement patient ou bien participant à une étude clinique. Afin de pallier les lacunes juridiques soulevées au cours de ce procès, le Code de Nuremberg sera rédigé. Ce code est aujourd'hui encore considéré comme le socle de la réglementation applicable à l'expérimentation humaine afin que plus jamais de telles dérives ne puissent être commises. Il s'agit de la première déclaration sur la recherche impliquant des sujets humains à vocation internationale. La Code de Nuremberg impose 10 grands principes ne pouvant être négligés au cours de la réalisation d'essais cliniques :[9]

1. *« La nécessité de recueillir le consentement éclairé de la personne volontaire*
2. *L'expérience doit être utile pour la société*
3. *L'expérimentation animale doit précéder l'essai clinique chez l'Homme*
4. *Les dommages physiques et psychiques doivent être évités autant que peut se faire*
5. *En cas de décès ou d'invalidité imputable à l'essai, l'expérimentation ne peut être poursuivie ou doit être arrêtée : c'est la primauté de l'être humain sur l'intérêt de la science et de la société*
6. *Le bénéfice individuel attendu doit être supérieur au risque encouru*
7. *Le sujet volontaire doit être protégé*
8. *Seuls des personnels scientifiques qualifiés peuvent conduire l'essai*
9. *Le sujet est libre de se retirer à tout moment*
10. *Le scientifique en charge de l'essai peut stopper l'expérience si elle s'avère dangereuse pour le sujet »*

Notons que les exigences définies par le Code de Nuremberg émanent en réalité de principes moraux appliqués nationalement. [10]

---

[9] Amiel P., « "Code de Nuremberg" : texte original en anglais, traductions et adaptations en français », in Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice, Paris, Belles Lettres, 2011, appendice électronique

[10] « Code de Nuremberg ». Consulté le 21 avril 2020. wikipedia.org

Prenons pour exemple Thomas Percival, médecin anglais, qui dès 1803 rédigera un code de déontologie médical au sein duquel les essais cliniques sont déjà mentionnés, il rapporte notamment que *« les nouveaux remèdes doivent être administrés selon une saine raison et une conscience scrupuleuse ».* Ce code sera adopté par la médecine américaine près de 40 ans plus tard.

Autre exemple, mais non des moindres, Claude Bernard écrira en 1856 *« Parmi les expériences qu'on peut tenter sur l'homme, celles qui ne peuvent que nuire sont défendues, celles qui sont innocentes sont permises, et celles qui peuvent faire du bien sont recommandées »* au sein de son ouvrage « Introduction à l'Étude de la Médecine Expérimentale ».

Il est intéressant de mettre en lumière qu'aucune référence au consentement de la personne se prêtant à la recherche n'est mentionnée au sein de ces prémices d'éthiques et de façon fort étonnante compte tenu des faits que nous venons d'exposer, seule l'Allemagne semblait alors en avance dans l'encadrement des essais cliniques à l'aube du XXeme siècle. Depuis 1931, l'expérimentation clinique en Allemagne est régie par une circulaire ministérielle prônant la responsabilité individuelle des chercheurs, le respect absolu des enfants ou encore le consentement non équivoque et non ambigu des patients. Pourtant non abrogé durant l'Allemagne nazie, ce texte n'aura aucun impact sur les pratiques immorales que nous avons détaillées précédemment.

Parallèlement à la rédaction des 10 principes fondateurs de l'éthique des essais cliniques du Code de Nuremberg, l'Association Mondiale des Médecins est fondée en septembre 1947.[11] Cette organisation apolitique sera à l'origine de la Déclaration de Genève destinée à remplacer le serment d'Hippocrate qui est alors jugé inadapté.
15 ans après sa mise en place, l'Association Mondiale des Médecins rédige de nombreuses recommandations afin de guider et d'encadrer les recherches portant sur l'Homme. Finalement, c'est 1964 que le texte fondateur de la Déclaration d'Helsinki voit le jour.

[11] Demarez, J P. « La déclaration d Helsinki : origine, contenu et perspectives » 14 (2000): 6.

Notons que le texte sera plusieurs fois revisité, amendé et complété par des notes explicatives, la dernière datant de 2013. [12]

L'objectif principal de ce texte est de fournir des recommandations de nature éthique aux médecins et à toute autre personne participant à la recherche médicale sur des êtres humains. Il est important d'intégrer cette notion : la Déclaration d'Helsinki ne présente aucune légitimité juridique. Ce texte, aussi important soit-il dans l'histoire relative aux essais cliniques dispose uniquement d'un caractère éthique et consultatif, il n'a aucune légitimité juridique à proprement parler.[13]

Le texte fondateur, publié en 1964, instaure ainsi les prémices d'une méthodologie définie bien que les concepts énoncés restent flous et grandement sujets à interprétation. Cette première version place l'intérêt du patient au coeur de la préoccupation du médecin. À cette époque, une recherche, avec expérimentation thérapeutique ou non, peut être déployée si et uniquement si elle a pour objectif d'apporter un bénéfice direct au patient, le bénéfice commun ou sociétal n'étant pas un critère d'éligibilité à la réalisation d'études cliniques. Cette version se positionne également comme étant une première initiation à la méthodologie pure : les dispositions communes imposent notamment que *« l'expérience sur un être humain doit être basée sur des examens de laboratoire, des essais sur des animaux ou sur toute autre donnée scientifiquement établie ».*

Ici prend donc naissance la mise en place des études précliniques que nous définirons plus spécifiquement dans la seconde partie de notre étude.

---

[12] wma.net. « DÉCLARATION D'HELSINKI DE L'AMM – PRINCIPES ÉTHIQUES APPLICABLES À LA RECHERCHE MÉDICALE IMPLIQUANT DES ÊTRES HUMAINS ». Consulté le 5 avril 2020.

[13] Baume, Mylène. « La révision de la déclaration d'Helsinki ou la légitimation rhétorique de l'injustice », décembre 2020. Consulté le 12 octobre 2020.

1.2.2 – La création de l'Autorisation de Mise sur le Marché : prémices d'une méthodologie structurée

La mise en place de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est instaurée par la Directive européenne de 1965 *(Directive 65/65/CE du Conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques).*

Il est alors défini que l'obtention de l'AMM est soumise à la réalisation de 3 expertises indépendantes :

- *« analytiques physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques*
- *pharmacotoxicologiques*
- *cliniques »*[14]

En revanche, ces essais peuvent être remplacés dans des conditions particulières : lorsque les composants actifs sont déjà contenus dans une autre spécialité ayant déjà reçu une AMM par exemple.
Il est également spécifié, pour la première fois, un délai maximum pour que les autorités compétentes se prononcent sur l'obtention ou non de l'autorisation de mise sur le marché ; ce délai est fixé à 120 jours dans les cas courants. Il peut être raccourci à 90 jours *« dans les cas exceptionnels ».*

[14] Conseil de l'Union Européenne. « Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques ». Consulté le 10 avril 2020.

1.2.3 – **Alignement de la réglementation française**

La mise en place de Directive 65/65/CE entraînera une modification des textes de loi des différents pays européens afin de s'aligner avec les exigences communautaires.

Ainsi, en France, l'Ordonnance n° 67·827 du 23 septembre 1967 vient *« modifier certaines dispositions du livre V du code de la santé publique relatives à la pharmacie pour les adapter aux conditions résultant de l'application du traité instituant une Communauté économique européenne »*. Cette transposition en droit français de la Directive européenne se traduit notamment par une uniformisation de la définition du médicament et par l'obligation, pour tout médicament, de recevoir une Autorisation de Mise sur le Marché pour pouvoir être commercialisé sur les sols français et européens.
Pour pouvoir obtenir une AMM pour son médicament, l'industriel doit entre autres justifier *« qu'il a fait procéder à la vérification de l'innocuité du produit dans des conditions normales d'emploi et de son intérêt thérapeutique»*. Cette preuve de l'innocuité de la substance ne peut être obtenue que par la mise en place d'essais cliniques. Toute demande d'AMM doit être présentée avant le 1er janvier 1969, si tel n'est pas le cas, le médicament ne pourra plus être commercialisé sur le sol national à compter du 30 juin de la même année.[15]

Toujours dans cet esprit d'harmonisation des pratiques et du respect de la Directive 65/65/CE, dès 1972, le Décret n°72-062 du 21 novembre 1972 vient formaliser et rendre obligatoires de nouveaux grands principes méthodologiques.
Ainsi, il est mentionné dans le Code de la Santé Publique à l'article R. 5123 que *« Les produits remis aux experts et ceux qui sont utilisés pour la réalisation d'essais comparatifs doivent avoir fait l'objet (...) de contrôles analytiques (...) »*. Ainsi apparaît pour la première fois la notion d'essais comparatifs : ces essais ont pour objectif de prouver la supériorité d'une thérapeutique par rapport au traitement de référence. Ils sont aujourd'hui monnaie courante et permettent notamment d'obtenir le remboursement d'une spécialité pharmaceutique.

---

[15] Amiel, Philippe. « La refondation de la réglementation française sur la recherche biomédicale par la loi du 9 août 2004 », 2004, 8. Consulté le 05.06.2020

Il est également mentionné à l'article R-5130 que les résultats des expertises analytiques doivent être étayés par l'apport d'un protocole précis. On trouve ici la volonté de garder une trace écrite des différentes expérimentations réalisées afin de pouvoir juger du sérieux et de la robustesse des résultats obtenus.

1.2.4 – **Evolution de la Déclaration d'Helsinki : renforcement des principes méthodologiques**[16]

La Déclaration d'Helsinki sera pour la première fois revisitée en 1975. Il s'agit de la version de Tokyo.

Ainsi, bien qu'il soit toujours mentionné qu'il est *« interdis au médecin de donner un conseil, poser un acte médical prophylactique, diagnostique ou thérapeutique qui ne soit pas justifié par l'intérêt direct du patient »* il est également reconnu que *« le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive, doit s'appuyer sur l'expérimentation humaine ».* Il est important de noter qu'il s'agit d'une réelle évolution dans la façon de penser de l'époque puisqu'il est finalement reconnu que le but inhérent à un essai clinique n'est pas uniquement de soigner LE patient intégré dans l'étude mais aussi d'enrichir les connaissances scientifiques et d'accompagner le progrès de la médecine. Des essais exclusivement centrés sur le patient enrôlé émane alors un apport collectif bien qu'il soit expressément rappelé que le bénéfice de l'individu doit toujours primer sur ceux de la science.

Cette version revisitée vient également renforcer les prémices de méthodologie évoquées au cours de la version originale. Ainsi, le bien-fondé et le déploiement d'une étude ne peuvent plus être justifiés par la simple réalisation d'une étude préliminaire sur les animaux <u>ou</u> sur des données scientifiques préétablies. Ainsi, l'essai clinique doit *« être basée sur une expérimentation en laboratoire et sur l'animal, exécutés de manière adéquate ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique ».* Ici prennent naissance les études in-vitro réalisées en laboratoire mais aussi la nécessité de réaliser une veille bibliographique. Cette veille permet de prendre connaissance des données scientifiques en vigueur afin, entre autres, de ne pas réaliser d'essais inutiles.

De plus, la notion de réalisation adéquate est renforcée par le second principe de base qui suggère que *« le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant*

---

[16] Xavier Aurey, « Déclaration d'Helsinki et révisions successives », Fondamentaux.org, 2013 [http://www.fondamentaux.org/?p=371] . Consulté le 20.09.2020

sur l'être humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseil ». Il s'agit là d'une révolution dans la méthodologie appliquée aux essais cliniques qui perdure encore aujourd'hui. L'initiateur ou le réalisateur de l'étude ne peuvent plus se contenter de réaliser des expérimentations à leur bon vouloir ou sur un simple faisceau de présomptions. Ils doivent désormais documenter leur recherche, s'appuyer sur des preuves scientifiques préalables et rédiger un protocole de recherche. Bien qu'il ne soit aucunement précisé ce que le protocole doit contenir, le protocole doit exister et s'il s'agit d'un petit pas pour l'Homme, il s'agit d'un grand pas pour les essais cliniques puisque le protocole sera ensuite assujetti à lecture par un comité. Ici aussi, la composition ou les attentes du comité ne sont pas précisées mais il s'agit là d'une avancée majeure puisque désormais l'existence du protocole permet d'assurer des normes de qualité dans les pratiques qui sont déployées. Le protocole sert également de preuve en cas de dérives par rapport aux pratiques prévues. Nul ne pourra nier qu'il a dérogé aux pratiques qu'il était censé respecter.

La version de 1975 va encore plus loin dans sa volonté de transparence, elle indique *« lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude des résultats ».* Finalement, le médecin devient garant et responsable des résultats qu'il présente. Ici aussi, il s'agit d'une révolution dans la méthodologie propre aux essais cliniques car quand auparavant n'importe quel faisceau de présomptions pouvait être source de publication, désormais seuls les résultats justes et avérés peuvent être publiés. Le médecin, ouvertement exposé en cas de litige, peut donc perdre toute crédibilité aux yeux de la population et tout respect de la part de ses pairs.

Au sein de la seconde partie de cette première revisite de la Déclaration d'Helsinki, *« Recherche médicale associée avec des soins médicaux (recherche clinique) »,* c'est un aparté qui dans la plus grande discrétion vient marquer les avancées faites en termes de méthodologie : *« Lors de toute étude clinique - avec ou sans groupe témoin - le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutique disponibles ».* Avec ou sans groupe témoin. Il s'agit de la première mention d'une typologie méthodologique au sein d'un texte officiel.

Bien que la déclaration d'Helsinki version 1975 n'en fasse pas une obligation, elle mentionne l'existence d'études contrôlées.

Pour rappel, les essais contrôlés qui font aujourd'hui foi en matière d'essais cliniques, ont été pour la première fois déployés en 1947 sous l'égide de James Lind, il aura donc fallu près de 30 ans pour que leur existence soit reconnue et mentionnée au sein d'un texte officiel.

1.2.5 - **Une réglementation française à contre courant**

La traduction de la Directive européenne 65/65/CE relative à l'Autorisation de Mise sur le Marché aboutit, 8 ans après la mise en place du Décret n°72-061, au Décret n°78-988 du 20 septembre 1978 qui vient modifier « *en application de directives du conseil des communautés européennes, certaines dispositions du livre V du Code de la Santé Publique (2ème partie) relatives aux spécialités pharmaceutiques ».*
L'article R. 5129 vient alors confirmer la nécessité de réaliser des essais cliniques afin de pouvoir recevoir l'AMM en mentionnant qu'un dossier comprenant *« les comptes rendus des expertises analytiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques »* doit être joint à la demande.

Cependant, le corps médical français accompagné par les avocats refusait toute réalisation d'expérimentations cliniques sur des sujets sains. Ce refus est explicité dans le code de déontologie médicale (version de 1979) qui stipule que *« l'emploi sur un malade d'une thérapeutique nouvelle ne peut être envisagé que si cette thérapeutique peut présenter pour la personne un intérêt direct »* et, de façon évidente, l'inclusion de personnes saines au sein d'un essai clinique ne présente aucun bénéfice direct pour la personne concernée. Il est à noter que cette interdiction de pratiquer des essais cliniques sur des personnes saines est également présente au sein du Code Pénal de l'époque. Ainsi, le déploiement de telles études était réalisé en dehors du territoire national, dans des pays ou la pratique était légale.

Il faudra attendre 1982 pour que J.Dangoumau alors professeur de pharmacologie à Bordeaux mette en exergue le caractère contradictoire de la justice française. Comme nous l'avons spécifié précédemment, l'obtention de l'AMM requiert la présentation de résultats d'essais cliniques menés sur des sujets sains alors même que ces essais ne sont ni mentionnés ni tolérés par le Code de la Santé Publique. Ainsi, lors d'un dommage lié à la réalisation de ces essais, les personnes en charge de l'étude peuvent être poursuivies pénalement. Finalement, face à cette contradiction, J.Dangoumau présentera 27 propositions au gouvernement et notamment la possibilité de développer *« une réglementation permettant l'expérimentation chez les volontaires ».*

Soutenu par d'autres travaux réalisés en parallèle, le rapport de ce professeur bordelais permettra la première publication des Bonnes Pratiques Cliniques françaises en 1987.

De façon plus générale, c'est l'intégralité des essais cliniques qui était réfutée par l'Ordre des Médecins depuis sa prise de position en 1974 et la mention suivante : *« Toute expérimentation humaine est contraire au principe du respect de la vie humaine qui est inscrit dans le code de déontologie ».*
Il faudra attendre près de 10 ans pour que la position de l'Ordre évolue et fasse de l'expérimentation clinique une obligation morale car *« il est répréhensible de proposer l'emploi de médicaments mal connus dont les inconvénients parfois graves ne seront découverts qu'après des désastres »* et comment peut-on connaître un médicament sans l'étudier au préalable sur une population définie ?

C'est finalement le Comité National d'Ethique qui finira de faire basculer la tendance en faveur de la réalisation des essais cliniques car il se positionne officiellement en faveur des essais des nouveaux traitements chez l'Homme et de l'intérêt des essais chez les sujets sains volontaires. C'est ce même comité qui définira les principes éthiques à respecter pour que les essais cliniques soient acceptés en France.
Ce texte servira de socle à la première proposition de loi, rédigée en 1985, relative aux essais chez l'Homme. Cependant, à l'approche des élections législatives, nombreux sont les représentants parlementaires redoutant que la population s'oppose à l'adoption de ce texte. Face à l'abandon de ce projet de loi, les pharmacologues se mobilisent et créent en 1986 la première Association pour la Législation des Essais Cliniques sans but thérapeutique afin de permettre la légitimation des études chez les volontaires sains. Cette association réalisera de nombreuses actions et participera à divers évènements afin de rendre la cause publique et populaire. En 1987, des membres de l'association rencontrent le député Claude Huriet et décident, dans un climat politique positif, la reprise du projet de loi.

Finalement, c'est une étude juridique menée en France par le Conseil d'Etat en 1988 qui finira d'enfoncer le clou en faveur de la réalisation d'études cliniques chez le patient volontaire sain : « *Alors que les essais sur l'homme sain sont requis par la directive européenne du 20 mai 1975 et par divers arrêtés, les promoteurs et expérimentateurs, faute de loi spécifique, peuvent être en cas d'accidents inculpés et condamnés pour coups et blessures, violences, administration de substances nuisibles à la santé… La loi s'impose donc* ».[17]

Le 02 avril 1988, C.Huriet et F.Sérusclat présentent au Sénat une proposition de loi basée sur celle de 1985 consacrée aux Essais chez l'Homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostic et ne concernant que le volontaire sain. Or, la Constitution française est elle-même basée sur un principe d'égalité des citoyens devant la loi ce qui pousse la Commission des lois à élargir le périmètre du texte à l'ensemble des patients inclus dans un essai clinique, et non aux seuls patients sains.
C'est ainsi que les notions formalisées par la Déclaration d'Helsinki seront par la suite intégrées à la législation française, le 20 décembre 1988 soit près de 10 ans après l'intégration de l'Autorisation de Mise sur le Marché à la réglementation française, au sein de la « Loi relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale » également appelée Loi Huriet-Sérusclat. Ce texte vient compléter le livre II du Code de la santé publique. Cette loi est la première loi à fixer un réel cadre légal aux essais cliniques en France, le texte originel complet est présenté en Annexe n°1.
Notons que cette loi sera par la suite complétée par la Loi du 29 juillet 1994 relative au corps humain et à la dignité de la personne ainsi que par la Loi du 4 mars 2002 relative au droit des malades. Ces 2 textes ne seront pas analysés ici car ils sortent du cadre de notre étude relative à la méthodologie des essais cliniques.

Le texte est décomposé en 5 titres précisant chacun un versant des essais cliniques et de l'environnement qui les entoure :[18]

---

[17] De l'éthique au droit. Étude du Conseil d'État. Les essais sur l'homme. Paris : La Documentation Française 1988; n° 4855 : 21, Consulté le 10.10.2020

[18] « Loi Huriet-Sérusclat. Version originale publiée dans le JORF. », 1988, 80. Consulté le 06.10.2020

1. *« Principes généraux*
2. *Consentement*
3. *Dispositions administratives*
4. *Dispositions particulières aux recherches sans finalité thérapeutique directe*
5. *Sanctions pénales »*

Le premier chapitre s'intéresse donc aux principes généraux devant être appliqués au cours de la réalisation d'un essai clinique. Ce chapitre pose les grands principes et définit de façon plus précise les rôles et obligations légales des acteurs impliqués au cours d'une expérimentation chez l'Homme.

La loi Huriet-Sérusclat vient donc introduire, au sein de son article L. 209-1, la possibilité de réaliser un essai clinique chez les volontaires sains : *« Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice thérapeutique direct pour la personne qui s'y prête sont des recherches à finalité thérapeutique directe. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont sans finalité thérapeutique directe. »*

Parallèlement, l'Article L. 209-1 définit le rôle de 2 acteurs clés et incontournables impliqués dans un essai clinique :

- Le promoteur est défini comme étant toute personne physique ou morale *« qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain »*
- L'investigateur quant à lui est défini comme étant toute personne physique ou morale *« qui dirige et surveille la réalisation de la recherche »*

Finalement, c'est le promoteur qui désigne l'investigateur qui œuvrera pour lui au cours de l'essai clinique concerné.

Parallèlement, les Articles L. 209-2 et L-1121-3 définissent le cadre dans lequel les essais cliniques pourront être réalisés ou non, afin d'empêcher toute dérive.[19]

[19] « Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 DITE HURIET RELATIVE A LA PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES », 22 décembre 1988. Consulté le 16.04.2020 https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000508831/.

Ainsi, aucune recherche biomédicale ne peut être réalisée sur l'humain si :

- *« Elle ne se fonde pas sur le dernier état de connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante*
- *Le risque encouru est hors de proportion avec le bénéfice escompté (…)*
- *Elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition »*

Finalement, les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

- *« Sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée*
- *Dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifiques et de sécurité »*

Le second titre de cette loi s'intéresse quant à lui au consentement de la personne se prêtant à une recherche biomédicale.
Nous avons évoqué cette notion précédemment, il est donc intéressant de la présenter de façon plus détaillée ici afin d'en saisir les enjeux et les aboutissants.

D'après l'Article L. 209-9, le consentement libre, éclairé et exprès de la personne doit être recueilli après que l'investigateur ou un médecin qui le représente lui ait fait connaître :

- *« Les objectifs, la méthodologie et la durée de la recherche ;*
- *Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;*
- *L'avis du comité »*

L'investigateur ou son représentant informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité. Les informations communiquées doivent être résumées dans un document écrit et remis à la personne dont le consentement est sollicité.

Le consentement doit être donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

Le troisième chapitre marque une réelle avancée dans la réglementation française associée aux essais cliniques car il instaure la création des Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) également appelés Comités d'éthique. Comme mentionné à l'Article 209-11, c'est le Ministre chargé de la santé qui agrée un ou plusieurs comités par région. Ces comités se doivent d'exercer leurs missions en toute indépendance et leur composition doit assurer la diversité de leurs compétences.

Selon l'article L. 209-12, le comité devra approuver le protocole d'essai clinique avant la mise en œuvre de celui-ci. Ainsi, le comité rendra son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes en étudiant notamment leur information avant et pendant la durée de la recherche, la pertinence générale du projet, l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre… En cas d'avis négatif du comité, celui-ci le au ministre chargé de la santé.
Parallèlement, cet article définit les obligations du promoteur en matière d'information des Autorités compétentes. Ainsi, avant la mise en œuvre de la recherche, le promoteur se doit de transmettre une lettre d'intention au ministre chargé de la santé afin de leur décrire les données essentielles à la recherche ainsi que l'avis du Comité.

Les chapitres 4 et 6 ne présentent pas d'informations essentielles à l'étude de notre sujet, ils ne seront donc pas développés ici mais peuvent être consultés en Annexe n°1 si nécessaire.

Afin de comprendre de façon précise les modifications du cadre réglementaire ayant suivi l'adoption de la loi Huriet-Sérusclat, il est nécessaire de mettre en évidence que cette loi s'applique à l'intégralité des études cliniques et des patients inclus, sans aucune distinction.
Cette loi restera pendant des années le seul cadre réglementaire et normatif applicable en France.

1.2.6 - **Formalisation des avancées au sein de la déclaration d'Helsinki**

La déclaration d'Helsinki sera une nouvelle fois revue en 1989.[20]

Ainsi, le protocole expérimental soumis par le médecin ne bénéficie plus exclusivement d'un avis et de conseil de la part du comité indépendant. La soumission du protocole au comité donne lieu à *« examen, commentaire et conseil (de la part du) comité désigné spécialement à cet effet ».* Par l'ajout de ces mentions il est aisé de sentir le durcissement et l'augmentation des attentes portées sur le protocole de recherche. De plus, le comité dédié se doit d'être *« indépendant du chercheur et du sponsor »* afin de supprimer tout risque de biais ou de conflit d'intérêts.

La version revisitée en 1996 ne vient pas préciser les attentes en matière de protocole ou d'analyse par le comité indépendant.
Cependant, une nouvelle pratique clé est brièvement évoquée : le recours à un traitement placebo peut désormais être envisagé lorsqu'il n'existe pas de méthode thérapeutique ou diagnostique prouvée. Nous sommes ici encore loin des pratiques recommandées aujourd'hui car il faut comprendre par cette mention qu'un traitement placebo peut être utilisé si et seulement si aucun traitement standard efficace n'est connu pour la pathologie en question.
Mais, nous voyons se dessiner la mise en place des essais en groupes parallèles afin de permettre la comparaison entre un groupe recevant le traitement étudié et un groupe témoin auquel est administré un placebo. Cette pratique, aujourd'hui socle de l'expérimentation clinique, reste donc quelque chose de récent dans l'histoire des essais cliniques.

La version de la déclaration d'Helsinki datant des années 2000 est extrêmement riche tant en termes de principes éthiques que de méthodologie associée.

---

[20] Xavier Aurey, « Déclaration d'Helsinki et révisions successives », Fondamentaux.org, 2013 [http://www.fondamentaux.org/?p=371]

Ainsi, les obligations en matière de contenu du protocole sont précisées : *« Le protocole devrait inclure des informations concernant le financement, les promoteurs, les affiliations institutionnelles, d'autres conflits d'intérêts potentiels, les incitations pour les personnes impliquées dans la recherche et les mesures prévues pour soigner et/ou dédommager celles ayant subis un préjudice en raison de leur participation à l'étude. Le protocole devrait mentionner les dispositions prévues après l'étude afin d'offrir aux personnes impliquées un accès aux interventions identifiées comme bénéfiques dans le cadre de l'étude ou à d'autres soins ou bénéfices appropriés ».* Le protocole expérimental devient donc la vitrine de l'étude déployée, il se doit de contenir maintes informations essentielles à la sécurité du patient. Il doit désormais être précis, formalisé et répondant aux critères de qualité exigés à l'époque.

De plus, le comité indépendant devient le comité d'éthique de la recherche. Il ne se contente plus de formuler des commentaires mais il réalise désormais une réelle évaluation du protocole et il n'est plus à l'origine de simples conseils mais il délivre une approbation. Finalement, la délibération du comité d'éthique est basée sur *« les lois et réglementations du ou des pays où se déroule la recherche ainsi que sur les normes et standards internationaux ».* Une fois l'étude déployée, le comité d'éthique reste une pierre centrale de l'édifice puisqu'aucune modification ne peut être apportée au protocole sans son approbation, il garde donc un droit de suivi sur les études en cours.

La version de 2000 impose également que *« tout essai clinique soit enregistré dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche ».* Gardons cette notion à l'esprit, elle nous sera fort utile plus tard.

La publication des résultats revient sur le devant de la scène puisqu'il est expressément mentionné que tous les résultats doivent être publiés : les résultats avantageux tout comme les résultats négatifs. L'auteur n'est plus le seul responsable de la diffusion d'informations mais désormais *« les auteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication des résultats de recherche. (...) Ils ont l'obligation de fournir des rapports complets et précis ».*

Finalement, c'est la méthodologie même qui vient être spécifiée via l'alinéa 32. Les essais en groupe parallèle deviennent norme commune. Le groupe recevant le traitement expérimental doit être comparé au « Standard of Care » ou traitement habituel pour ce qui relève des bénéfices, des risques, des inconvénients ou de l'efficacité. L'autorisation d'utilisation d'un placebo est également précisée : *« l'utilisation d'un placebo ou le fait de ne pas administrer de traitement est acceptable lorsqu'il n'existe pas d'intervention courante avérée (i.e comprendre standard of care) ou l'utilisation d'un placebo afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention est nécessaire pour des raisons de méthodologie incontournables scientifiquement fondées, et les patients recevant le placebo ou aucun traitement ne courent aucun risque de préjudices graves ou irréversibles ».*

Cette étude des revisites réalisées sur la Déclaration d'Helsinki version 1964 permet la mise en exergue du développement parallèle de la méthodologie appliquée aux essais cliniques. Initialement conçu avec simple obligation de réaliser des études préliminaires sur l'animal, 35 ans plus tard à le texte est complet, porteur d'éthique et garant de la sécurité des patients.

1.2.7 - L'harmonisation des pratiques européennes : un cadre récent

C'est en 2001 qu'une des plus grandes avancées en matière de réglementation relative aux essais cliniques voit le jour. Depuis plusieurs années déjà la pratique des essais cliniques à travers le monde devient la norme en matière de recherche scientifique. Le développement de médicaments toujours plus spécifiques et aux modes d'action complexes pousse les instances internationales à s'organiser afin d'harmoniser les pratiques et de fournir un cadre commun aux différentes instances nationales.

Cette harmonisation des pratiques intervient également dans un cadre concurrentiel qui se veut toujours plus oppressant. La course aux traitements et les enjeux économiques associés incitent les industries pharmaceutiques à multiplier les études et afin que chacun soit placé sur un pied d'égalité, l'Europe publie en 2001 la Directive 2001/20/CE[21] du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Il s'agit de la première directive relative aux essais cliniques.

Cette directive vient marquer un réel tournant en termes d'approche des essais cliniques en Europe car il est une notion essentielle en la matière qui n'a pas encore été évoquée jusqu'ici.

La pierre angulaire de notre système de recherche repose aujourd'hui sur la notion de bénéfice/risque, pourtant, jusqu'en 2001 cette notion n'avait encore jamais été évoquée aussi clairement et il est des sémantiques qui impactent les pratiques plus que d'autres.

La loi Huriet-Sérusclat mettait en exergue et définissait la possibilité de réaliser un essai clinique en fonction du bénéfice thérapeutique direct pour la personne. Explicitement, le différentiel était fait entre une personne saine participant à la recherche à titre volontaire et n'en tirant que très peu d'intérêt d'un patient malade qui avait tout intérêt à se prêter à

---

[21] Journal officiel des Communautés Européennes. « Directive 2001/20/CE du parlement Européen et du Conseil du 04 avril 2001 », 1 mai 2001. Consulté le 20.04.2020 https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=ES.

la recherche d'un médicament pouvant lui permettre de guérir.

Ainsi, en fonction du statut retenu pour l'étude, les obligations associées différaient en faveur des volontaires sains se prêtant aux études puisqu'il était officiellement reconnu qu'ils ne retiraient aucun bénéfice de leur participation.[22]

De plus, cette notion de bénéfice individuel direct (BID) a été longuement questionnée[23] car la définir relève de l'impossible. Le comité d'éthique alarmera d'ailleurs les instances internationales à de nombreuses reprises, il déclarera notamment en 1998, que *« cette distinction [entre BID et absence de BID] est source de perplexité depuis que la loi existe »*. Cette complexité dans la possibilité même de définir un terme aussi crucial entraînera de nombreuses dérives, les industriels et autres parties prenantes ayant touts avantage à classifier leur étude comme présentant un bénéfice direct pour les patients inclus afin de bénéficier d'un cadre réglementaire assoupli.

Mais si nous poussons notre analyse encore plus loin, nous nous apercevons alors que c'est toute la nature même des essais cliniques qui n'était pas retranscrite au travers de cette notion de BID ; la vocation des essais cliniques n'est pas d'apporter un bénéfice direct à un patient donné mais bel et bien d'étendre la connaissance scientifique afin de permettre, par la suite, de répondre aux besoins de toute une catégorie de personnes atteintes par une pathologie. Et c'est ainsi que la bascule s'opère : la Directive 2001/20/CE vient remplacer la notion de bénéfice individuel direct par la notion de bénéfice/risque au sein de l'Article 3, paragraphe 2 : *« Un essai clinique ne peut être entrepris que si, notamment les risques et inconvénients prévisibles ont été pesés au regard du bénéfice attendu pour le sujet participant à l'essai et pour d'autres patients actuels et futurs. Un essai clinique ne peut commencer que si le comité d'éthique et/ou l'autorité compétente conclut que les bénéfices attendus sur le plan thérapeutique et en matière de santé publique justifient les risques et ne peut se poursuivre que si le respect de cette exigence est constamment surveillé ».*[7]

---

[22] Amiel, Philippe. « La refondation de la réglementation française sur la recherche biomédicale par la loi du 9 août 2004 », 2004, 8. Consulté le 15.08.2020

[23] Lemaire, François. « La recherche avec bénéfice individuel direct existe-t-elle ? », février 2004. Consulté le 17.08.2020

En modifiant ce point central, c'est toute la réglementation associée qui est redéfinie. Les règles en matière de sécurité et d'encadrement ne reposent plus sur le bénéfice potentiellement apporté au participant de l'étude, mais bien sûr le risque auquel il est exposé. On se met alors à opposer les recherches interventionnelles, présentant un risque associé important, aux recherches non interventionnelles. Ainsi, sont définies au sein du second article de cette Directive, les essais non-interventionnels comme étant toute *« étude dans le cadre duquel le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. (…) Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies ».* Les essais interventionnels sont donc ceux ne répondant pas à cette définition et sont les seuls concernés par cette Directive.

Parallèlement, le chapitre initialement nommé « Consentement de la personne » *(i.e comprendre : Consentement de la personne se prêtant à une recherche biomédicale)* devient « Information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et recueil de son consentement »[7] et ici aussi la sémantique a toute son importance.
Dans la première formulation, c'est l'acte du sujet qui est mis au cœur des impératifs. Il faut que la personne soit consentante. Dans la seconde formulation, le consentement de la personne requiert son information au préalable et le texte se construit autour de cette idée. Ainsi, dans la directive 2001/20/CE les modalités d'informations, d'explications et les impératifs devant être présentés au patient sont formalisés afin de s'assurer que le consentement recueilli le soit en toute connaissance de cause de la part d'une personne initialement inculte en matière de recherche scientifique et de risque associé.

Finalement, le champ d'action des comités d'éthique est élargi, tout comme les missions qui leur sont confiées. Ils n'ont plus un rôle simplement consultatif mais bien un caractère stratégique puisque la décision des autorités nationales d'autoriser ou non une étude doit désormais être bâtie à partir de l'avis de ces comités.[24]

---

[24] « Comités d'éthiques - Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil », 15 novembre 2003. Consulté le 12.06.2020 https://www.ordomedic.be/fr/avis/conseil/comites-d%27ethique-directive-200120ce-du-parlement-europeen-et-du-conseil

Grâce à l'étude de ces 3 points clés, notion de bénéfice/risque, information de la personne et rôles des comités d'éthique, il est aisé de se rendre compte qu'outre la volonté d'harmoniser les pratiques à l'échelle internationale, cette directive se positionne comme une réelle volonté de modernisation de la réglementation relative aux essais cliniques.

1.2.8 - **Nouvel alignement de la réglementation française**

Comme toute Directive émanant de l'Union européenne, le texte doit être transposé dans les réglementations nationales. Cette volonté d'intégration au sein de la législation française sera ainsi à l'origine de la loi n°2004-806 du 9 août relative à la politique de santé publique qui est entrée en vigueur le 27 août 2006.

Cette transposition en droit français de la directive européenne vient réviser la loi Huriet-Sérusclat et proposer une nouvelle définition de la recherche biomédicale qui est alors désignée comme étant toutes *« les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales »*[25].
Nous retrouvons ici cette volonté de s'éloigner de la notion de bénéfice direct pour le patient et de mettre en exergue le caractère commun inhérent aux études cliniques de par leur apport scientifique profitable à l'intégralité d'une population.
Sur le modèle de la Directive européenne, on parle désormais d'études interventionnelles ou non interventionnelles.
Pour finir, la notion de consentement éclairé est précisée et les CCPPRB deviennent les CPP ou Comité de Protection des Personnes, leur rôle sera précisé dans la partie suivante de notre étude.

Mais cette loi de santé publique va plus loin et s'intéresse à une notion qui est au coeur de notre sujet : la gestion des crises sanitaires jusqu'alors absente du Code de la Santé Publique. Ainsi, au sein du Titre III Chapitre II, Article. 18 est intégré un nouveau chapitre préliminaire nommé Menace sanitaire grave.

L'article L. 3110-1 prévoit alors *« qu'en cas d'épidémie le ministre chargé de la santé peut, par arrêté motivé, prescrire dans l'intérêt de la santé publique toute mesure proportionnée aux risques courus ».*

---

[25] « LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1) », 11 août 185apr. J.-C. Consulté le 15.08.2020

De façon plus spécifique au corps soignant, l'article suivant lève la responsabilité des professionnels de santé en les rendant non-responsables *« des dommages résultant de la prescription ou de l'administration d'un médicament hors des conditions normales d'utilisation prévues par l'AMM lorsque leur intervention était rendue nécessaire par l'existence d'une mesure sanitaire grave et que la prescription ou l'administration du médicament avait été recommandée par le ministre chargé de la santé en application des dispositions de l'article L. 3110-1. »*

1.2.9 – **La Loi Jardé**

La loi Jardé ou loi n°2012-300 du 5 mars 2012 est également appelée loi relative aux recherches impliquant la personne humaine. Il est cependant important de noter que son décret d'application n'est paru que le 17 novembre 2016.[26]

Cette loi apporte une nouvelle classification des recherches cliniques en les subdivisant en 3 catégories distinctes afin que les procédures et les obligations réglementaires soient adaptées aux risques associés.

Les recherches de catégorie 1, recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique, sont *« les recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuées de risques pour celles-ci. Elles correspondent aux recherches anciennement dénommées recherches biomédicales et concernent tous les médicaments, les autres produits de santé mais également les recherches hors produits de santé telles que les recherches sur denrées alimentaires par exemple. »*

Les recherches de catégorie 2 sont des recherches à risques et contraintes minimes qui sont définies par un arrêté du ministre chargé de la santé. Elles peuvent comporter l'utilisation de produits de santé mais uniquement dans les conditions habituelles d'utilisation. Les recherches de catégorie 2 peuvent également comporter des actes peu invasifs tels que des prélèvements veineux sanguins ou la réalisation d'imageries par exemple. Les recherches de catégorie 2 correspondent donc en partie à ce qui était au préalable dénommé « recherches visant à évaluer les soins courants ».

Finalement, les recherches de catégorie 3 ou « recherches observationnelles » ou encore « recherches non interventionnelles » ne comportent aucun risque ni aucune contrainte et tous les actes pratiqués ou les produits utilisés le sont de manière conventionnelle.

---

[26] « Loi Jardé ou LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1) », 6 mars 56apr. J.-C.Consulté le 18.08.2020

1.2.10 – **La dernière révision de la Déclaration d'Helsinki**

La déclaration d'Helsinki sera pour la dernière fois amendée en 2013 lors de la 64ème Assemblée Générale, à Fortaleza, au Brésil.
Outre le renforcement des obligations en matière de contenu du protocole de recherche, de l'information devant précédée l'obtention du consentement éclairé du patient et de la protection des participants, 2 points sont à mettre en lumière :

- l'Article 37 stipule alors que *« dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. Cette intervention devrait par la suite faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations doivent être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques ».* Ainsi, cet article vient donner la possibilité au médecin de faire prévaloir l'urgence de la situation sur tout autre critère s'il estime qu'une intervention, dont la dispensation d'un traitement, peut être bénéfique à son patient bien que sa preuve n'ait été apportée. Il est important de noter que le médecin n'est pas le seul décisionnaire puisque cette intervention doit d'abord solliciter les conseils d'experts.
- Aussi, alors qu'il était mentionné dans la version précédente qu'un essai doit être immédiatement arrêté dès lors qu'il présente des risques supérieurs aux résultats, la version de 2013 vient élargir le champ de responsabilité des médecins puisqu'ils doivent désormais *« évaluer s'ils continuent, modifient ou cessent immédiatement une recherche. »*

Cette dernière revisite de la Déclaration d'Helsinki vient donc élargir le champ de possibilité des médecins dans des situations critiques et exceptionnelles mais les décisions prises doivent être précédées de consultations et de discussion entre les paires afin d'être fondées sur des critères objectifs.

1.2.11 – **Le règlement de 2014**

Le 16 avril 2014 un nouveau règlement européen, le règlement n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, vient abroger la Directive 2001/20/CE.

Un des premiers objectifs inhérents à la mise en place de ce règlement réside justement dans le fait qu'il s'agisse d'un règlement, et non d'une directive.[27]

En matière de textes juridiques européens, une notion succincte existe entre les 2 référentiels applicables :

- Les directives doivent être transposées dans les textes nationaux. Ainsi, des petites variations ou interprétations peuvent voir le jour entre le texte original et le texte finalement présent dans les différents référentiels nationaux.
- Les règlements, quant à eux, doivent être intégrés dans les textes nationaux et ce au mot et à la virgule près.

Ainsi, en passant de la Directive 2001/20/CE au Règlement n°536/2014, les instances européennes s'assurent de la parfaite comparabilité des obligations d'un pays à l'autre, plus aucune divergence n'est possible.

Dès les articles préliminaires, on note également une volonté de facilitation dans le déploiement des essais cliniques au sein de l'Union européenne, cette notion est formalisée à travers le point 7 qui stipule « *qu'afin d'éviter les retards administratifs dans le lancement d'un essai clinique, la procédure à suivre devra être souple et efficace, sans compromettre la sécurité des patients ni la santé publique ».*

Cette volonté de facilitation et d'accélération des démarches est également, pour la première fois, mise noire sur blanc concernant les cas extrêmes tels que la survenue d'une crise sanitaire. Ainsi, dans une telle situation, *« aucun délai minimal d'approbation ne devrait être fixé »* afin de laisser libres les états dans l'instruction des dossiers et de ne pas confondre vitesse et précipitation car un délai minimal pourrait compromettre la qualité de l'évaluation et, in fine, la sécurité des patients se prêtant à la recherche concernée.

---

[27] « RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE », 16 avril 2014. Consulté le 10.11.2020

Ce règlement vient également rappeler la différence entre essais cliniques et études non interventionnelles, ces 2 catégories appartenant au groupe des études cliniques.

L'Article 3 du Règlement n°536/2014 présente un intérêt tout particulier pour notre analyse puisqu'il stipule que « *un essai clinique ne peut être conduit que si (...) et s'il a pour but de produire des données fiables et robustes ».* Il sera extrêmement intéressant de garder en mémoire cette notion lors de notre analyse des essais déployés en temps de crise et notamment au cours de la pandémie de coronavirus, nous y reviendrons.

Parallèlement, l'Article 6 définit les critères utilisés pour permettre la rédaction du rapport d'évaluation. Ce rapport d'évaluation sera alors émis par un pays spécifique appelé état membre rapporteur, la détermination et le choix de ce pays rapporteur reposent sur divers critères qui ne seront pas exposés ici.
Finalement, l'Article 6 précise que l'évaluation faite par le pays rapporteur est basée en grande majorité sur 2 notions clés centrales aux essais cliniques : la notion de bénéfice et la notion de risque. Ainsi, les bénéfices reposent sur les caractéristiques du médicament mais également sur la pertinence de l'essai clinique et sur le choix de la population d'étude qui se doit d'être représentative de la population à traiter. Le bénéfice est également évalué au vu de la fiabilité et de la robustesse des résultats émanant de l'étude. En miroir, les risques et inconvénients sont eux aussi basés sur les caractéristiques du médicament étudié mais également sur divers autres critères tels que les mesures de sécurité appliquées par exemple.
Le pays rapporteur « *dispose de 45 jours (à compter de la date de validation* » ; la validation de la demande par l'état rapporteur peut avoir lieu jusqu'à 10 jours après dépôt du dossier. Pour que la demande soit acceptée, l'essai doit entrer dans le cadre d'application du règlement et le dossier doit être complet) pour évaluer le dossier d'essai clinique. Au terme de son évaluation, 3 situations peuvent être rencontrées : l'essai est qualifié d'acceptable, l'essai est accepté sous réserve de closes supplémentaires ou alors l'essai n'est pas acceptable. La décision rendue par le pays rapporteur fait foi pour l'ensemble des pays européens sauf si ceux-ci souhaitent contester la conclusion prise dans le cadre des conditions particulières mentionnées à l'Article 8.

Le Chapitre III – Article 8 du Règlement n°536/2014 vient préciser les différentes procédures d'autorisation substantielle d'un essai clinique.
Nous ne rentrerons pas dans les détails techniques de ce chapitre ici car leur étude sort quelque peu du cadre de notre analyse, il nous a simplement semblé intéressant de notifier l'existence d'un tel chapitre car toute modification telle que l'ajout d'un site ou le changement d'un investigateur doit normalement être soumise à analyse et validation par l'état membre rapporteur. Cette notion sera par la suite à comparer avec l'extrême flexibilité mise en place en temps de crise sanitaire ayant notamment permis la mise en place d'essais adaptatifs dans un temps particulièrement restreint.

L'annexe 1 de ce Règlement présente, pour la première fois, les informations devant figurer au sein du protocole de recherche. Cette annexe figure en annexe n°2 de ce document et je vous invite à le consulter car nous serons amenés à en discuter dans la suite de notre étude.

PARTIE 1.3 - LES AUTORITÉS COMPÉTENTES

Finalement, la bonne application du cadre réglementaire et le respect des rôles définis pour chacun des acteurs sont encadrés et contrôlés par différentes instances qui œuvrent conjointement.

1.3.1 – L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, elle se substitue depuis le 01er mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (AFSSAPS). Ainsi, l'ANSM a récupéré les missions principales de l'AFSSAPS et s'est vue doter de nouvelles missions, pouvoirs et moyens. Il s'agit d'un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé et financé par une subvention pour charge du service public.

L'ANSM ou Agence Nationale de Sécurité du Médicament évalue la sécurité d'emploi, la qualité et le bon usage des produits de santé. Entre autres, elle attribue l'AMM pour les médicaments.[28] Sa compétence s'étend sur tout médicament. Pour rappel, le médicament est défini par le Code de la Santé Publique article L.5111-1 tel que *« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».* Il s'agit donc d'une définition par destination et par mode d'action. A noter que la compétence de l'ANSM s'exerce sur les médicaments avant et après Autorisation de mise sur le marché.

[28] « L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision ». Consulté le 3 mai 2020. https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0

La compétence de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament s'applique également aux produits biologiques tels que les organes, tissus ou cellules utilisés à des fins biologiques mais également aux produits sanguins labiles ou encore aux produits de thérapie cellulaire et génique.
L'ANSM a également un droit de regard sur tout dispositif médical commercialisé sur le territoire national. Les dispositifs médicaux sont définis comme *« tout instrument, appareil, équipement, matière, produit y compris les accessoires et logiciels, utilisé seul ou en association, à des fins médicales chez l'Homme, et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques ».*
Pour finir, la compétence de l'ANSM s'étend également aux produits cosmétiques, de tatouage et aux biocides.

Le champ d'action de l'ANSM est donc extrêmement vaste et concerne une multitude de produits disposant chacun d'une réglementation spécifique. Finalement, les 2 missions principales de cette instance peuvent être définies tel que suit :

- Offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients
- Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.

L'ANSM se positionne comme une réelle police sanitaire aux capacités multiples.

Cette agence a notamment à sa charge la dispensation ou non de l'autorisation de mise sur le marché mais elle peut également la retirer ou la suspendre à tout moment. Elle élabore des recommandations en matière d'utilisation, peut décider de retrait de produits ou de lots.

Concernant les essais cliniques, l'ANSM délivre les autorisations sur le sol national : aucune étude clinique de catégorie 1 ne peut être lancée sans avoir reçu l'aval de cette autorité compétente. Non sans conséquence, cette notion de catégorie 1 introduite par la loi Jardé, engendre une procédure d'enregistrement et d'autorisation particulière concernant la réalisation d'études cliniques, nous y reviendrons plus tard.

1.3.2 - **Les Comités de Protection des Personnes**

Les Comités de Protection des Personnes jouent un rôle clé dans la protection des participants à la recherche en évaluant le protocole avant sa mise en pratique et l'application des normes éthiques.
Les CPP viennent remplacer, depuis la loi du 9 août 2004, les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale tels qu'ils avaient été définis par la loi Huriet-Sérusclat.

Les CPP sont au nombre de 40 en France, organisés selon une structure régionale et ils sont agréés par le Ministère de la Santé et des Solidarités pour une durée de 6 ans. Afin d'assurer ses missions de façon optimale, le CPP se doit d'être multidisciplinaire et totalement indépendant du promoteur et de l'investigateur. Ses membres sont nommés par le directeur régional de l'ARS en question pour une période de 3 ans renouvelables. Les membres des CPP assurent leur mission bénévolement, ils sont soumis à l'obligation de déclaration publique d'intérêt selon l'art. L. 1123-3 du Code de la santé publique.

Les missions du CPP convergent vers l'émission d'un avis préalable sur les conditions de validité de toute recherche impliquant la personne humaine telle que définie par l'art. L. 1123-7 du Code de la santé publique. Ainsi, les CPP vont se prononcer sur les conditions dans lesquelles le promoteur assure la protection des personnes (art L. 1123-7 du CSP) mais également sur le bien-fondé et la pertinence du projet de recherche et sur sa qualité méthodologique.

Afin de pouvoir débuter une étude clinique, un avis favorable du CPP est indispensable. A noter, selon l'article R.1123-11 du CSP, les délibérations du comité requièrent la présence d'au moins 7 membres : les séances ne sont pas publiques. Les comités ont alors 35 jours pour se prononcer : le silence du comité vaut rejet et l'étude ne peut alors pas être lancée.[29]

---

[29] « Comités de Protection des Personnes », Consulté le 22 août 2020. https://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp.

Ainsi, les évaluations principales du CPP sont : *liste non exhaustive*

- La pertinence de la recherche
- L'information délivrée au participant ainsi que les modalités de recrutement
- Le rapport bénéfice / risque
- La qualification des médecins investigateurs
- L'adéquation entre les objectifs fixés et les moyens mis en œuvre
- Les montants et modalités d'indemnisation des participants

1.3.3 – **Autres autorités compétentes**

Le CEREES ou Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé a été créé par la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016. Les membres du CEREES sont nommés sur proposition d'un comité de sélection pour une durée de 3 ans, ils se réunissent à Paris en session ordinaire plénière mensuelle. [30]

Le CEREES va émettre un avis sur la méthodologie retenue, sur la nécessité avérée du recours à des données à caractère personnel, sur la pertinence de celles-ci par rapport à la finalité du traitement et si besoin sur la qualité scientifique du projet.
Finalement, ce comité peut émettre une recommandation poussant les demandeurs à réaliser des modifications afin de mettre le projet en conformité avec les exigences souhaitées. L'avis de ce comité a vocation à faciliter l'instruction du dossier par la CNIL (Comission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Le CEREES et la CNIL sont en charge de la vérification de la sécurité, de la confidentialité et de l'information du traitement des données.

La **CNIL** a été créée en 1978. Elle possède 4 missions globales :[31]

- Informer et protéger les droits
- Accompagner la conformité et conseiller
- Anticiper et innover
- Contrôler et sanctionner

La CNIL a également publié, à la suite de la délibération n°2016-262 du 21 juillet 2016, une méthodologie de référence pour le traitement des données personnelles opérées dans le cadre des recherches biomédicales également appelée méthodologie MR-001.

---

[30] « Création d'un Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CEREES) ». Consulté le 25 septembre 2020. https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Actualites/Actu-2.

[31] « CNIL : rôle, mission, RGPD... », 3 décembre 2019. https://www.journaldunet.fr/management/guide-du-management/1198287-cnil-commission-nationale-de-l-informatique-role-mission-rgpd/.

Cette méthodologie a été modifiée par la délibération n°2018-153 du 3 mai 2018. Elle est à appliquer à toute recherche biomédicale requérant le consentement libre et éclairé du patient.

Il est spécifié que le responsable du traitement des données personnelles est le promoteur de l'étude clinique qui *« s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche ».* Il doit également *« prendre toutes les précautions utiles pour préserver la sécurité des données traitées, en particulier leur confidentialité, leur intégrité et leur disponibilité ».*

Les données collectées peuvent être conservées jusqu'à obtention de l'AMM, jusqu'au rapport final de la recherche ou jusqu'à publication des résultats de la recherche.

PARTIE 1.4 - LES PROCÉDURES D'ENREGISTREMENT

Comme nous venons de le détailler, le cadre réglementaire relatif à la mise en place d'un essai clinique en France se veut extrêmement précis afin d'éviter toute mise en danger des personnes impliquées dans ces études et de garantir la fiabilité scientifique des résultats. De plus, les acteurs et instances relatives à la recherche clinique sont multiples, ce qui complexifie grandement les procédures associées.

Afin de finaliser la compréhension du système et des enjeux qui s'y rapportent, nous nous proposons ici d'étudier les différentes procédures d'enregistrement permettant le déploiement d'un essai clinique sur le sol national, ces procédures émanent de la loi Jardé ayant permis la subdivision des essais cliniques en 3 catégories distinctes.

1.4.1 – **Procédures s'appliquant aux études de catégorie 1**

Comme définies dans la partie précédente, les études de catégorie 1 regroupent toutes les recherches portant sur les médicaments ou dispositifs médicaux et pouvant présenter un risque pour les patients enrôlés. Tout comme pour les études de catégorie 2 et 3, ces recherches doivent recevoir un avis favorable du CPP[32]. Le CPP rend un avis sur les conditions de validité de la recherche et notamment sur la protection des personnes qui s'y prêtent, cet avis est rendu à priori. De plus, les études de catégorie 1 doivent impérativement être autorisées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament faute de quoi elles ne peuvent être déployées sur le territoire national. L'ANSM délivre une autorisation de recherche après évaluation de la sécurité des personnes et de la pertinence de l'étude.

3 procédures différentes peuvent être rencontrées en fonction des spécificités de l'étude concernée :

[32] ANSM. « Les différentes procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments de thérapie innovante ». Consulté le 10 juillet 2020.

- La procédure standard

Pour les recherches portant sur un médicament à usage humain, avant de déposer un dossier de demande d'autorisation et d'avis de recherche impliquant la personne humaine, les promoteurs doivent obtenir un numéro d'enregistrement de la recherche dans la base européenne EudraCT.

Le numéro EudraCT permet d'identifier chaque recherche conduite dans un ou plusieurs lieux de recherches situés sur le territoire de la communauté européenne. Ce numéro doit impérativement être notifié dans tous dossiers ou correspondances envoyés à l'ANSM ou au CPP. Après obtention de ce numéro européen, un dossier est fourni à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament qui rend alors un avis en moins de 60 jours calendaires.[33]

- La procédure fast-track

Ce dispositif a été lancé en octobre 2018. Cette procédure a pour but principal de réduire les délais d'instruction des demandes d'autorisation d'essais cliniques afin de permettre un accès plus rapide aux traitements innovants pour les patients. Il s'agit d'une procédure optionnelle et basée sur le volontariat des promoteurs. Cette procédure accélérée concerne toutes les phases d'essais de médicaments, de la phase 0 à la phase 4 ainsi que toutes les aires thérapeutiques.

Les informations présentées ci-après sont issues du Guide pratique d'information élaboré par l'ANSM et présenté sur son site internet.[34]

Dans le cadre de cette procédure fast-track les délais d'instruction maximums sont de 25 ou 40 jours selon le type d'essai car 2 circuits distincts sont prévus :

[33] ANSM. « Les différentes procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments de thérapie innovante ». Consulté le 10 juillet 2020.

[34] ANSM. « Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la procédure Fast-Track auprès de l'ANSM. Guide pratique d'information pour les demandeurs. Phase test – Octobre 2018 », 10 octobre 2018. Consulté le 03 juin 2020.

- Un circuit pour les traitements innovants pour les patients dit circuit « d'accès à l'innovation » ou Fast-track 1 pour lequel le délai d'instruction est de 40 jours maximum. 3 critères d'éligibilité peuvent permettre l'accès à cette procédure : les essais précoces simples ou au design complexe, les essais portant sur l'oncopédiatrie ou sur l'hématopédiatrie ainsi que les essais portant sur les maladies rares. Cependant, aucun essai portant sur le volontaire sain ne peut être intégré à la procédure Fast-track 1.

Tableau 1 - Etapes et délais de traitement - Procédure Fast-track - Circuit d'accès à l'innovation[23]

Etape	Délais de traitement	Echéances	Livrables
Recevabilité	5 jours	J5	Envoi d'un courrier d'accusé de réception d'un dossier conforme par l'ANSM
Evaluation initiale	16 jours	J21	Envoi de questions motivées par l'ANSM
Réponse promoteur	8 jours maximum	J29	Envoi d'un dossier de réponse par le promoteur
Evaluation finale	11 jours	J40	Notification de la décision finale par l'ANSM

- Un circuit pour la mise en place de nouveaux essais avec une molécule connue dit circuit de « soutien au développement » ou Fast-track 2 pour lequel le délai d'instruction maximal est de 25 jours. Pour être éligible à cette procédure, l'étude clinique doit concerner une molécule ou une association de molécules ayant déjà été évaluées en France et dans la même indication que l'essai déjà conduit. Aucun essai de design complexe ne peut être intégré à cette procédure.

Tableau 2 - Etapes et délais de traitement - Procédure Fast-track - Circuit de soutien au développement[23]

Etape	Délais de traitement	Echéances	Livrables
Recevabilité	5 jours	J5	Envoi d'un courrier d'accusé de réception d'un dossier conforme par l'ANSM
Evaluation initiale	9 jours	J14	Envoi de questions motivées par l'ANSM
Réponse promoteur	8 jours maximum	J22	Envoi d'un dossier de réponse par le promoteur
Evaluation finale	3 jours	J25	Notification de la décision finale par l'ANSM

Le dossier contient une demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC) comprenant les documents prévus dans le cadre de la réglementation actuelle ainsi qu'un document additionnel spécifique à cette procédure qui doit être complété par le promoteur. Ce document spécifique doit être envoyé à l'Agence de Sécurité du Médicament pour que celle-ci puisse réaliser une analyse approfondie de la demande.

Pour cette procédure, les critères d'éligibilité doivent être renseignés ainsi que l'identification précise de l'essai clinique (titre, sponsor, numéro EudraCT, CPP concerné…). Différents documents sont à fournir, notamment des documents qualité renseignant sur la substance active, son fournisseur, les tests qualité réalisés...

De façon évidente, des données cliniques doivent figurer dans le questionnaire : la population étudiée doit être détaillée et justifiée tout comme le schéma thérapeutique appliqué ou les traitements associés. Finalement, des données plus scientifiques et médicales sont à renseigner telles que la substance active, la dose de départ, la dose maximale administrée, la durée maximale de traitement… Pour finir, une section non clinique doit être réalisée : elle regroupe des informations réglementaires, de pharmacologie, de toxicologie etc…

- La procédure VHP

La procédure VHP ou Voluntary Harmonisation Procedure est une procédure d'harmonisation coordonnée par un Clinical Trial Facilitation Group (CFTG) afin d'évaluer des essais multicentriques multinationaux au sein de plusieurs états membres. Le CFTG est un groupe opérationnel créé par l'HMA (Heads of Medicines Agencies) et composé des responsables des unités essais cliniques de médicaments des différentes autorités compétentes. Son objectif est d'assurer la coordination de l'évaluation des essais cliniques en Europe.[35]

La première étape d'une procédure VHP est la soumission et la validation de la demande.[36] Le demandeur doit fournir un certain nombre de documents afin que sa demande soit conforme aux obligations en vigueur : une liste des autorités compétentes où le demandeur va soumettre un CTA, un protocole et un synopsis de celui-ci, une copie ou un résumé de conseil scientifique émanant d'une autorité compétente etc…

Dans un second temps, la demande est évaluée et une revue du CTA est réalisée par l'autorité compétente de l'état membre participant : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament dans le cas de la France par exemple.

Finalement, ces 2 premières phases constituent la phase de soumission auprès du CFTG.

La troisième et dernière phase est une étape nationale avec un format adapté pour toutes les autorités compétentes concernées

[35] ANSM. « CTFG et Evaluation coordonnée des essais cliniques multinationaux de médicaments au niveau européen (VHP) ». Consulté le 10 juillet 2020.

[36] HMA. « Clinical Trials Facilitation Groups Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications », juin 2013. Consulté le 12 juillet 2020

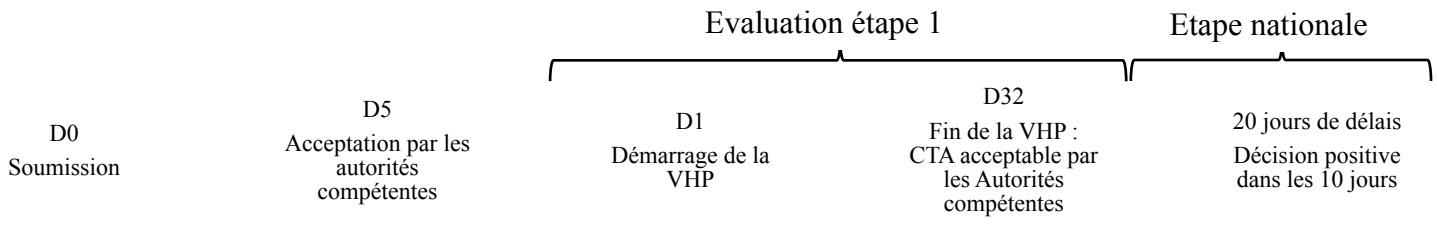


Figure 2 - Déroulé de la procédure VHP

A noter : il est tout à fait possible d'introduire un nouveau pays dans la procédure VHP tout comme il est possible d'ajouter des amendements à tout moment après l'acceptation.

1.4.2 – **Procédures s'appliquant aux études de catégorie 2 et 3**

Pour les études dites de catégories 2 et 3, l'autorisation de l'Agence Nationale du Médicament n'est pas nécessaire, seule son information est requise. En revanche, tout comme pour les études de catégorie 1, ces essais cliniques doivent être soumis au CPP pour obtention d'un avis.

Après avoir obtenu un numéro unique d'enregistrement de la recherche sur le site de l'ANSM, le dossier de soumission au CPP doit être réalisé en conformité avec les obligations définies au sein de l'arrêté du 02 décembre 2016 fixant le contenu et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du même code et déposé on-line.
Une fois toutes les pièces constitutives enregistrées, le dossier de recherche est, selon l'article L. 1123-6, soumis au tirage au sort afin d'être affilié de façon aléatoire à un des Comités de Protection des Personnes. Aucune modification du CPP attitré ne peut avoir lieu.

Le promoteur entre alors en communication avec le CPP désigné qui peut lui demander, dans un délai de 10 jours après réception du dossier, l'envoi de documents supplémentaires.
Le Comité de Protection des Personnes se prononce dans un délai de 15 jours à compter de la date de réception du dossier. Si le CPP demande des modifications du projet durant les deux premières semaines, son délai de réponse est alors étendu à 60 jours.

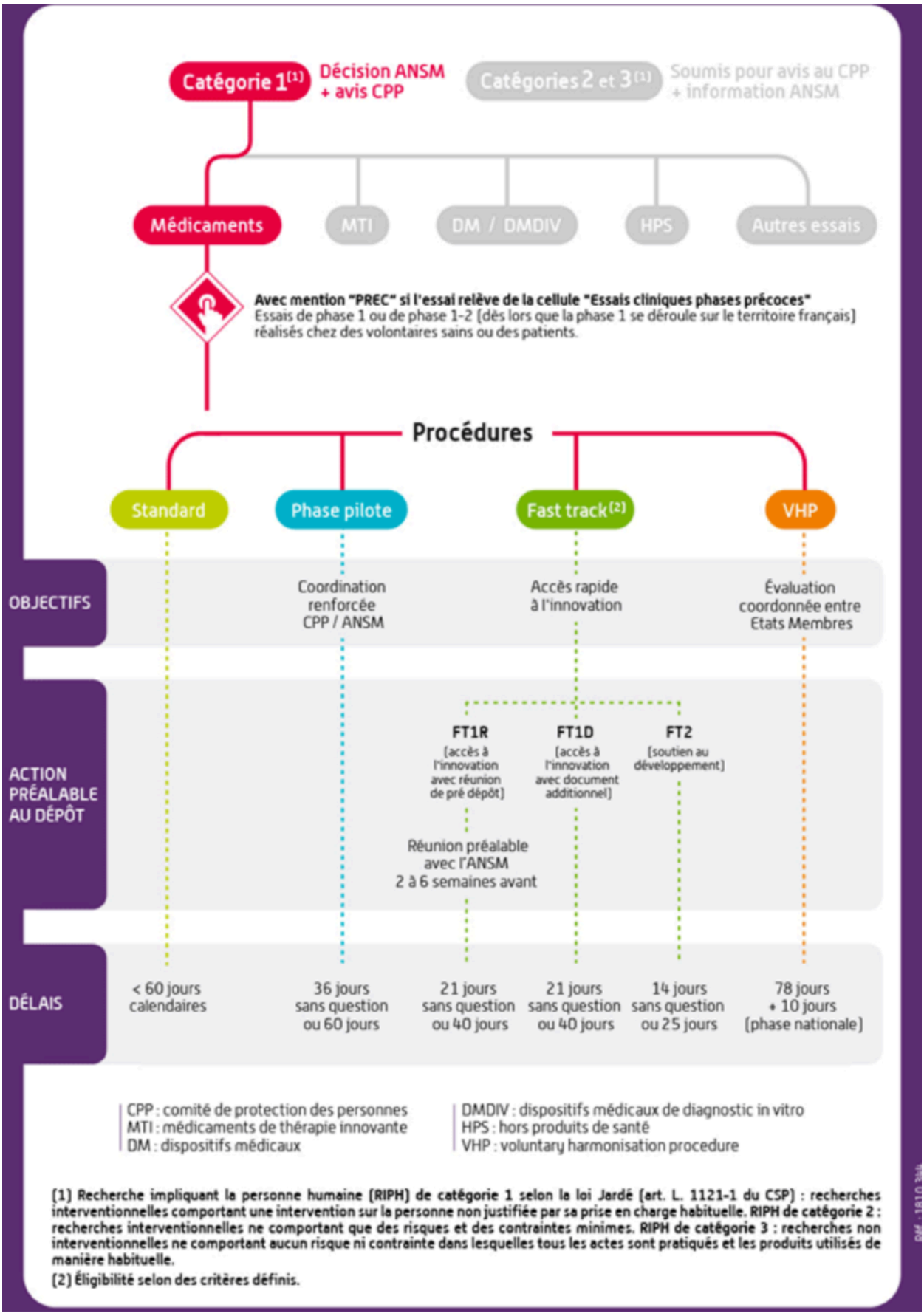


Figure 3 - Résumé des différentes procédures d'autorisation[37]

[37] ANSM. « Les différentes procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments de thérapie innovante ». Consulté le 10 juillet 2020.

C'est ainsi que la première partie de cette étude se termine.

Nous avons, dans un premier temps, étudié comme se sont progressivement construits les essais cliniques et les obligations réglementaires associées.
Ainsi, pour qu'un essai clinique puisse être déployé sur le territoire français, différentes obligations doivent être respectées.

- Il doit être basé sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une recherche bibliographique approfondie

- Tout essai clinique doit être précédé d'études précliniques : tout d'abord réalisées in-vitro puis suivies d'études sur l'animal

- Un protocole de recherche doit :
    - Être rédigé en présentant de façon exhaustive les informations nécessaires à son analyse ultérieure
    - Faire appel à des règles méthodologiques précises : essais contrôlés, mise en place d'un bras contrôle (traitement usuel ou placebo), nombre de patients à inclure
    - Être soumis à l'avis d'un Comité de Protection des Personnes

- Il doit être enregistré dans la base européenne EudraCT

- Pour les recherches de catégorie 1 : il doit être autorisé par l'agence nationale de sécurité du médicament

- Le consentement libre et éclairé de la personne se prêtant à la recherche doit être recueilli avant toute mise en place d'une quelconque action

- Il doit se dérouler selon un ordre précis, de la phase 1 à la phase 3, chacune des étapes permettant la récolte de données formalisées et indispensables

Afin de veiller au respect de ces obligations et d'assurer le bon déroulement des essais, différents acteurs sont impliqués :

- Le promoteur et l'investigateur : ils prennent en charge la préparation, le déploiement et l'analyse de l'essai. Chacun dispose d'un rôle propre avec des responsabilités spécifiques
- Les instances réglementaires : principalement représentées par l'ANSM en France mais également par les CPP bien qu'il ne s'agisse pas d'une autorité à proprement parler. Les instances réglementaires disposent de délais spécifiques à respecter afin d'analyser les différentes pièces du dossier présenté par le promoteur. Cette analyse permet alors d'autoriser ou non la mise en place de l'étude sur le territoire national :
    - Pour les études de catégorie 1 : l'étude du dossier par l'ANSM peut prendre jusqu'à 60 jours. Ce délai est compressible en 40 voire 25 jours dans le cas des procédures Fast Track
    - Pour les études de catégorie 2 et 3 : le CPP émet un avis sous 15 jours. Si des informations supplémentaires doivent être apportées l'instruction du dossier peut prendre jusqu'à 60 jours.

PARTIE 2 - MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

PARTIE 2.1- MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES EN TEMPS NORMAL

René Descartes disait *« On ne peut se passer d'une méthode pour se mettre en quête de la vérité des choses »* et cet adage est toujours vrai aujourd'hui.

Afin de s'assurer de la robustesse et de la fiabilité des résultats émanant des essais cliniques, une méthodologie structurée et formalisée est nécessaire. Nous présenterons dans cette partie de notre étude les différents standards scientifiques en vigueur dans le domaine afin de répondre aux exigences de qualité nécessaires.

La méthodologie des essais cliniques a été formalisée peu à peu autour de 5 principes clés :

- L'objectif de l'essai
- La population étudiée
- Les critères de jugement
- Le design de l'essai
- L'évaluation des résultats : cette partie ne sera pas détaillée par la suite car elle sort du cadre de notre étude.

2.1.1 – **Objectifs et design de l'essai**

Le design d'un essai repose sur 3 notions essentielles à respecter :

- La notion d'aveugle : ouvert, simple aveugle et double aveugle
- La randomisation
- Les essais en groupes parallèles et les essais en cross-over

2.1.1.1 - La randomisation

La randomisation régit l'affectation des patients au sein des différents bras (traitement versus placebo) de l'étude : l'affectation repose alors sur un tirage au sort indépendant du médecin et ne pouvant être modifié par celui-ci.[38] Les groupes doivent être comparables afin de pouvoir assurer une interprétation et une extrapolation correcte des résultats : la comparabilité s'applique notamment à l'âge, au sexe, à la gravité de la pathologie etc…

L'intérêt majeur à l'utilisation de ce type d'essai est de permettre une analyse statistique de qualité via la limitation du biais d'attribution. Ainsi, la randomisation a valeur de norme scientifique dans le domaine des essais cliniques.

2.1.1.2 - La notion d'aveugle

Tout d'abord, un essai clinique peut être réalisé de 3 façons différentes, comme l'indique la figure n°4, en fonction de l'importance que représente le biais de la connaissance du traitement administré.

[38] « Essai clinique ». Consulté le 7 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Essai_clinique.

Une étude peut être réalisée de façon ouverte[39] c'est-à-dire que le médecin et le patient sont informés du traitement administré. Ce type d'étude est celui présentant le plus grand biais. Il a été démontré que le psychisme joue un rôle essentiel lors de la médication d'un individu. Ainsi, il paraît évident qu'un patient informé qu'il a reçu le traitement aura plus facilement tendance à en ressentir les effets bénéfiques. Ce biais peut être contrecarré par la recherche de résultats objectifs tels que la mesure de constantes biologiques par exemple.

A l'inverse, un essai peut être réalisé en double aveugle. Dans ce cas ni le patient ni le médecin ne seront informés de ce qui a été administré au patient, placebo ou traitement effectif. Il s'agit de la méthode la plus reconnue dans la sphère scientifique car elle permet d'éliminer tout biais relatif à la subjectivité des individus. Les essais en double aveugle sont ainsi considérés comme le gold standard en matière de méthodologie relative aux études cliniques.

Au carrefour des deux notions exposées ci-dessus nous retrouvons les essais en simple aveugle. Ici seul le médecin est informé du traitement administré au patient, à l'inverse la personne recevant le traitement reste dans l'ignorance. Cette méthode permet donc de lever le biais associable au jugement du patient mais elle ne supprime pas le biais de jugement associé au médecin. En effet, celui-ci étant au courant du traitement administré à son patient peut, par l'intermédiaire de ses questions ou sa façon de s'exprimer, influencer le ressenti du patient et les résultats exprimés par celui-ci.

Finalement, dans le cas des études en simple et double aveugle, la réglementation prévoit différentes raisons pour lesquelles l'aveugle peut être levé. La levée d'aveugle peut être volontaire, involontaire ou accidentelle.

Ainsi, l'aveugle peut et doit être levé en cas de survenu d'un effet indésirable grave et inattendu nécessitant la prise en charge du patient.

La levée d'aveugle involontaire ou accidentelle peut intervenir dans les cas suivants :

---

[39] « Essai clinique ». Consulté le 7 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Essai_clinique.

- Aspect, goût ou odeur différent des médicaments
- Analyse de laboratoire démontrant la présence du médicament dans l'organisme
- Modifications physiques associées à la prise du traitement
- Efficacité du traitement versus inefficacité du placebo

Pour conclure avec cette notion d'aveugle, la levée d'aveugle globale marquant la fin de l'essai clinique doit être réalisée le plus tard possible, après gel de la base de données.

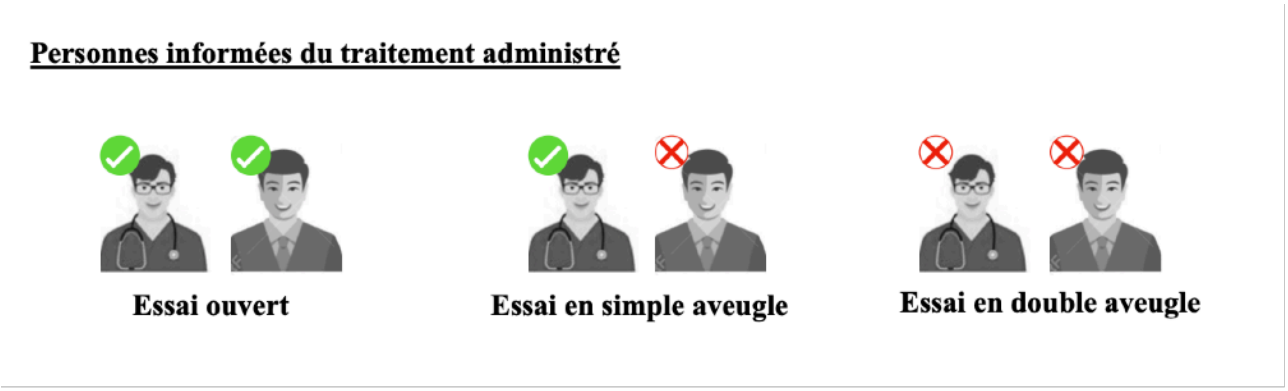


Figure 4 - Schématisation de la notion d'aveugle[40]

2.1.1.3 - Typologie d'essais

Les essais cliniques peuvent être segmentés en 3 types présentant chacun une méthodologie particulière.

Les essais en groupes parallèles

La réalisation des études en groupe parallèle découle du fait qu'il est nécessaire d'avoir des groupes importants pour permettre l'analyse statistique des résultats; c'est pourquoi cette méthodologie est principalement utilisée au cours des essais de phase II et III, nous reviendrons sur cette notion plus tard.

[40] Source de l'auteur

Dans une étude en groupe parallèle, 2 groupes ou plus sont définis. Chaque groupe se verra appliquer le même protocole : questionnaires identiques, analyses intermédiaires identiques etc… à la différence près du traitement qui sera administré. Un groupe recevra le traitement habituel dans la prise en charge de la pathologie ou un placebo, un autre groupe le traitement à un dosage défini, un troisième groupe le traitement à un dosage différent par exemple.

Un sous-type d'essai parallèle est particulièrement intéressant : il s'agit des études séquentielles de groupe. Dans cette méthodologie, des analyses intermédiaires sont réalisées de façon très fréquente ce qui permet ainsi l'adaptation du protocole en fonction des résultats obtenus. Un groupe ayant reçu un traitement à une dose jugée inefficace lors de l'analyse des résultats intermédiaires pourra être abandonné au cours de l'étude par exemple. Ainsi, nous aboutissons à la technique nommée « play the winner » où tout nouveau patient a plus de chance de recevoir le traitement efficace au fur et à mesure que l'étude progresse.

L'inconvénient principal des essais en groupe parallèle repose sur la variabilité intersujet. Tout être humain présente des caractéristiques qui lui sont propres et qui peuvent impacter l'action et l'effet de la thérapeutique testée. Ainsi comme les patients, bien que comparables, sont différents dans les 2 groupes on ne peut éliminer ce biais de l'étude. Les essais en groupes parallèles sont des essais cliniques comparatifs : leur objectif est donc de comparer un ou plusieurs traitements à un traitement de référence appelé « Gold standard » afin de déterminer l'efficacité et le risque associé.

La figure 5 présente une schématisaation des essais en groupes parallèles.

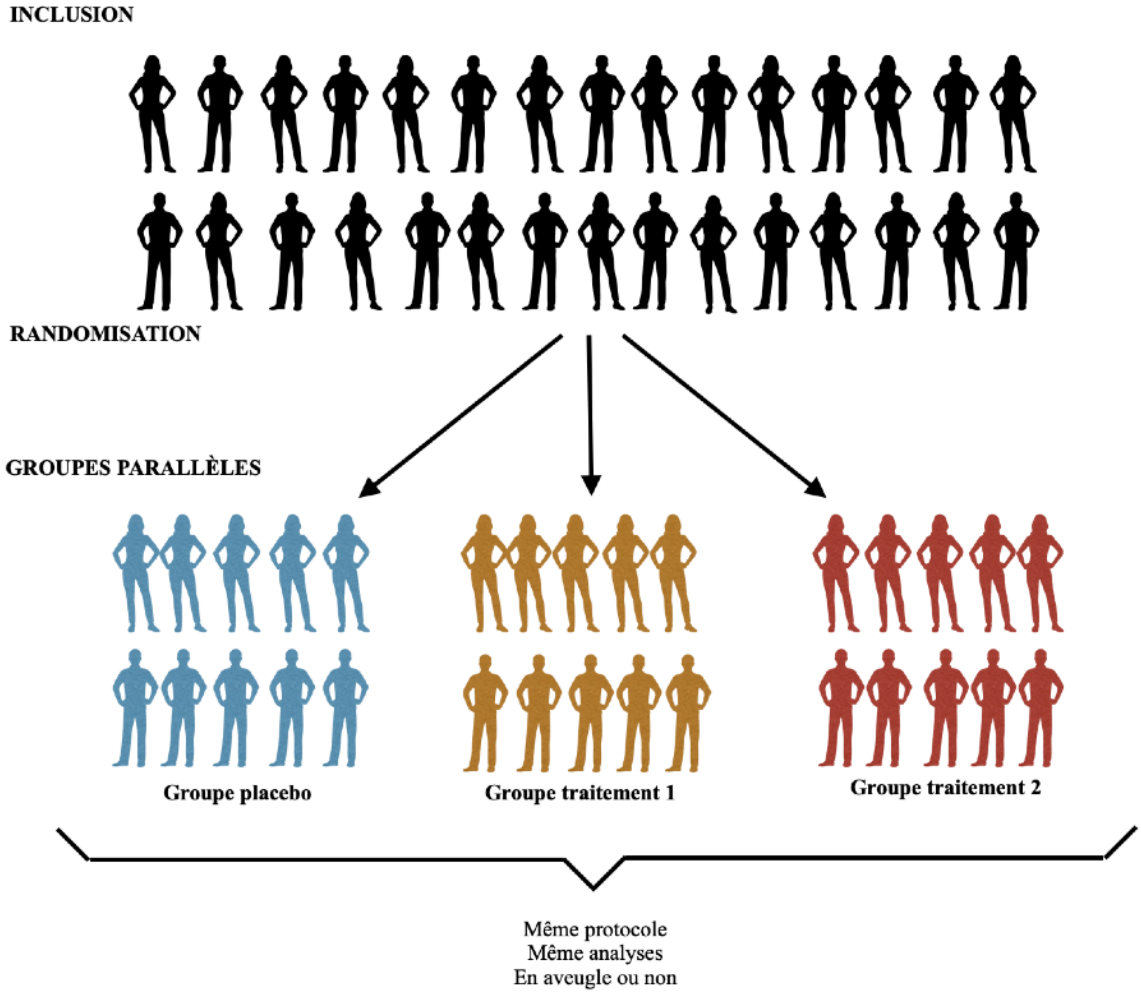


Figure 5 - Schématisation de la notion de groupes parallèles[41]

Les essais en cross over

Dans ce type d'essai les notions d'homogénéité de groupe et de randomisation sont moins importantes que dans les essais en parallèle pour une raison simple : le sujet est son propre témoin.

Ces essais se déroulent en 2 phases principales : le patient est tout d'abord affecté à un groupe (groupe recevant le placebo par exemple) pour une période donnée durant laquelle des prélèvements ou autres analyses sont réalisés. A la fin de cette période, le patient passe dans le groupe inverse (groupe recevant le traitement si nous suivons le même exemple) et les mêmes analyses sont réalisées (voir figure 6).

[41] Source de l'auteur

Ainsi, lors de l'analyse des résultats, ce sont les résultats du même patient lors des deux phases qui sont confrontés. Cette méthodologie permet la suppression de la variation intersujet. Tout comme les essais en groupes parallèles, les essais en cross over sont des essais cliniques comparatifs dont l'objectif principal est la comparaison de différents traitements entre eux.

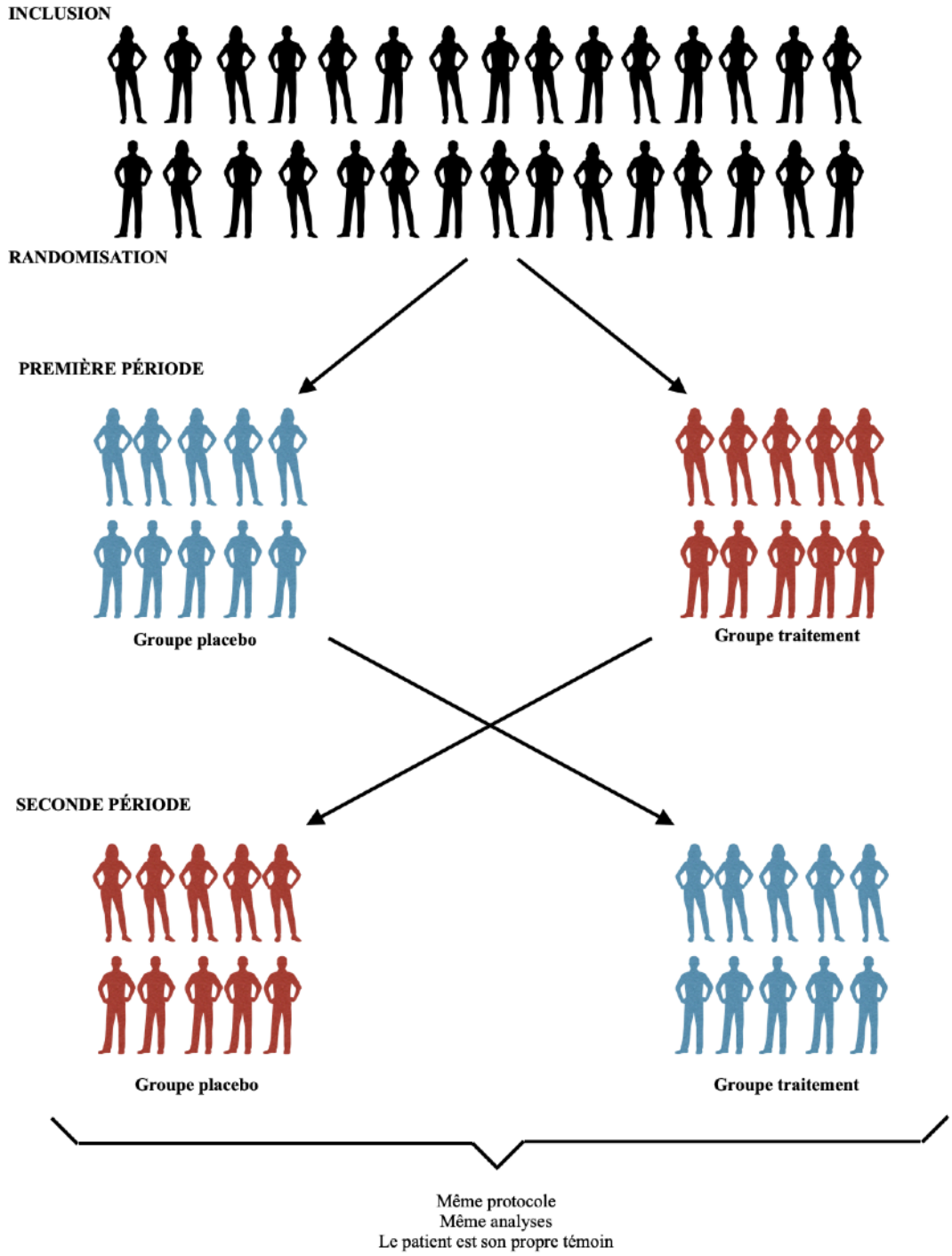


Figure 6 - Schématisation de la notion de cross over[42]

[42] Source de l'auteur

Procédure PROBE

Il s'agit d'une procédure spécifique, encore peu utilisée.

Dans ce cas l'essai clinique est réalisé en ouvert : le patient et le médecin sont donc informés du traitement administré. Cependant la mesure du critère principal d'efficacité est réalisée par un investigateur en aveugle afin de ne pas biaiser les résultats obtenus.

2.1.1.4 - Objectifs propres à l'essai

En fonction de l'objectif inhérent à l'essai, 2 catégories d'essais cliniques sont retrouvées.

Les essais de différence

Cette catégorie regroupe 2 types d'essais différents.[43] Dans les deux cas l'hypothèse de départ est unilatérale.

- D'une part, les essais de supériorité : dans ce cas, aucun traitement n'existe pour la pathologie concernée. Ainsi, l'objectif principal de ce type d'essai sera de prouver que le traitement étudié apporte un bénéfice supérieur en termes d'efficacité en comparaison avec l'utilisation d'un placebo.
- D'autre part, les essais de non-infériorité : ici, un traitement est déjà connu et commercialisé pour la pathologie concernée. L'objectif principal de ce type d'essai sera donc de prouver que le traitement étudié a une efficacité au moins aussi importante que le traitement en vigueur. En effet, pour des raisons évidentes d'éthiques, il ne serait pas tolérable d'administrer un placebo à un patient alors même qu'il existe un traitement ayant déjà fait ses preuves. Cependant, pour pouvoir être mis sur le marché, le nouveau traitement devra présenter un bénéfice supplémentaire en matière de tolérance ou de sécurité d'emploi par exemple.

[43] « Essais de supériorité et de non infériorité ». Consulté le 17 novembre 2020

Les essais d'équivalence[44]

Dans ce cas, l'hypothèse initiale est bilatérale : le traitement testé dans l'essai ne doit être ni plus ni moins efficace que le traitement de référence. Ce type d'essai est généralement rare, il peut s'agir de traitements pour lesquels une augmentation significative de l'efficacité pourrait être dommageable pour le patient (comme avec les sédatifs par exemple)

[44] Herr, Marie. « Essais de non-infériorité et d'équivalence : points clés de méthodologie ». Consulté le 17 novembre 2020. https://www.hal.inserm.fr/inserm-01576223/document.

2.1.2 – **Population étudiée et critères de jugement**

La population à étudier et les critères de jugement à définir seront fonction de la phase de l'essai clinique en cours.

Les phases sont définies de façon normative et tout essai doit passer par chaque phase, à l'exception de quelques traitements extrêmement particuliers. Les phases doivent ainsi être réalisées dans un ordre précis.

2.1.2.1 - Les études précliniques

Bien qu'à la limite du cadre de notre étude, il est intéressant de présenter en quelques mots ce que sont les études précliniques car, comme nous l'avons mentionné dans la première partie de notre analyse, ce fût le premier point de méthodologie formalisé au sein de la Déclaration de Nuremberg.

Les études précliniques débutent généralement par des études in-vitro, sur culture cellulaire par exemple puis elles sont complétées par des tests sur des espèces animales. L'espèce animale est choisie en fonction de l'organe cible de la thérapeutique afin de mimer au mieux l'effet potentiel que le médicament pourra avoir sur l'organisme humain. Différents paramètres sont étudiés au cours de cette phase afin de garantir un profil toxicologique et pharmacologique adéquat. Ces études préliminaires constituent une partie intégrante du dossier de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

2.1.2.2 - Les études de phase I

Les études de phase I correspondent à la première administration du traitement à l'Homme, elles sont réalisées sur une petite cohorte de volontaires sains, généralement quelques dizaines.[45] Ce type d'étude doit permettre de confirmer les résultats obtenus chez l'animal au cours des phases précliniques. Finalement, près de 90% des molécules testées en phase I n'obtiendront par d'Autorisation de Mise sur le Marché, faute de résultats d'efficacité ou de sécurité acceptables.

---

[45] « Essai clinique ». Consulté le 7 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Essai_clinique.

Les critères étudiés au cours de cette phase sont multiples, en voici une liste non exhaustive :

- Tolérance en administration aiguë : ce critère correspond à un test de sécurité lors d'une administration unique du traitement testé
- Dose Maximale Tolérée (DMT) : il s'agit de la dose unique engendrant des EFI (Effets Indésirables) ne permettant pas une augmentation de dose. On étudie ici la tolérance biologique et clinique.
- Fenêtre thérapeutique : il s'agit de l'intervalle entre la dose entraînant un effet thérapeutique et la dose entraînant un effet toxique
- Délai d'apparition de l'effet pharmacologique
- Etude du système ADME (Absorption - Distribution - Métabolisation - Elimination) : réalisée par l'intermédiaire de différents prélèvements biologiques à différents moments suivant l'administration du traitement
- Première évaluation du rapport dose / effet
- Précision des premières manifestations d'intolérance

2.1.2.3 - Les études de phase II

Les études de phases II sont réalisées sur une petite cohorte de sujets atteints par la pathologie concernée, généralement quelques centaines. La population doit être définie de façon extrêmement précise, elle doit également être limitée et homogène. Il s'agit d'essais de nature explicative afin de recueillir un ensemble d'arguments permettant de proposer les champs d'application potentiels du produit, les échelles de dose active ainsi qu'une première approche plus précise des problèmes de tolérance.

Les critères étudiés sont moins nombreux et plus précis que précédemment :

- Confirmation de l'activité pharmacologique
- Recherche d'activité thérapeutique
- Détermination du profil d'efficacité

Finalement, les études de phase II permettent la définition des indications et de la posologie mais également la détermination de la dose optimale et du schéma d'administration.

2.1.2.4 - Les études de phase III

Les études de phase III sont réalisées sur une grande cohorte de sujets malades pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de patients. Elles sont généralement multicentriques c'est-à-dire divisées géographiquement entre plusieurs centres d'études afin de permettre le recrutement d'un nombre suffisant de patients. Ces études permettent de démontrer l'efficacité du médicament dans la population étudiée et la sécurité du patient lors de l'utilisation du traitement.

La figure x résume les caractéristiques de études cliniques des phases 1 à 3

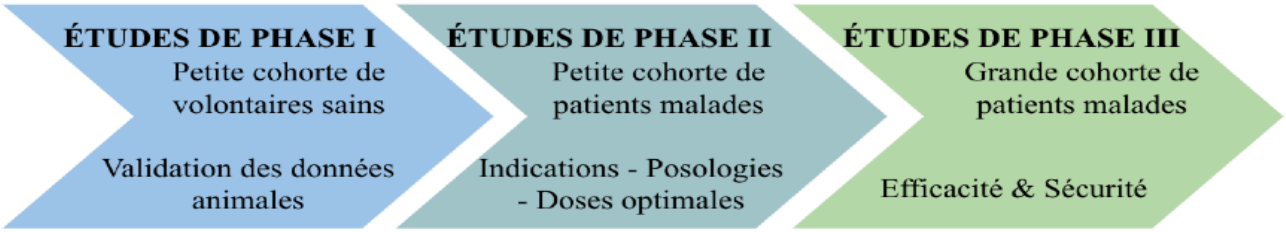


Figure 7 - Chronologie des différentes phases des études cliniques.[46]

2.1.2.5 - Les études de phase IV

Pour finir, et à titre purement indicatif, il est important de noter que l'étude et le suivi des médicaments mis sur le marché continuent tout au cours de la vie du traitement. Cette surveillance est permise, entre autres, par l'obligation qui incombe à tout professionnel de santé de déclarer les effets indésirables qui lui sont rapportés auprès des autorités compétentes en charge de la pharmacovigilance.

En effet, des études de phase IV ou études post-commercialisation sont mises en place dès obtention de l'AMM afin de monitorer le produit et de récupérer des données supplémentaires concernant la sécurité et l'efficacité du médicament.

[46] Source de l'auteur

Ces études post-AMM *« visent à apporter des éléments de réponse aux interrogations sur les conditions réelles de prescription et d'utilisation du médicament, la comparaison des résultats observés en conditions réelles de prescription et d'utilisation par rapport aux données des essais thérapeutiques, les risques non étudiés ou tardifs qui pourraient apparaître lors de l'utilisation d'un médicament, l'impact sur le système de soins (utilisation des services de soins, place effective dans la stratégie de prise en charge d'une pathologie) de la transposabilité des résultats des essais en « vie réelle ». »*[47]
Ces études entrent dans le cadre du développement d'un plan de gestion des risques rendu obligatoire dans le dossier de demande d'AMM (obligation formalisée au sein de la Directive européenne de 2004).

Bien que protocolisée, la mise en pratique des essais cliniques et des différentes phases à appliquer peut, dans des cas exceptionnels et définis, être modifiée.

[47] « Les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments - Médicament : restaurer la confiance ». Consulté le 18 novembre 2020. https://www.senat.fr/rap/r05-382/r05-38228.html.

PARTIE 2.2 - LE CAS DES ANTICANCÉREUX

Les cancers sont définis de façon générique par l'OMS comme étant un *« grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases. »*[48] Ils peuvent toucher de nombreux organes et, sans traitement, aboutissent à une mort quasi certaine du patient concerné.

Les prises en charge ont évolué au fil des siècles et sont aujourd'hui nombreuses : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ou encore immunothérapie et il paraît donc aisé de comprendre que face à ces prises en charge particulièrement agressives, la méthodologie propre aux essais cliniques associés a dû être adaptée.
En effet, il est impossible de soumettre un individu sain à un acte chirurgical par exemple : le chirurgien ne pourra pas lui retirer une tumeur inexistante. De même, le risque associé à l'exposition d'un patient à des radiothérapies ne peut justifier que l'on expose quelqu'un qui n'en a pas besoin. Les chimiothérapies quant à elles disposent d'un caractère toxique corrélé à un taux d'apparition d'effets indésirables bien trop important pour qu'elles soient administrées à des personnes qui ne présentent aucun cancer.
Pourtant, les essais cliniques visant à évaluer les traitements anticancéreux chez l'Homme restent indispensables afin d'obtenir la preuve de leur supériorité vis-à-vis de traitements déjà existants.

Tout d'abord, la phase préclinique joue un rôle capital : les études in-vitro et sur l'animal en laboratoire doivent être réalisées de façon particulièrement méticuleuse. Aucun critère ne doit être laissé au hasard. Cette phase permettra de recueillir des informations précieuses sur le mode d'action du traitement, son efficacité potentielle ainsi que sur la toxicité associée.

---

[48] « Cancer ». Consulté le 18 octobre 2020. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1.

La phase préclinique est plus importante que jamais dans le cas des essais cliniques propres aux traitements anticancéreux car les études cliniques de phases 1 sont différentes de celles rencontrées pour l'étude des autres traitements : elles ne sont pas réalisées sur des sujets sains pour toutes les raisons présentées au préalable. Les patients traités sont donc des patients atteints d'une tumeur pour laquelle aucun traitement connu jusqu'ici n'a pu être efficace. Ainsi, l'inclusion dans l'essai se positionne comme le traitement de la dernière chance pour le patient. Il s'agit là de la première différence notable avec la méthodologie des essais cliniques « en temps normal ».

D'un point de vue éthique il est donc indispensable de veiller à la sécurité et à l'information de ces patients qui se trouvent le plus souvent désemparés. Parallèlement, il est primordial que le nombre de patients intégrés dans les études de phase 1 soit le plus restreint possible car, à ce stade, la garantie que le traitement fonctionne est extrêmement faible. De plus, la nature même des traitements anticancéreux est à l'origine d'effets indésirables souvent difficiles à supporter.
D'un point de vue éthique une nouvelle fois et comme il est universellement reconnu que les traitements utilisés dans la prise en charge des patients atteints de cancer présentent une toxicité très importante, la dose de départ utilisée est définie de façon réglementaire : « *un dixième de la DL10 chez la souris si elle n'est pas toxique chez le chien et, sinon, un tiers de la plus faible dose induisant une toxicité chez le chien. »*[49]

La méthodologie appliquée aux études de phases 2 diverge de la méthodologie usuelle sur différents points : il s'agit ici d'études réalisées avec un seul bras de traitement et dont le critère de jugement principal est la réponse de la tumeur au traitement.
La mise en place d'un seul bras de traitement signifie alors que l'efficacité de la thérapeutique ne pourra être confrontée à un groupe de patients témoins, il a donc fallu trouver une nouvelle manière de l'étudier : l'efficacité effective de la molécule (observée dans l'essai clinique) sera confrontée à une efficacité théorique calculée sur la base de divers critères.

---

[49] Tranchand, B. « Méthodologie des essais cliniques en cancérologie - Design of clinical trials in oncology » 22 (2008): 13. Consulté le 18 octobre 2020

Aussi, si nous prenons stricto sensu le critère de jugement principal défini dans les essais de phase 2 spécifiques aux traitements anticancéreux nous pouvons noter que la toxicité est totalement écartée du cadre de l'étude. Cette notion a longuement était critiquée par la sphère scientifique et médicale. Aujourd'hui, afin d'étudier de façon plus approfondie les effets indésirables et toxiques associés, ceux-ci sont le plus souvent introduits dans les critères de jugement secondaires de l'étude.

La méthodologie des études de phases 3 est elle aussi revisitée dans l'étude de ces molécules : on ne parle plus de l'étude du rapport bénéfice/risque mais de l'étude du rapport bénéfice/tolérance, encore une fois car nous savons que les molécules étudiées présentent un haut score de toxicité et que la notion de risque n'est plus adaptée compte tenu du fait que la pathologie est, par définition, mortelle pour le sujet atteint.
Aussi, le critère de jugement principal présente 2 options : l'étude de la survie globale ou alors l'étude de la survie sans progression. Comme précédemment, ce critère principal est accompagné de critères de jugements secondaires qui peuvent être multiples.

PARTIE 2.3 - MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES EN TEMPS DE CRISE

L'histoire de l'Homme moderne est marquée par des épidémies ayant causé de nombreux morts. La crise de la vache folle qui s'est étendue de 1986 aux années 2000 fera plus de 220 morts à travers le monde[50]. L'épidémie de Grippe A en 2010 coûtera la vie à plus de 16 000 personnes[51]. Afin d'appuyer nos propos et de les ancrer dans un environnement concret, nous étudierons ici 2 des plus grandes crises sanitaires du début du XXIème siècle et les conséquences en terme de méthodologie des essais cliniques qui en ont résulté.

Mais tout d'abord, il est légitime de s'interroger sur la notion même de crise sanitaire.
Une crise sanitaire, ou urgence sanitaire, résulte tout d'abord d'un risque qui n'a pas pu être maîtrisé. On entend ainsi par crise sanitaire tout évènement hors de contrôle qui concoure à affecter l'état de santé d'une population. L'état de crise sanitaire est décrété par les instances gouvernementales d'un Etat, il en résulte alors la mise en place de mesure de gestion de crise afin de limiter au maximum les conséquences sur la santé des populations.
L'OMS est également fortement impliquée dans la gestion des crises sanitaires même si elle ne dispose que d'un caractère consultatif. Ainsi, l'OMS définit 3 niveaux de crise sanitaire en fonction des conséquences en terme de santé publique et de son niveau d'implication dans la gestion associée :

- Les crises de niveau 1 correspondent à *« un évènement unique ou multiple survenu dans un pays avec des conséquences minimes pour la santé publique et qui nécessite une action minime de l'OMS à l'échelle internationale »*[52]

---

[50] « Criste de la vache folle ». Consulté le 6 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Crise_de_la_vache_folle.

[51] « Les crises sanitaires de ces dernières années », 7 juin 2011. https://www.nouvelobs.com/galeries-photos/planete/20110607.OBS4655/les-crises-sanitaires-de-ces-dernieres-annees.html Consulté le 06 avril 2020

[52] OMS. « Définitions OMS de différents niveaux d'urgence sanitaire ». Consulté le 6 octobre 2020. https://www.who.int/hac/donorinfo/g3_contributions/fr/.

- Les crises de niveau 2 correspondent à *« un évènement unique ou multiple survenu dans un pays avec des conséquences modérées pour la santé publique et qui nécessite une action modérée de l'OMS à l'échelle internationale »*

- Les crises de niveau 3 correspondent à *« un évènement unique ou multiple survenu dans un pays ayant d'importantes répercussions sur la santé publique et qui nécessite une action de grande envergure de l'OMS à l'échelle internationale »*

Il va s'en dire que l'épidémie d'Ebola, tout comme la pandémie de Covid-19 correspondent à des urgences sanitaires de niveau 3 selon les critères évoqués ci-dessus.

2.3.1 – **Le cas Ebola**

2.3.1.1 – Données virologiques et pathologiques

Ebola est un virus appartenant à la famille des Filovirus, qui elle-même est composée de 5 espèces distinctes de virus :[53]

- Le virus Bundibugyo également appelé BDBV
- Le virus Zaïre ou EBOV
- Le virus Reston aussi nommé RESTV
- Le virus Soudan ou encore SUDV
- Le virus Forêt de Taï ou TAFV

Ces virus ont été découverts pour la première fois en 1976 à l'occasion d'une épidémie frappant le Soudan et la République démocratique du Congo. Depuis leur découverte ces virus sont à l'origine de différentes épidémies en Afrique : les espèces BDBV, EBOV et RESTV sont les espèces les plus virulentes et les plus meurtrières de cette famille de virus, elles ont causé plus de 1600 morts et frappent de façon régulière les pays africains. En fonction des épidémies, le taux de létalité enregistré peut aller jusqu'à 90% des personnes infectées.

En 1995, on enregistre 254 morts au Congo. En 2000 c'est l'Ouganda qui est touché avec 224 personnes décédées. En 2003 et en 2007 le virus revient frapper le Congo et causera respectivement 128 et 187 morts. L'épidémie d'Ebola survenue en 2014 a causé plus de 11 000 morts à travers le continent africain.

Le virus à l'origine de l'épidémie de 2014 a pour hôte naturel les chauves-souris frugivores définies comme étant des porteurs sains ce qui signifie qu'elles ne contractent aucun symptôme clinique mais qu'elles sont néanmoins en mesure de transmettre le virus à de nouveaux hôtes.

[53] « Virus Ebola ». Consulté le 5 mai 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_Ebola.

Ces chauves-souris vont donc contaminer de nouveaux animaux tropicaux qui vont par la suite être manipulés par l'Homme pour des raisons alimentaires notamment.

Une fois l'Homme contaminé, la transmission interhumaine prend 2 formes distinctes :[54]

- Une contamination par contact direct avec le sang ou les autres fluides biologiques; il est intéressant de noter que le sperme est un vecteur de transmission important puisque le virus y est présent jusqu'à plusieurs mois après la guérison clinique du porteur.
- Une contamination indirecte par contact avec des objets contaminés au préalable

Parallèlement, le risque de transmission évolue significativement au cours des phases de la maladie :[55]

- Lors de la période d'incubation il n'y a aucun risque de transmission interhumaine. La période d'incubation peut s'étendre de 2 à 21 jours avec un intervalle moyen de 5 à 12 jours.
- La transmission est faible dans les premières heures suivant l'apparition des symptômes
- Le risque de transmission explose lorsque le porteur présente les signes cliniques associés à la maladie. Ce taux de transmission élevé est également retrouvé post-mortem; les rites funéraires sont donc un vecteur de transmission important.

---

[54] « Maladie à virus Ebola », 17 novembre 2018. Consulté le 05 avril 2020. https://www.who.int/ebola/fr/. Consulté le 06 avril 2020

[55] OMS. « Maladie à virus Ebola : sécurité et santé au travail - note d'information conjointe OMS/OIT à l'intention des travailleurs et des employeurs (mis à jour le 5 septembre 2014) », 5 septembre 2019. https://www.who.int/occupational_health/publications/ebola_osh/fr/. Consulté le 06 Avril 2020

Les méthodes diagnostiques développées sont nombreuses et très différentes dans leur réalisation et leur application: les tests ELISA, l'isolement du virus par culture cellulaire ou encore la microscopie électronique peuvent être utilisés.

Afin d'harmoniser les pratiques, l'OMS a rédigé des recommandations concernant le diagnostic de cette pathologie et précisé 2 situations :[56]

- En routine ce sont les tests automatisés ou semi-automatisés sur l'acide nucléique (TAN) qui sont recommandés
- Dans les lieux isolés ou lorsque les tests TAN sont indisponibles ce sont les tests de détection rapide qui doivent être réalisés. En cas de réponse positive, le résultat devra être validé par l'intermédiaire d'un test TAN.

L'OMS a également défini les échantillons sur lesquels ces tests doivent être réalisés : pour les patients vivants symptomatiques, le diagnostic est réalisé sur sang total tandis que pour les patients décédés ou lorsque le prélèvement sanguin n'est pas réalisable c'est un échantillon de la sphère orale qui sera analysé. Tous les échantillons doivent être placés dans une boite d'emballage triple pour le transport afin d'éviter toute contamination.

Parallèlement, la symptomatologie de la maladie à virus Ebola n'est pas spécifique et peut être assimilée à un syndrome pseudogrippal. 5 symptômes initiaux sont enregistrés dans la majorité des cas :[57]

- Apparition brutale de fièvre supérieure à 38°C
- Douleurs musculaires
- Maux de tête
- Irritation de la gorge
- Faiblesse généralisée

---

[56] OMS. « Diagnostic en laboratoire de la maladie à virus Ebola ». Consulté le 6 avril 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/164584/WHO_EVD_GUIDANCE_LAB_14.1_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

[57] « Maladie à virus Ebola », 17 novembre 2018. https://www.who.int/ebola/fr/. Consulté le 06 avril 2020

Dans un second temps, quelques jours après l'apparition des premiers symptômes, les patients sont atteints de troubles digestifs, d'éruptions cutanées voire d'atteinte rénale et hépatique de façon non systématique.

Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique dans la lutte contre le virus Ebola, la prise en charge est donc purement symptomatique : antalgiques, antipyrétique et surveillance rapprochée associés à une réhydratation de soutien réalisée par voie orale ou intravasculaire. L'aggravation des symptômes est généralement à l'origine d'une prise en charge en soins intensifs.

Afin de lutter contre l'expansion des épidémies, la prévention tient une place extrêmement importante et repose sur des précautions anti-transmission similaires aux gestes barrières recommandés actuellement :

- Lavage des mains
- Isolement des porteurs
- Eviter les contacts avec la peau et les fluides corporels : port de gants, masques et lunettes.

Cette présentation du virus Ebola met en évidence la nécessité de trouver un traitement permettant de limiter voire d'éradiquer les différentes épidémies liées à ce virus. En effet, son taux de transmission couplé à un taux de létalité avoisinant les 90% fait de ce virus l'un des plus dangereux que l'Homme ait connu. Pourtant, il faudra attendre l'épidémie de 2014 pour que la recherche et la méthodologie applicable aux essais cliniques soient facilitées afin de faciliter le déploiement d'un vaccin efficace.

2.3.1.2 – Chronologie de l'épidémie de 2014[58] et facteurs aggravants

Le 23 décembre 2013, un enfant de 18 mois présente des symptômes de fièvre, selles noires et vomissements. Il décèdera 48 heures plus tard. 3 semaines plus tard, des membres de la famille présentant une symptomatologie similaire décèdent. Il en est de même pour le personnel hospitalier ayant pris en charge ces patients et pour les proches ayant assisté aux funérailles des défunts. L'étude prouvera que l'enfant a été en contact avec des animaux sauvages. En effet, la destruction a plus de 80% de la forêt avoisinante a favorisé la migration de nombreux animaux sauvages, tels que la chauve-souris : principal hôte du virus Ebola.

A la fin du mois de janvier, face à ces morts inexpliquées, le chef du poste de santé de Méliandou lance l'alerte et une enquête est ouverte. Les résultats de l'étude préliminaire concluront à une contamination par le Choléra, infection bactériologique alors très présente dans la région.

Le 1er février, le virus atteint la capitale. Le virus d'Ebola n'est pas encore suspecté et aucune mesure préventive n'est donc mise en place. Face à la propagation exponentielle de la pathologie, le diagnostic ayant abouti au Choléra est remis en cause. Il faudra alors attendre plus d'un mois pour que le Ministère de la santé lance une alerte concernant cette pathologie non identifiée.

Ce n'est que le 21 mars 2014 que l'Institut Pasteur de Lyon, collaborateur étroit de l'OMS, associe ce virus inconnu à la famille des filovirus. 2 hypothèses sont alors possibles : virus d'Ebola ou fièvre hémorragique de Marburg.

24 heures plus tard, la confirmation est donnée : cette épidémie est effectivement due à l'espèce Zaïre du virus Ebola. 49 cas et 29 décès sont d'ores et déjà enregistrés. Cette latence dans l'identification de la souche virale a permis au virus de s'implanter solidement. Lorsque l'OMS lance l'alerte fin mars, le virus a déjà été exporté au Libéria et en Sierra Leone.

[58] « Les origines de l'épidémie d'Ebola 2014 », janvier 2015. https://www.who.int/csr/disease/ebola/one-year-report/virus-origin/fr/. Consulté le 20 avril 2020

Différents facteurs, tous complémentaires, ont favorisé cette dissémination du virus : [59]

1/ La localisation : les épidémies d'Ebola sont généralement localisées en Afrique équatoriale : région du monde habituée à ce virus et efficace dans la gestion de crise associée. Ce n'est pas le cas de l'Afrique de l'Ouest. Aucun laboratoire de cette région n'avait jusqu'alors examiné d'échantillons de patients Ebola dans un but diagnostique.

2/ Le schéma de contamination : jusqu'ici c'est la contamination des professionnels de santé qui survenait de façon majoritaire tandis que la contamination des populations rurales était minoritaire. De plus, l'épidémie s'est très rapidement exportée au sein des capitales et des dizaines de grandes villes ont été touchées. Ainsi, l'isolement des populations permettant de casser la chaîne de transmission du virus n'a pas pu être appliqué car trop de personnes étaient déjà touchées lorsque le virus a été identifié.

3/ Des structures inadaptées : la gestion de crise s'est orientée vers les soins de soutien massif tels que la réhydratation et le rééquilibre électrolytique mais ces mesures ont difficilement pu être mises en place compte tenu des structures de soin en Afrique de l'Ouest. Cette difficulté a également été renforcée par des réseaux routiers, des services de transport et de télécommunication médiocres qui ont rendu d'autant plus compliqués le transport et l'information dans les zones les plus reculées. De plus, les capacités de transport et de récupération des cadavres étaient saturées; les dépouilles des défunts étaient alors stockées par les communautés pendant des périodes pouvant aller jusqu'à plus d'une semaine.

4/ La mobilité des populations : les populations africaines sont jusqu'à 7 fois plus mobiles que dans le reste du monde notamment grâce à des frontières extrêmement perméables permettant aux habitants de se déplacer aisément afin de trouver du travail et de la nourriture.

5/ La pénurie en professionnels de santé : en moyenne 1 médecin pour 100 000 habitants.

---

[59] OMS. « Les facteurs qui ont contribué à la propagation cachée du virus Ebola et empêché son confinement rapide », janvier 2015. https://www.who.int/csr/disease/ebola/one-year-report/factors/fr/. Consulté le 20 avril 2020

6/ Les croyances culturelles : le ministère de la santé guinéen a déclaré que 60% des cas dans les pays touchés pourraient être liés aux rites d'inhumation.[60] Parallèlement, de nombreux cas ont pu être associés à la consultation de guérisseurs traditionnels.

7/ La résistance communautaire : il leur paraissait improbable que des animaux consommés pendant des siècles puissent tout d'un coup être vecteurs d'une telle pathologie.

Bien que quelque peu éloignée de notre sujet d'origine, l'explication des différents facteurs ayant conduit à l'épidémie d'Ebola de 2014 est importante car de nombreuses similitudes peuvent être mises en évidence avec la pandémie de Coronavirus qui frappe le monde aujourd'hui.

2.3.1.3 – Mesures de lutte contre l'épidémie

La lutte contre l'épidémie d'Ebola a été menée par les instances nationales, africaines et mondiales. L'OMS a notamment pris une place majeure dans la riposte contre ce virus. Le 23 mars elle publie son premier rapport sur le site Web du bureau africain et présente les mesures pour lutter contre la flambée et prévenir une propagation ultérieure, elle déploie notamment sur le terrain des équipes internationales afin d'assurer la détection et la prise en charge des personnes infectées.

Le 19 mai 2014 une étude menée en Guinée permet d'obtenir des résultats extrêmement encourageant avec notamment 5 foyers de transmission en cours de maîtrise.

Le 27 juin, Margaret Chan, médecin et présidente de l'OMS, fait un des discours les plus impactant de cette crise sanitaire. Elle met en place de nombreuses mesures parmi lesquelles :

[60] OMS. « Nouveau protocole de l'OMS pour réduire la transmission du virus Ebola lors des inhumations ». Consulté le 6 avril 2020. https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2014/ebola-burial-protocol/fr/.

- Mise en place d'une urgence de niveau 3
- Projet de réunion ministérielle d'urgence de haut niveau, qui se tiendra au Ghana les 2 et 3 juillet et qui aboutira aux réponses suivantes :
    - Engagement et aides financières internationales
    - Mobilisation des communautés et chefs religieux pour améliorer la sensibilité de la population aux gestes barrières
    - Renforcement de la surveillance, de la détection et de la recherche des personnes contacts
    - Augmentation du personnel vers les zones de transmission les plus intenses
    - Mise en place d'un centre opérationnel de lutte à Conakry

2.3.1.4 – Le développement d'un vaccin compassionnel

Parallèlement aux mesures de protection et de prévention mises en place sur le terrain, les équipes médicales et de recherche scientifique ont joué un rôle extrêmement important dans la lutte contre cette épidémie. Craignant une propagation du virus à l'international, les pays du monde entier se sont mobilisés afin de développer un vaccin permettant de mettre fin à cette épidémie.[61]

Face à l'urgence de la situation, la méthodologie des essais cliniques a été révisée dans le but de faciliter l'accès au traitement des populations touchées.

Le 11 août 2014 l'OMS constitue un groupe d'experts qui aboutira à un consensus sur le fait qu'il est éthiquement acceptable d'utiliser des vaccins et traitements expérimentaux dans les circonstances exceptionnelles propres à cette épidémie. Il s'agit là d'une avancée majeure qui vient s'opposer aux règles de méthodologie appliquées jusqu'alors puisqu'il devient possible d'utiliser un traitement sur une population avant même que l'intégralité des phases de développement du médicament n'ai été terminée.

[61] Commission européenne. « Réaction de l'UE à l'épidémie d'Ebola ». Consulté le 21 avril 2020. https://ec.europa.eu/echo/files/aid/countries/factsheets/thematic/wa_ebola_fr.pdf.

Ce consensus est renforcé par une nouvelle consultation réunissant plus de 70 experts du monde scientifique les 29 et 30 septembre. Cette consultation a notamment eu en charge l'évaluation de l'avancement des travaux afin de tester 2 vaccins expérimentaux contre Ebola sur des critères de sécurité et d'efficacité. Ainsi, si la sécurité des vaccins est confirmée ils devront être rendus disponibles le plus rapidement possible et en quantité suffisante.

Soulignons qu'il s'agit d'une avancée majeure dans la méthodologie spécifique aux essais cliniques avec un calendrier extrêmement ambitieux : les industries du médicament accompagnées par les autorités sanitaires devront réaliser en quelques mois ce qui prend habituellement 2 à 4 ans sans compromettre les standards internationaux de sécurité et d'efficacité.

Ces 2 consultations aboutiront finalement à la mise en place d'un vaccin à usage compassionnel. [62] Les médicaments à usage compassionnel sont définis au sein des du règlement européen n°726/2004[63/64]. Un médicament à usage compassionnel peut être utilisé chez des patients n'ayant aucun espoir de survie et ne pouvant attendre la fin des études cliniques. L'utilisation est donc réalisée avant obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), le médicament doit être en cours d'essai clinique ou dans le processus de demande d'AMM. Son profil de sécurité ou les recommandations en matière de posologie peuvent ne pas être complètement établis. Un médicament à usage compassionnel ne peut être destiné qu'à patients atteints de maladies présentant un danger de mort, gravement invalidante ou de durée importante.[65]

---

[62] « AMM européenne conditionnelle pour un premier vaccin contre Ebola, Ervebo* », 12 novembre 2019. https://www.apmnews.com/freestory/10/343242/amm-europeenne-conditionnelle-pour-un-premier-vaccin-contre-ebola%2C-ervebo. Consulté le 21 avril 2020

[63] EMEA. « GUIDELINE ON COMPASSIONATE USE OF MEDICINAL PRODUCTS, PURSUANT TO ARTICLE 83 OF REGULATION (EC) No 726/2004 », 10 juillet 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-726/2004_en.pdf. Consulté le 07 avril 2020

[64] « Usage compassionnel », 23 novembre 2016. https://toolbox.eupati.eu/resources/usage-compassionnel/?lang=fr. Consulté le 20 avril 2020

[65] « Compassionate Use ». Consulté le 7 avril 2020. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use.

Notons que les thérapeutiques à usage compassionnel sont lancées au niveau national. Ainsi, chaque état décide s'il veut y avoir recours ou non, et à quel moment précisément. Lorsqu'un état décide d'entrer dans le programme d'usage compassionnel, un registre national doit être tenu par les autorités et tous les effets indésirables doivent être enregistrés. Parallèlement, l'European Medicine Agency (EMA), via son comité des médicaments à usage humain (CHMP) fournit des recommandations aux pays de l'Union européenne mais elle ne crée pas de cadre juridique, finalement chaque pays est amené à créer ses propres règles et procédures.

Dans le cas de la maladie à virus Ebola, un essai clinique majeur a été lancé en Guinée dès 2015 sur le vaccin rVSV-ZEBOV (qui prendra par la suite le nom commercial d'Ervebo®). Près de 12 000 personnes ont été enrôlées dans cet essai clinique avec plus de 5800 patients ayant reçu le vaccin. Les premières données attestaient d'une efficacité importante car aucun cas de déclaration de la maladie n'a été enregistré à J10 ou plus suivant la vaccination, contre 23 cas de maladie déclarée dans le groupe contrôle. Les résultats intermédiaires laissaient transparaître une efficacité de 70 à 100%.[66] Le vaccin testé est un vaccin recombinant atténué du virus de la stomatite vésiculaire exprimant la glycoprotéine du virus Ebola.[67] Le développement de ce vaccin a été réalisé par le laboratoire Merck sur la base des recherches préliminaires réalisées par le laboratoire de microbiologie de l'agence de santé publique du Canada.[68]

A l'été 2018, une nouvelle épidémie d'Ebola prend naissance au Congo.[69] Face à des morts suspectes avec transmission importante à l'entourage et aux professionnels de santé en contact avec les patients, le diagnostic est très vite posé. Mais cette fois-ci, un vaccin existe et il est autorisé à titre compassionnel. Le comité d'éthique congolais optera pour la réalisation d'une vaccination en ceinture gratuite et volontaire.

---

[66] Roy, Soline. « Ebola : efficacité record pour le vaccin testé en Guinée », 31 juillet 2020. https://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/07/31/23990-ebola-efficacite-record-pour-vaccin-teste-guinee. Consulté le 07 avril 2020

[67] « VSV-EBOV ». Consulté le 7 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/VSV-EBOV.

[68] Roy, Soline. « RDC : Le vaccin contre Ebola est entrain de faire ses preuves », 12 décembre 2019. https://sante.lefigaro.fr/article/rdc-le-vaccin-contre-ebola-est-en-train-de-faire-ses-preuves/. Consulté le 13 novembre 2020

[69] ONU Info. « En RDC, la dernière épidémie d'Ebola présente des risques élevés à l'échelle nationale et régionale (OMS) », 3 août 2018. https://news.un.org/fr/story/2018/08/1020492. Consulté le 13 novembre 2020

En juillet 2018 le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) préconise la vaccination compassionnelle pour :[70]

- *« Tous les professionnels se rendant en zone endémique : le vaccin est à réaliser en France en respectant un délai minimum de 10 jours et préférentiellement 15 jours avant le déploiement sur zone en cas de risque professionnel élevé ou modéré*
- *Les professionnels en établissement de santé de référence susceptibles de prendre en charge un cas de maladie à virus Ebola en France, notamment ceux qui seraient en contact direct avec le patient ou ses fluides biologiques. »*

Aujourd'hui, il existe 2 vaccins homologués pour lutter contre cette maladie :

- Ervebo® (laboratoire MSD) bénéficie d'une AMM européenne conditionnelle depuis le 11 novembre 2019 (cette AMM conditionnelle sera renouvelée annuellement jusqu'au 31 juillet 2022. Cette AMM est conditionnée à un rapport périodique des données (PSUR) et un contrôle des lots par un laboratoire tiers)[71]. La dérogation à titre compassionnel a permis son utilisation au Congo dès mai 2018 permettant ainsi de lutter efficacement contre l'épidémie et de sauver de nombreuses vies.[72/73]
- Un vaccin réalisé en 2 temps : Zabdeno® puis, 8 semaines plus tard, Mvabea® (Janssen-Cilag) depuis le 01er juillet 2020.[74]

---

[70] HAS. « Utilisation du vaccin contre la maladie à virus Ebola ERVEBO », 2 mars 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3159895/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-maladie-a-virus-ebola-ervebo Consulté le 06 avril 2020

[71] «HAS. « COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 19 FEVRIER 2020 vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué ERVEBO Première évaluation ». Consulté le 13 novembre 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/ct-18117_plan_d_acces_25112015.pdf. Consulté le 13 novembre 2020

[72]« La RDC autorise l'utilisation de vaccins recommandés par l'OMS pour enrayer l'épidémie d'Ebola », 29 mai 2017. https://www.jeuneafrique.com/443139/politique/rdc-autorise-lutilisation-de-vaccins-contre-ebola-recommandes-loms-enrayer-lepidemie/. Consulté le 06 avril 2020

[73] OMS. « Premier essai jamais réalisé avec plusieurs médicaments contre Ebola en République démocratique du Congo », 26 novembre 2018. https://www.who.int/fr/news/item/26-11-2018-democratic-republic-of-the-congo-begins-first-ever-multi-drug-ebola-trial. Consulté le 06 avril 2020

[74] Le Brun, Fanny. « Ebola : nouvelle AMM européenne pour un vaccin basé sur une technologie innovante », 7 juillet 2020. https://www.univadis.fr/viewarticle/ebola-nouvelle-amm-europeenne-pour-un-vaccin-base-sur-une-technologie-innovante-724674#:~:text=Ce%20nouveau%20vaccin%20contre%20Ebola,composants%20%3A%20Zabdeno%C2%AE%20(Ad26. Consulté le 13 novembre 2020

Cette étude faite sur le virus Ebola nous permettra par la suite de mettre en exergue les différentes similitudes entre l'épidémie d'Ebola et la pandémie de Covid-19. Mais la similarité dans la gestion des 2 crises ne s'arrête pas là, la recherche urgente d'un traitement dans le cas de l'épidémie d'Ebola a forcé les autorités internationales à coordonner des études de grande ampleur tout en collaborant de façon étroite avec le secteur privé de l'industrie du médicament. Jamais jusqu'ici une situation n'avait engendré une telle solidarité entre les gouvernements et les systèmes de santé mondiaux. Déjà, d'éminents médecins du monde entier préconisaient la mise en place d'un système de recherche globalisé pouvant être déployé en cas de nouvelle épidémie mondiale. Déjà, d'éminents scientifiques préconisaient la création d'instances internationales et mondiales face au risque de développement d'une future pandémie. La gestion particulièrement efficace de la crise Ebola en termes de flexibilité appliquée sur la réglementation des essais cliniques et l'obtention d'un vaccin efficace aurait dû pousser les dirigeants nationaux à envisager la mise en place d'un système de gestion de crise intégrant la facilitation du déploiement des essais cliniques. Pourtant la méthodologie n'a pas évolué sur le plan de la réglementation et des pratiques.

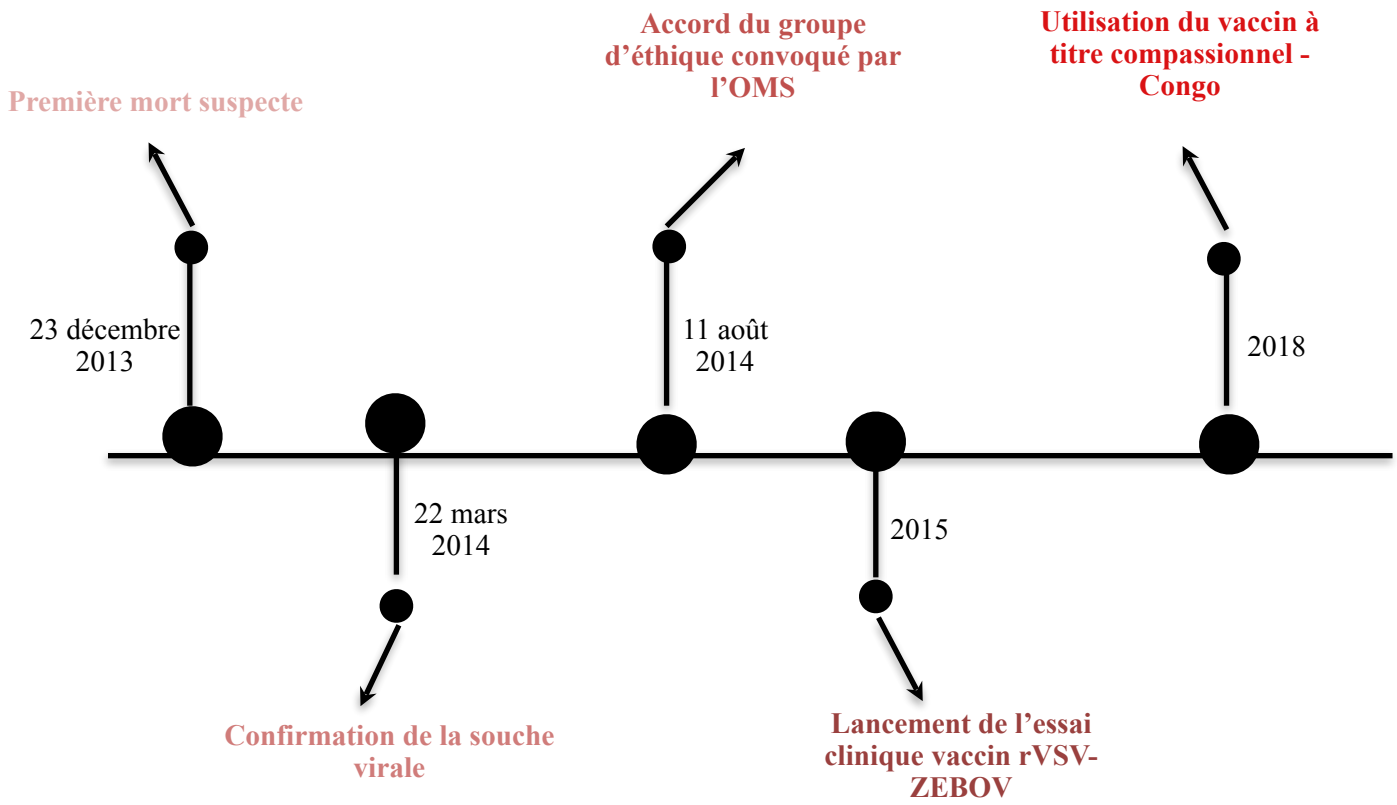


Figure 8 - Frise chronologique récapitulative ; épidémie d'Ebola (2014, Guinée).[75]

[75] Source de l'auteur

2.3.2 – **Le cas Coronavirus Disease 2019 ou Covid-19**

2.3.2.1 – Données virologiques et pathologiques

Le coronavirus a été découvert en 1930[76] aux Etats-Unis au cours d'une épidémie ayant touché des milliers de volailles. C'est seulement 10 ans plus tard que la pathologie fut décrite avec comme signe clinique principal une détresse respiratoire aigüe à l'origine de nombreux décès chez les volatils. Cette symptomatologie chez l'animal aboutira au premier nom donné à ce virus : Infectious Bronchitis Virus ou IBV en anglais. Six ans plus tard, un second coronavirus est isolé, il est cette fois-ci à l'origine de la gastroentérite du porc, il sera nommé Transmissible GastroEnteritis ou TGE.

Ce n'est qu'en 1965 que la première souche infectant l'Homme est découverte, il s'agit de la souche B814. Plus tard, différentes souches sont isolées telles que la souche 229E en 1966 ou encore la souche OC3 à l'origine de rhumes humains en 1967.

L'année suivante, l'observation électronique permettant la mise en évidence de la morphologie en couronne du virus engendre la première utilisation du terme Coronavirus dans la revue Nature. Finalement, c'est en 1975 que l'International Committee of Taxonomy of Viruses crée une nouvelle famille de virus : les Coronavirinae ainsi qu'un nouveau groupe : les Coronaviridae.

Les coronaviridae sont constitués d'un génome à ARN (Acide RiboNucléique) faisant entre 27 et 33 kb en fonction de la souche concernée.

Différentes protéines virales sont communes entre les différentes souches, nous retrouvons notamment :

- Les protéines S ou Spike : il s'agit d'une couronne de protéines présente à la surface du virus. Cette protéine est le site de liaison spécifique à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, elle permet ainsi l'entrée dans la cellule hôte et donc l'infection de celle-ci.

---

[76] Gozlan, Marc. « Il était une fois le Coronavirus », 27 mars 2020. https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/03/27/il-etait-une-fois-les-coronavirus%E2%80%A8/. (Consulté le 14.11.2020)

- La protéine E ou protéine d'enveloppe
- La protéine M ou protéine de membrane
- La protéine N ou protéine de nucléocapside.

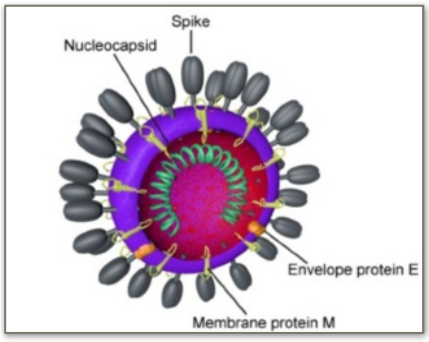


Figure 9 - Schématisation de la souche virale SRAS-CoV2[77]

La taille du virion permettant le passage du virus de cellule en cellule est de 120 à 160nm. Plus spécifiquement, le SARS-CoV-2 à l'origine de la pandémie de 2020 présente une forme elliptique pour une taille de 60 à 22nm.

N. B. : Le virus à l'origine de la pandémie de 2020 a été nommé par le Comité International de taxonomie des virus. SARS pour Syndrome Respiratoire Aigu Supérieur en référence aux symptômes développés, CoV pour Coronavirus et 2 car il est le second virus de cette famille à entraîner une pathologie chez l'humain.[78]

Afin de mieux appréhender le potentiel pathogène et le haut risque de transmission associé à ces virus, il est essentiel d'étudier le cycle de réplication des coronavirus et tout particulièrement celui du SARS-CoV-2. [79]

---

[77] Source de l'auteur

[78] CORONAVIRUS : COVID-19, SARS-COV-2, 2019-NCOV… A QUOI RENVOIENT CES DIFFÉRENTS NOMS ? », 24 mars 2020. https://www.cnews.fr/monde/2020-03-24/coronavirus-covid-19-sars-cov-2-2019-ncov-quoi-renvoient-ces-differents-noms-927974. Consulté le 14.11.2020

[79] « Comment le coronavirus pénètre dans nos cellules et s'y réplique… Et comment le contrer », 5 mai 2020. https://www.industrie-techno.com/article/covid-19-les-mecanismes-viraux-du-sras-cov2-et-les-medicaments-qui-s-y-attaquent.59681. Consulté le 10.07.2020

Dans un premier temps, afin de pouvoir devenir réellement infectieux, le virus doit subir une étape d'activation : le « Priming ».

Cette étape de priming est permise par une protéase humaine nommée Furine. La furine va permettre le clivage des protéines de surface Spike afin de les rendre fonctionnelles. Une fois clivées, ces protéines vont pouvoir aller s'attacher à la surface des cellules hôtes grâce au récepteur ACE2 présent à la surface de celles-ci. Le récepteur ACE2 est connu depuis de nombreuses années, il s'agit du récepteur à l'angiotensine 2, peptide impliqué dans la régulation de la tension artérielle.

Il est important de bien appréhender cette première étape de fixation entre les protéines virales Spike et le récepteur présent à la surface des cellules hôtes puisqu'elle va conditionner les différents effets physiopathologiques du SARS-CoV-2. En effet, le récepteur ACE2 est présent au niveau des cellules nasales, pulmonaires, digestives ainsi qu'au niveau des yeux, du coeur et du rein. Il est donc aisé de comprendre que les organes infectés peuvent être nombreux et que les tableaux cliniques associés le sont tout autant. Il est également important de noter que de récentes études ont mis en évidence une surexpression du récepteur ACE2 au niveau nasal ; il s'agit donc d'une voie de contamination intersujet importante ayant motivé la mise en place des mesures barrières telles que le port du masque ou la distanciation sociale par exemple.

Une fois cette première étape terminée et la fixation entre la protéine Spike et le récepteur ACE2 réalisée, un nouveau clivage a lieu au niveau des protéines S grâce à une seconde protéase nommée TMPRSS2. Ce clivage permet la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Cette étape est appelée endocytose et permet l'entrée effective du virus dans la cellule.

L'entrée du virus au sein de la cellule permet la libération de l'ARN de celui-ci. L'ARN polymérase du virus va alors assurer la synthèse de l'ARN messager et de différentes copies de l'ARN génomique permettant la fabrication de nouvelles particules virales. Il est essentiel de mettre en évidence le fait que les coronavirus sont parmi les seuls virus à disposer d'un mécanisme de correction des erreurs.

En effet, une stratégie thérapeutique extrêmement répandue dans la lutte virale consiste

à utiliser des perturbateurs de la synthèse ARN. Ces perturbateurs vont agir en venant modifier les nucléotides qui composent l'ARN ce qui aboutit au blocage de la réplication virale. Ici, grâce à la présence d'un mécanisme de correction des erreurs, cette stratégie thérapeutique est impossible. Une fois l'ARN messager produit, le coronavirus va utiliser les mécanismes de la cellule hôte pour se reproduire et synthétiser les polyprotéines virales. Ces polyprotéines sont ensuite clivées pour permettre la formation de particules virales fonctionnelles à l'origine de nouveaux virus pouvant à leur tour infecter de nouvelles cellules.

Finalement, un dernier élément essentiel doit être mis en lumière : au cours de l'infection d'une cellule par le virus, une molécule appelée interféron est libérée par l'organisme humain. Cet interféron induit une surexpression des récepteurs ACE2, ce qui favorise à son tour la pénétration du virus dans une nouvelle cellule et donc la libération d'interféron…

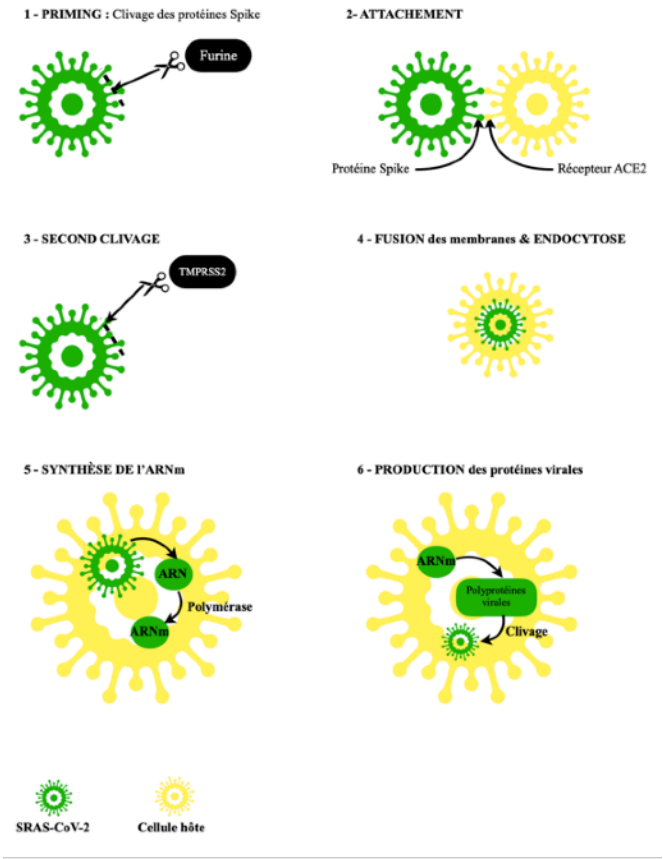


Figure 10 - Cycle viral du SARS-Cov2[80]

[80] Source de l'auteur

2.3.2.2 – Précédentes épidémies

La première épidémie importante enregistrée remonte à 2003.[81]

L'agent nommé SARS-CoV pour Syndrome Respiratoire Aigu Sévère a causé plus de 8000 cas dont près de 5500 en Chine. Parmi ces cas, 775 décès ont été enregistrés dont près de la moitié en Chine[82] . La transmission à l'homme s'est faite par l'intermédiaire de consommation de viande de civette palmiste masquée, bien de consommation vendu sur les marchés et consommé au sud de la Chine notamment. Une fois le premier humain infecté, la transmission interhumaine ainsi que la transmission indirecte ont permis la dissémination du virus chez l'Homme.

La période d'incubation associée au SARS-CoV s'étendait entre 2 et 7 jours avec un taux de reproduction supérieur à 2.

Le taux de reproduction caractérise la contagiosité associée à un virus, il est également appelé R0 et indique le nombre de personnes infectées par une seule personne initiale dans une population ne disposant d'aucune immunité associée à la souche concernée. Le taux de reproduction dépend de 3 facteurs principaux : la durée de contagiosité après infection, la probabilité d'une infection après un contact entre une personne infectée et une personne non immunisée et la fréquence des contacts humains.

Le début de la période de contagiosité débutait 3 à 4 jours après l'apparition des signes cliniques. 2 signes cliniques étaient majoritairement retrouvés chez les sujets infectés : de la fièvre dans 99% des cas ainsi que des diarrhées dans 20% des cas.

Le taux de létalité variait d'une catégorie de population à l'autre avec comme facteur différenciant l'âge de la personne infectée : le taux moyen était proche de 10% tandis que le taux de létalité chez les personnes de plus de 65 ans avoisinait les 50%.

---

[81] « Le SRAS-CoV, un coronavirus à l'origine d'une épidémie mondiale d'ampleur considérable », 20 mai 2019. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/le-sras-cov-un-coronavirus-a-l-origine-d-une-epidemie-mondiale-d-une-ampleur-considerable Consulté le 02.05.2020

[82] « Syndrome Respiratoire Aigu Sévère ». Consulté le 2 mai 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_respiratoire_aigu_s%C3%A9v%C3%A8re.

Pour lutter contre cette épidémie, seuls des traitements symptomatiques ont été mis en place.

Dès le début de l'épidémie, l'Institut Pasteur se mobilise afin de trouver un vaccin efficace contre cette nouvelle souche virale. Le vaccin le plus prometteur reposait alors sur une recombinaison du vaccin contre la rougeole utilisé *« comme un véhicule pour induire une réponse immunitaire contre d'autres agents pathogènes, ici le SARS-CoV-1*[83]. Ce vaccin a été breveté en 2003 mais il n'a pas pu faire l'objet d'essais cliniques car lorsqu'il a eu été fin prêt pour être utilisé, l'épidémie avait été éradiquée et il n'y avait donc plus de patient à qui l'inoculer.

Aparté : Bien que non appréhendés dans cette étude par faute de temps suffisant, aujourd'hui de nombreux vaccins pour lutter contre le SARS-CoV-2 sont en cours de développement dans de nombreux pays. Cette technique, basée sur l'utilisation de la plateforme de la rougeole, est en cours d'étude au sein de l'Institut Pasteur qui supervise le déploiement de la première phase de l'essai clinique. Dans le cas de l'obtention de résultats positifs, c'est le laboratoire MSD qui supervisera la suite de la conduite des études cliniques (phases 2 et 3).

Cette épidémie est aujourd'hui considérée comme totalement éradiquée. Cette éradication repose sur plusieurs facteurs clés : tout d'abord, seuls des contacts prolongés avec des personnes très malades conduisaient à une transmission d'un sujet à l'autre. De plus, des mesures de quarantaine ont été mises en place très tôt. Enfin, la notion de saisonnalité a joué un rôle important puisque l'épidémie a pris fin naturellement à l'arrivée du printemps.[84]

Une seconde épidémie à Coronavirus a été enregistrée en 2012. Moins meurtrière que l'épidémie de 2003, celle-ci était due à l'agent MERS-CoV pour Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient. Plus de 1200 cas ont été enregistrés et près de 500 décès.

---

[83] « SRAS ». Consulté le 18 novembre 2020. https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sras.

[84] Deluzarche, Céline. « SRAS, Ebola, Zika, H1N1… Comment se sont terminées les précédentes épidémies ? », 21 avril 2020. https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/epidemie-sras-ebola-zika-h1n1-sont-terminees-precedentes-epidemies-80626/. (Consulté le 14.11.2020)

Le réservoir de cette pathologie est le dromadaire : la transmission à l'Homme s'est faite par contact direct avec un animal infecté ou par consommation de son lait cru. Par la suite, seule la transmission interhumaine a permis la dissémination du virus, aucun cas de transmission indirecte n'a pu être mis en évidence.

La période d'incubation était supérieure à celle de l'épidémie à SARS-CoV, elle est fixée à 5 à 15 jours. A l'inverse, le taux de reproduction est inférieur à l'épidémie précédente puisqu'il est ici inférieur à 1, ce qui explique notamment que le nombre de cas enregistré est également bien inférieur.[85] La symptomatologie est quasi identique puisque de la fièvre a été identifiée dans 98% des cas et des diarrhées dans 26% des cas. Le traitement était également symptomatique et aucun vaccin n'a pu être découvert.[86]

L'étude de ces 2 épidémies nous amène à présent au cœur de notre sujet, nous allons donc nous intéresser plus en détail à la pandémie mondiale de Covid-19 frappant le monde depuis janvier 2020.

N. B. : Au moment de la rédaction de cette thèse, l'épidémie est toujours d'actualité, tout comme les recherches associées. Les données reportées dans cette partie sont celles connues et accessibles en date du 1er novembre 2020, il est possible que celles-ci soient amenées à évoluer au cours des semaines à venir. Je prends donc le parti pris de ne présenter aucune donnée concernant le taux de reproduction, la période d'incubation ou encore le taux de mortalité du virus car ces données sont rapidement remises en question et très évolutives. Le temps permettra à la communauté scientifique d'avoir un regard objectif et réaliste sur la situation et les caractéristiques internes au SARS-CoV-2 mais il est encore trop tôt pour présenter de telles données.

---

[85] Morinet, Fréderic. « Le taux de reproduction R0 des virus : à propos du MERS-CoV ». Consulté le 20 juillet 2020. https://www.revuebiologiemedicale.fr/echos-de-presse/echos-de-presse-archives/144-le-taux-de-reproduction-r0-des-virus-a-propos-du-mers-cov.html.

[86] OMS. « Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) », 11 mars 2019. https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov). Consulté le 03.05.2020

2.3.2.3 – La pandémie de 2020

Le premier cas de Covid-19 a été détecté dans la ville de Wuhan, en Chine, le premier décembre 2019[87]. Ce virus, jusqu'alors inconnu du monde scientifique est tout d'abord nommé 2019n-CoV. Il serait apparu chez des travailleurs du marché de fruits de mer de Huanan dans lequel des animaux sauvages vivants sont fréquemment exposés et vendus. Dans un premier temps, le gouvernement chinois tente de gérer l'apparition de cette nouvelle entité en interne sans en alerter les organisations internationales mais le virus présente un taux de transmission élevé : il se répand donc très rapidement à l'intérieur du pays et aux régions frontalières.

Un mois plus tard, l'OMS est alertée de la présence de cette souche inconnue. Elle diffuse alors l'alerte mais face à l'opacité du gouvernement chinois et à l'impossibilité d'obtenir des informations fiables et représentatives de la situation, les pays mondiaux n'y prêtent guère attention. Malgré la mise en place de mesures sommaires telles que la prise de température des passagers voyageant par voie aérienne en provenance de Chine, l'épidémie ne peut être contrôlée et se diffuse rapidement en Asie. Le 13 janvier, le premier cas hors de Chine est détecté en Thaïlande. Quelques jours plus tard, c'est le Japon qui est touché puis la Corée du Sud.
Le 21 janvier 2020, un cas de Covid-19 est répertorié à Seattle aux Etats-Unis marquant la propagation du virus en dehors du continent asiatique. Trois jours plus tard, l'épidémie s'étend à l'Europe avec le diagnostic de 3 cas en France : 2 à Paris ainsi qu'un à Bordeaux. Les trois patients français avaient séjourné dans la région de Wuhan. Alors que le virus ne cesse de se transmettre au sein des populations, l'Allemagne fait savoir qu'elle a observé un cas de contamination interhumaine sur son sol le 28 janvier.[88]

---

[87] OMS. « Covid-19 : Chronologie de l'action de l'OMS », 27 avril 2020. https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19. *Consulté le 10.07.2020*

[88] « Chronologie de la pandémie de Covid-19 ». Consulté le 10 juillet 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Chronologie_de_la_pand%C3%A9mie_de_Covid-19.

Impossible à enrayer ou à maîtriser, le SARS-CoV-2 fait sa première victime hors d'Asie le 15 février. Un patient contaminé quelques jours auparavant et pris en charge par les services hospitaliers décède en France. Il s'agissait d'un octogénaire, touriste chinois, pris en charge à l'hôpital Bichat-Claude-Bernard à Paris.
Face à ces cas alarmants mais pour autant isolés, les populations locales ne prennent pas tout de suite conscience de la gravité de la situation ce qui favorise la propagation du virus à grande vitesse. En France, le basculement de la situation serait dû à un rassemblement évangélique ayant débuté le 17 février 2020 et qui s'est étendu sur plusieurs jours. Ainsi, 2500 personnes se sont rassemblées et ont eu des contacts rapprochés, il s'agit du point de départ du grand foyer ayant touché le Haut-Rhin et les départements frontaliers. Sur le même modèle, un match de foot de Ligue des Champions en Italie entraînera une explosion du nombre de cas sur le territoire national mais également en Espagne car de nombreux supporters se sont rendus au match et ont transité dans des bus bondés avant de retourner dans leur pays.

Dans les semaines suivantes, le virus touche de plus en plus de pays, le nombre de cas diagnostiqués s'envole et le nombre de décès répertoriés s'accroît. Finalement, le 11 mars 2020, soit 3 mois après l'enregistrement du premier cas en Chine, l'OMS considère l'épidémie de Covid-19 comme étant une pandémie et déclare que l'Europe est désormais l'épicentre de la maladie.

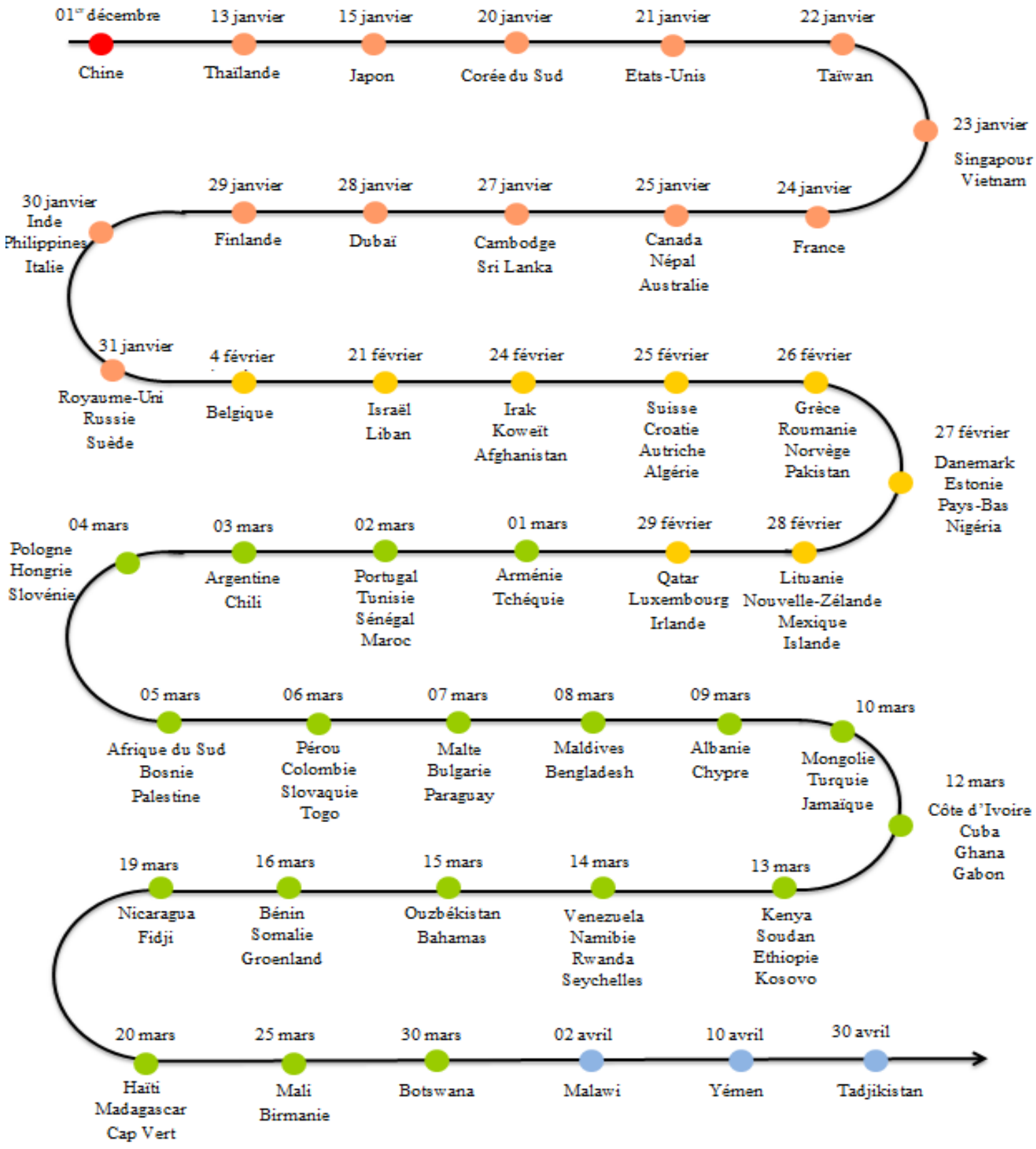


Figure 11 – Frise chronologique ; date du premier cas de SARS-CoV-2 déclaré pour chaque pays.[89]

[89] Source de l'auteur à partir des données de la source n°88

Les pays du monde entier sont depuis plusieurs semaines entrés en situation de gestion de crise. Des mesures restrictives telles que la fermeture des lieux publics ou le développement du télétravail sont tout d'abord mises en place. Insuffisantes pour enrayer la propagation du virus, elles sont suivies de mesures de confinement total sur le modèle de la Chine afin de limiter les contacts entre les populations.
Ces mesures inédites ont pour objectif de ralentir la courbe de propagation du virus et de limiter sa propagation car les services hospitaliers sont saturés, la capacité à réaliser les tests diagnostics est largement outrepassée dans la plupart des pays et les gouvernements se trouvent dépassés face à une situation qui n'a jusqu'alors jamais été rencontrée. Les pays européens réagissent avec rapidité via la mise en place de cellules de crise, la réquisition d'hôpitaux militaires, le déploiement de budgets alloués à la Recherche et au Développement dans l'espoir de trouver un traitement adéquat, l'achat massif de masques et de solution hydroalcoolique pour le personnel soignant dans un premier temps puis, dans un second temps, pour la protection de la population générale.

Parallèlement aux mesures détaillées ci-dessus, les instances nationales et internationales collaborent autour d'essais cliniques afin de faire face à l'urgence de la situation en tentant de trouver un traitement permettant de lutter contre le SARS-CoV-2. Ces recherches se sont divisées en 2 grands types :

- Tout d'abord, certaines entités médicales et scientifiques se sont focalisées sur la recherche d'un nouveau traitement en étudiant et en caractérisant la souche virale.
- Dans le même temps, d'autres entités ont concentré leur énergie sur les traitements préexistants. En effet, le développement d'un médicament prend des années, il s'agit d'une tâche extrêmement compliquée, et la situation ne leur en laissait guère le temps. Le recyclage de thérapeutiques utilisées dans d'autres indications semblait donc être une alternative plus qu'intéressante.

Différentes études ont alors été menées à l'échelle nationale mais également au niveau international grâce à une collaboration inédite.

2.3.2.4 – Essai clinique mondial : l'étude Solidarity

L'essai mondial Solidarity, qui réunit plus de 30 pays, a été initié par l'OMS[90]. Plus qu'un essai en tant que tel, il s'agit de Guidelines sous forme d'un protocole adaptatif permettant ainsi à chaque pays d'initier un protocole national ou collaboratif répondant à des objectifs communs.[91] D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, le développement de cet essai à la méthodologie et l'envergure inouïe devrait permettre de trouver un traitement à un rythme 80% plus rapide qu'habituellement.[92] Et pour cause, la démarche est beaucoup moins stricte qu'à l'accoutumée.

Alors que les essais cliniques sont habituellement soumis à une méthodologie pointue ou chaque variable se doit d'être étudiée afin de garantir l'obtention de résultats fiables, dans le cas du protocole Solidarity, c'est l'intégralité même de la méthodologie qui est balayée : lorsqu'un patient est symptomatique, il lui est proposé d'intégrer cet essai. La randomisation n'a alors pas lieu directement : ce n'est pas le tirage au sort qui attribuera réellement le traitement au patient mais l'inverse. Le médecin renseigne via un questionnaire quels sont les traitements disponibles dans son établissement et c'est alors que le patient est attitré à un groupe. De la sorte, si l'hôpital ne dispose que d'une molécule intégrée dans l'essai, le patient ne pourra être attitré qu'à un seul et unique groupe. Ainsi, en facilitant les démarches et en permettant l'adaptabilité des méthodes, l'essai Solidarity permet de réduire grandement le temps nécessaire à l'enrôlement des patients et donc à l'obtention de résultats.

Les résultats de l'essai Solidarity ont été annoncés, maintes et maintes fois, mais il aura fallu attendre le 15 octobre 2020 pour qu'ils soient finalement publiés sur la plateforme MedxRiv.[93] La prépublicatioin des résultats de cet essai est présentée en annexe n°3.

---

[90] ozlan, Marc. « Il était une fois le Coronavirus », 27 mars 2020. https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/03/27/il-etait-une-fois-les-coronavirus%E2%80%A8/. Consulté le 14.11.2020

[91] OMS. « Essai clinique Solidarity de traitements contre la Covid-19 ». Consulté le 21 août 2020. https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments.

[92] OMS. « Essai Solidarity de l'OMS : comment un médecin espagnol participe à la course aux traitements contre la Covid-19 », 7 mai 2020. https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-solidarity-trial-how-a-spanish-doctor-joined-the-race-for-a-covid-19-treatment. Consulté le 21.08.2020

[93] WHO Solidarity trial consortium, Hongchao Pan, Richard Peto, Quarraisha Abdool Karim, Marissa Alejandria, Ana Maria Henao-Restrepo, César Hernández García, et al. « Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 –Interim WHO SOLIDARITY Trial Results ». Preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 15 octobre 2020. https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817 Consulté le 18.10.2020

A noter qu'il s'agit d'une prépublication : les résultats présentés n'ont pas été validés par les pairs et ils ne peuvent donc être utilisés pour guider la pratique clinique.

La publication officielle de ces résultats nous permet dans un premier temps de préciser quelque peu la méthodologie appliquée pour cet essai, les données présentées ci-dessous sont issues de cette publication.
L'essai est randomisé mais, de façon inédite, la randomisation est faîte « online ». Après avoir recueilli le consentement du patient, le médecin l'inscrit sur un site internet dédié et il obtient, en moins d'une minute, le groupe d'affiliation de son patient. De même, la déclaration des décès et des effets indésirables graves est réalisée directement sur une plateforme dédiée afin de ne pas surcharger les médecins davantage.

Les critères d'inclusion sont les suivants:

- *« Patients de plus de 18 ans hospitalisés*
- *Diagnostic de Covid-19 avéré*
- *Patient n'ayant reçu aucun traitement susceptible d'être étudié au cours de l'essai*
- *Pas de transfert dans un autre centre hospitalier prévu dans les 72h suivant l'inclusion*
- *Pas de contre-indication à l'un des traitements de l'étude »*

Aucun traitement placebo n'a été utilisé, les patients inclus dans le bras contrôle reçoivent le traitement de référence de l'hôpital dans lequel ils sont pris en charge.
Il s'agit d'un protocole adaptatif, permettant donc à tout moment la suppression des traitements jugés inefficaces ou, à l'inverse, l'inclusion de nouveaux traitements jugés prometteurs. Par exemple, l'Hydroxychloroquine et l'association Lopinavir/Ritonavir ont été stoppés respectivement le 18 juin et le 04 juillet, parallèlement l'Interferon a été retiré de la liste des molécules testées le 16 octobre.

Dans cette étude , 4 traitements connus ont été utilisés initialement :

- Le Remdesivir : antiviral utilisé dans les tests pour contrer le virus Ebola bien que ce traitement ne dispose actuellement pas d'AMM dans cette indication. Des données in vitro ont démontré que le Remdesivir peut bloquer la réplication des coronavirus, dont le Covid-19.

Il s'agit d'un dérivé monophosphate d'un analogue nucléosidique de l'adénine permettant potentiellement de bloquer le cycle viral[94] malgré les phénomènes de réparation évoqués précédemment. Il s'agit d'une prodrogue qui subit tout d'abord l'action d'une estérase puis d'une phosphoamidase pour prendre sa forme active ; cette forme doit encore subir une triphosphorylation avant de devenir un analogue de l'adénosine triphosphate.[95] L'intérêt de la molécule est basé sur des données d'activité in-vivo et in-vitro sur les coronavirus MERS-CoV et SARS-CoV ainsi que sur un essai documentant l'activité de ce traitement contre le SARS-CoV-2. Cette première étude visant à évaluer l'action du Remdesivir dans la prise en charge du COVID-19 a été réalisée en Chine, dans 10 centres hospitaliers de la région de Wuhan ; 158 patients ont alors reçu la molécule tandis que 79 se sont vus administrer un placebo.[96] Parallèlement, les données de sécurité proviennent des études réalisées contre le virus Ebola et seront progressivement renforcées par les données acquises au cours de l'étude Discovery.

- Le Lopinavir / Ritanovir : antiviral validé depuis plus de 20 ans dans le traitement du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) chez les adultes et les enfants de plus de 14 jours. Tout comme le Remdesivir, le Lopinavir/ Ritanovir vient bloquer le cycle de réplication virale.[97]

---

[94] Kern, Julie. « Remdesivir ». Consulté le 5 juin 2020. https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medicaments-remdesivir-18689/.

[95] « Remdesivir ». Consulté le 5 juin 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Remd%C3%A9sivir.

[96] « Remdesivir chez les patients adultes avec une forme grave de COVID-19 : étude randomisée, controlée, en double aveugle », 6 mai 2020. https://www.srlf.org/reactu/remdesivir-chez-les-patients-adultes-avec-une-forme-grave-de-covid-19-etude-randomisee-controlee-en-double-aveugle/ *Consulté le 05.06.2020*

[97] « Kaletra 200mg/50mg cp pellic ». Consulté le 5 juin 2020. https://www.vidal.fr/Medicament/kaletra-75079.htm. Consulté le 05.06.2020

Un premier essai a été réalisé en Chine, l'essai Discovery vient donc approfondir les premiers résultats obtenus. Si les données in-vivo se voulaient extrêmement prometteuses, l'essai clinique chinois n'a pas été à la hauteur des attentes initiales, car les patients ont été inclus trop tard et parceque la pathologie était déjà trop avancée pour pouvoir être contrée. Pourtant, les données in-vitro et in-vivo ainsi que les données cliniques chez l'Homme ont prouvé son efficacité contre le MERS-CoV et le SARS-CoV ; il était dont intéressant de réitérer l'étude afin d'obtenir des données consolidées.

- Lopinavir/Ritanovir + Interferon Beta : Cette combinaison cible les 2 phases de la maladie.

Tout d'abord la phase virologique pendant laquelle les antiviraux pourront avoir un effet, secondairement dans la phase immunopathologique où l'interféron beta pourra agir contre le processus inflammatoire surdéveloppé.

- L'Hydroxychloroquine : il s'agit d'un antipaludique également utilisé comme anti-inflammatoire et immunomodulateur dans certaines pathologies chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus.[98]

La molécule a été ajoutée au protocole de l'étude Discovery sur demande expresse de l'OMS et du gouvernement français à la suite de la polémique initiée par les recherches du professeur Raoult.

Les posologies utilisées sont résumées dans le tableau ci-dessous.

[98] « Hydroxychloroquine ». Consulté le 5 juin 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Hydroxychloroquine.

Tableau 3- Posologie des traitements testés dans le cadre de l'étude Solidarity

Molécule	Indication antérieure	Mode d'action	Posologie testée	Effets indésirables potentiels
Remdesivir	Ebola (absence d'AMM)	Dérivé mono phosphate de l'adénine : blocage du cycle viral	J0 : 200mg (dose de charge) puis 100mg/ jour de J1 à J9	Suspicion d'effets rénaux et hépatiques
Lopinavir / Ritonavir	Virus de l'Immunodéficience humaine	Avortement du cycle de réplication viral	Comprimés de 400/100mg 2fois/ jour pendant 14jours	Hématologiques et lymphatiques, endocriniens, métaboliques…
Lopinavir / Ritonavir + Interferon Beta	/	Blocage du cycle viral + Régulation de l'inflammation	Idem + interféron bêta 44microg en SC : jours 1, 3 et 6	Hématologiques et lymphatiques, endocriniens, métaboliques…
Hydroxy-chloroquine	Paludisme et pathologies chroniques (lupus par exemple)	Anti-inflammatoire et immun modulateur	H0 : 800mg (dose de charge). H6 : 800mg. H12 : 200mg puis 200mg 2fois/j pendant 10 jours	Cardiaques, oculaires, digestifs, cutanés

Chaque groupe de patient traité dispose de son propre groupe de patient témoin assurant ainsi une meilleure comparabilité des résultats.

Le critère de jugement principal choisi est la mortalité intrahospitalière, le suivi des patients cesse donc à leur sortie d'hospitalisation.

Parallèlement, les critères secondaires sont les suivants :

- Le début de la ventilation assistée
- La durée d'hospitalisation

De façon inédite également, la taille de l'échantillon n'est pas spécifiée. Le déploiement de cet essai cessera lorsque les résultats seront basés sur un nombre suffisant de patients. Le nombre de patients inclus dépend essentiellement de l'évolution de la pandémie mondiale et il n'était donc pas possible de prévoir combien de patients pourraient être inclus au moment de la rédaction du protocole.

Les résultats sont exprimés de façon stratifiée et c'est un élément qu'il est nécessaire de mettre en lumière pour la suite de cette étude. 2 strates ont donc été construites :

- La première strate considère les patients atteints de COVID-19 sous sa forme modérée
- La seconde strate réunit les patients atteints de COVID-19 sous sa forme sévère : ce sont donc les patients ventilés. Le type de ventilation appliquée n'est pas pris en compte ici.

De plus, 3 autres strates ont été construites autour de l'âge des patients puisqu'il s'agit d'un facteur pronostic important.

Les résultats présentés ci-après sont issus de la prépublication diffusée sur Medxriv.[99]
Entre le 22 mars, date de déploiement de l'essai, et le 04 octobre, date de fin, 11 330 patients ont pu être enrôlés dans plus de 400 hôpitaux situés dans 30 pays. Soixante-quatre patients ont été exclus a posteriori car leur consentement n'avait pu être récupéré en bonne et due forme, les résultats exprimés portent donc sur 11 266 patients :

- 2750 patients ont reçu le Remdesivir
- 2063 patients ont reçu l'Interferon Beta
- 1411 patients ont reçu l'association Lopinavir / Ritanovir
- 954 patients ont reçu de l'Hydroxychloroquine
- 4088 patients ont reçu les traitements usuels, ils servent donc de groupe contrôle

Les caractéristiques d'âge, de sexe, de pathologies annexes… sont présentées en annexe n°3 au sein de la prépublication officielle.

[99] WHO Solidarity trial consortium, Hongchao Pan, Richard Peto, Quarraisha Abdool Karim, Marissa Alejandria, Ana Maria Henao-Restrepo, César Hernández García, et al. « Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 –Interim WHO SOLIDARITY Trial Results ». Preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 15 octobre 2020. https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817. Consulté le 18.10.2020

1253 décès ont été enregistrés au cours de l'étude, ce qui se traduit par un taux de mortalité de 11,8%. Cette mortalité varie de façon importante en fonction de l'âge des participants :

- Taux de mortalité enregistré chez les plus de 70 ans = 20%
- Taux de mortalité enregistré chez les moins de 50 ans = 6%

Le taux de mortalité semble également être fortement corrélé au statut modéré ou grave de la pathologie, et donc à la ventilation associée :

- Taux de mortalité chez les patients ventilés = 39%
- Taux de mortalité chez les patients non ventilés = 10%

Finalement, aucun médicament n'a eu d'effet sur la mortalité, qu'elle soit globale ou stratifiée en fonction de l'âge et de l'état clinique au début de l'essai.[100] De même, aucune variation statistiquement significative n'a pu être mise en lumière pour les 2 critères secondaires.

Tableau 4 - Résultats de l'étude Solidarity, tous groupes confondus[101]

	Mortalité dans le groupe traitement	Mortalité dans le groupe contrôle
Remdesivir	12,5%	12,7%
Hydroxychloroquine	10,2%	8,9%
Lopinavir	9,7%	10,3%
Interféron	12,9%	11%

Dans la discussion de l'article publié dans MedxRiv, les résultats obtenus sont consolidés par ceux obtenus dans d'autres études. A ce jour aucun résultat spécifique à l'étude Discovery n'a été publié.

---

[100] igure 2 ete 3 WHO Solidarity trial consortium, Hongchao Pan, Richard Peto, Quarraisha Abdool Karim, Marissa Alejandria, Ana Maria Henao-Restrepo, César Hernández García, et al. « Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 –Interim WHO SOLIDARITY Trial Results ». Preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 15 octobre 2020. https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817. Consulté le 18.10.2020

[101] « RCT SOLIDARITY TRIAL: les résultats de l'essai clinique sur la COVID-19 », 16 octobre 2020. https://quoidansmonassiette.fr/rct-solidarity-trial-resultats-covid-19-oms-essai-clinique-mortalite/. *Consulté le 19.10.2020)*

Notons également que l'étude Solidarity ne prend pas définitivement fin ; il s'agit en effet d'un protocole adaptatif ; d'autres molécules sont aujourd'hui étudiées afin de pouvoir être intégrées à cet essai prochainement.

2.3.2.5 – Essai clinique européen : l'étude Discovery

L'étude Discovery est une étude d'envergure européenne lancée le 21 mars 2020[102] qui devait réunir 7 pays[103] touchés par la pandémie de Covid-19 : la France, la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Espagne permettant ainsi l'enrôlement de plus de 3 milliers de patients au total.

Comme expliqué précédemment, cette étude s'inscrit au sein du protocole Solidarity.

Les études menées en France sont financées par le Ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) ainsi que par le Ministère de la Santé et des Solidarités (MSS). Le pilotage de l'étude est réalisé par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) dans le cadre du programme européen REACTing. La dirigeante française de cet essai est le Pr. Florence Ader, infectiologue basée à l'hôpital de la Croix Rousse à Lyon.[104]

Ce programme est totalement inédit dans l'histoire des essais cliniques puisqu'il s'agit de la première opportunité de tester des molécules existantes au moment même de la pandémie afin d'avoir des informations immédiates concernant l'efficacité des thérapeutiques. Il s'agit également d'une prouesse en matière de réactivité et d'organisation pluriorganisationnelles puisque la rédaction des protocoles a débuté le 01er mars 2020 et les premiers patients ont pu être enrôlés dès le 22 mars soit trois semaines plus tard.

---

[102] « Covid-19 : Essai Discovery », 7 juillet 2020. https://www.chu-lyon.fr/fr/covid-19-essai-discovery. Consulté le 21.08.2020

[103] « Discovery, Essai clinique ». Consulté le 27 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Discovery_(essai_clinique).

[104] Laffont, Sandra. « Covid-19 : A Lyon, la professeure Ader dirige un essai clinique crucial… et loin du buzz », 29 mars 2020. https://www.latribune.fr/economie/international/covid-19-a-lyon-la-professeure-ader-dirige-un-essai-clinique-crucial-et-loin-du-buzz-843707.html. Consulté le 06.04.2020

Le 07 avril, 540 patients ont été inclus[26] dans 25 centres français. Le 20 avril c'est 620 patients qui ont eu l'occasion de rejoindre le programme, sur un objectif de 800 patients finaux en France.[105] Les résultats sont également obtenus de façon très rapide puisque la sécurité et l'efficacité du traitement administré sont évaluées 15 jours après l'inclusion du patient au sein de l'étude.

L'essai Discovery est une étude multicentrique puisqu'elle regroupe différents centres à l'échelle européenne. Cette étude est également adaptative car en fonction des résultats préliminaires obtenus au cours de l'essai le protocole va pouvoir être modifié.[106] Les résultats intermédiaires sont contrôlés par un comité de surveillance des données : si à un stade quelconque de l'étude des preuves mettent en évidence qu'un bras est nettement inférieur, il sera décidé au niveau central que ce bras sera interrompu. A l'inverse, si des preuves tangibles émergent quant à l'efficacité potentielle d'un nouveau traitement, celui-ci sera ajouté au protocole d'essai. Il s'agit là aussi d'une avancée majeure dans l'histoire des essais cliniques puisque de façon conventionnelle les protocoles sont fixés sans possibilité d'adapter de façon si aisée les molécules et les posologies utilisées.

Afin de faire valoir des preuves cliniques suffisantes l'essai est logiquement randomisé. Cependant, aucun double aveugle n'est appliqué face à l'urgence de la situation afin de permettre une prise en charge à la fois optimisée et facilement analysable. Les traitements étant bien entendu administrés au patient il s'agit d'une étude interventionnelle de type 1 bénéficiant d'un passage direct en phase 3 afin de ne pas perdre un temps précieux lors d'études animales ou sur de petits groupes de patients. Pour pouvoir être inclus dans cet essai les patients doivent être porteurs du SARS-CoV-2, souche responsable de l'infection au Covid-19.

---

[105] « Covid-19 : Démarrage de l'essai clinique Discovery », 24 mars 2020. https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/covid-19-demarrage-essai-clinique-discovery. Consulté le 27.04.2020

[106] Aget, Alexandre. « L'OMS et l'Europe lancent des mega études sur les traitements les plus prometteurs contre le coronavirus », 24 mars 2020. https://up-magazine.info/le-vivant/sciences/40165-loms-et-leurope-lancent-des-mega-etudes-sur-les-traitements-les-plus-prometteurs-contre-le-coronavirus/. Consulté le 27.04.2020

L'affectation des patients est une affectation parallèle dans chacun des bras de l'étude avec une randomisation 1:1:1:1:1 dans chacun des bras, les patients recevant donc l'un des quatre traitements ou bien la norme de soins seule, ce bras étant appelé bras placebo. Dans le cas du retrait d'une des molécules de l'essai ou de son remplacement par un autre traitement, la randomisation se poursuivra avec probabilité égale d'affectation à chacun des bras restants, il s'agit donc d'une technique « play the winner ».

Tableau 5 – Récapitulatif des différents traitements testés dans le protocole Discovery[107]

Molécule	Posologie testée
Remdesivir	J1 : 200mg (dose de charge) puis 100mg/ jour pendant 10 jours
Lopinavir / Ritonavir	Comprimés de 400/100mg 2fois/jour pendant 14jours
Lopinavir / Ritonavir + Interferon Beta	Idem + interféron bêta 44microg en SC : jours 1, 3 et 6
Hydroxy-chloroquine	J1 : 400mg 2 fois/jour (dose de charge) puis 400mg 1fois/j pendant 9 jours

[107] Source de l'auteur

Concernant le recrutement des patients, divers critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis[108] afin d'assurer la sécurité des participants et l'analyse critique des résultats, ils sont présentés dans l'article en annexe n°4.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité des différentes thérapies expérimentales par rapport au bras témoin chez les patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2.

Le critère d'évaluation principal des évaluations est le statut clinique du sujet, évalué sur une échelle ordinale à 7 points : [109]

1. *« Pas hospitalisé, aucune limitation sur les activités*
2. *Non hospitalisé, limitation des activités;*
3. *Hospitalisé, ne nécessitant pas d'oxygène supplémentaire;*
4. *Hospitalisé, nécessitant de l'oxygène supplémentaire;*
5. *Hospitalisé, sur une ventilation non invasive ou des appareils à oxygène à haut débit;*
6. *Hospitalisé, sous ventilation mécanique invasive ou ECMO;*
7. *Mort »*

Au jour 15, les objectifs secondaires de l'étude sont d'évaluer : (la liste exhaustive est présentée dans l'article en Annexe n°4)

- *« L'efficacité clinique de différentes thérapies expérimentales au cours de 28 jours de suivi par rapport au bras témoin, selon la gravité clinique : évaluation sur une échelle ordinale à 7 points, score national d'alerte précoce, oxygénation*

---

[108] « L'essai clinique Discovery contre le Covid-19 a démarré dimanche 22 mars 2020 à Lyon », 30 mars 2020. https://idexlyon.universite-lyon.fr/les-actualites/l-essai-clinique-discovery-contre-la-covid-19-a-demarre-dimanche-22-mars-2020-a-lyon-158999.kjsp#:~:text=Le%20projet-,L'essai%20clinique%20%C2%AB%20Discovery%20%C2%BB%20contre%20la%20COVID%2D19,22%20mars%202020%20%C3%A0%20Lyon&text=%C2%AB%20Discovery%20%C2%BB%2C%20un%20essai%20clinique,inclure%20800%20patients%20en%20France. Consulté le 27.04.2020

[109] « « Essai de traitements du COVID-19 chez les adultes hospitalisés (DisCoVeRy) », 20 mars 2020. file:///Users/leavarenne/Zotero/storage/2IC3W6AY/Trial%20of%20Treatments%20for%20COVID-19%20in%20Hospitalized%20Adults%20-%20Full%20Text%20View%20-%20ClinicalTrials.gov.htm. *Consulté le 12.09.2020*

- *La sécurité des différentes thérapies expérimentales à 28 jours de suivi par rapport au bras de contrôle : évaluation de l'incidence cumulative des évènements indésirables graves, des évènements indésirables de grade 3 et 4, l'arrêt ou la suspension temporaire des antiviraux pour une raison quelconque*

- *Le changement dans le nombre de globules blancs dans le sang, de l'hémoglobine, des plaquettes, de la créatinine, des électrolytes sanguins, le temps de prothrombine, l'INR, le glucose, la bilirubine totale, l'ALT et l'AST »*

L'étude Discovery devrait prendre fin en mars 2023.

MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE DISCOVERY

Caractéristiques de l'étude : multicentrique, adaptative, randomisée à 5 bras, ouverte, interventionnelle, de phase 3.

Critère de jugement principal : statut clinique du sujet sur une échelle ordinale à 7 points.

Objectifs principaux : évaluation de l'efficacité et de l'innocuité des molécules administrées.

Parallèlement à cette étude internationale, le 22 mai 2020, le célèbre journal « The Lancet » publie un article qui va faire grand bruit.[110] L'étude est une méta-analyse qui regroupe plus de 96 000 patients pris en charge dans 671 hôpitaux sur 6 continents. Les données récoltées entre décembre 2019 et avril 2020 permettent d'obtenir des analyses robustes et objectives. L'essai s'intéresse à l'effet de l'hydroxychloroquine ou de la

[110] « Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis », 22 mai 2020. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext. Consulté le 14.10.2020

chloroquine associée à un traitement par macrolides ou non, les patients sont donc répartis dans 4 bras d'étude différents. Pour être éligibles à l'inclusion dans l'essai, les patients doivent avoir débuté leur traitement moins de 48 heures après le diagnostic, ne pas être sous ventilation artificielle au moment du début de la prise en charge thérapeutique et ne pas recevoir de traitement par Remdesivir.

Les critères principaux de cette étude sont d'une part la mortalité intrahospitalière et d'autre part l'absence d'arythmie ventriculaire nouvelle (effet indésirable connu des traitements à base de chloroquine ou d'hydroxychloroquine).
Nous n'étudierons pas ici les différents critères méthodologiques appliqués à cette étude car il s'agit simplement d'une méta-analyse : un regroupement de données permettant l'obtention de résultats à grande échelle.

Il est intéressant de mettre en lumière les résultats obtenus :

- Aucun bénéfice n'a pu être attitré au traitement par chloroquine ou hydroxychloroquine en association ou non avec un macrolide. Un excès de mortalité a pu être observé dans les bras de patients traités.
- L'étude a permis la mise en évidence d'une augmentation des cas d'arythmie ventriculaire dans les groupes de patients ayant reçu un traitement additionnel, en comparaison avec le bras placebo

La publication de tels résultats dans une revue aussi prestigieuse que « The Lancet » aboutira, le 27 mai 2020[111] au retrait de l'Hydroxychloroquine du protocole de l'étude Discovery. En effet, le Haut Conseil de Santé Publique ainsi que l'ANSM s'opposent désormais à l'utilisation de ce traitement dans la prise en charge des patients infectés par le SARS-CoV-2 : si les patients actuellement pris en charge par ces molécules doivent continuer leur traitement, plus aucun ne sera initié[112].

---

[111] « Coronavirus : vers le retour dans l'étude Discovery de patients traités à l'Hydroxychloroquine », 4 juin 2020. https://www.leparisien.fr/societe/coronavirus-l-etude-europeenne-discovery-envisage-de-reetudier-l-hydroxychloroquine-04-06-2020-8329827.php. Consulté le 14.10.2020

[112] Discovery/Hydocovid : les essais cliniques d'hydroxychloroquine suspendus dans les Hauts-de-France », 12 juin 2020. https://france3-regions.francetvinfo.fr/hauts-de-france/nord-0/discoveryhycovid-essais-cliniques-hydroxychloroquine-suspendus-hauts-france-1834378.html. Consulté le 14.10.2020

Nous prenons ici toute la mesure du terme « essai adaptatif » et de la technique Play-the-Winner : il aura fallu moins de 48h aux autorités françaises pour modifier la méthodologie d'un essai européen qu'elle dirige afin de garantir la sécurité des patients inclus.

Pourtant, face aux vives critiques contestant la publication, The Lancet diffuse dans un premier temps un rectificatif puis, le 04 juin, un retrait total et complet de l'article.[113]
Il n'est pas question d'entrer ici dans la polémique, il est cependant important de savoir que les données ayant permis la réalisation d'une analyse de si grande ampleur ont été récoltées par une société américaine, Surgisphère. A la suite des premiers retours négatifs, les co-auteurs de la publication ont alors décidé de réaliser un audit des données patients utilisées. La société américaine a alors refusé de fournir l'intégralité des informations nécessaires aux analyses approfondies, forçant ainsi 3 des 4 auteurs à reconnaître qu'ils *« ne peuvent plus garantir la véracité des sources de données primaires. »*
Face aux doutes sur l'intégrité des données fournies par la société Surgisphère, l'INSERM (qui, rappelons-le, chapeaute l'essai Discovery en France) d'une part et le DSMB d'autre part se sont réunis et ont conclu à la réintégration de l'Hydroxychloroquine au sein du protocole de l'essai Discovery.[114] Il faudra alors attente le feu vert des autorités nationales pour que la molécule puisse être de nouveau délivrée aux patients, mais il ne viendra jamais. La polémique prendra fin le 04 juillet, lorsque l'OMS suivie par les différentes instances réglementaires nationales, se positionne contre le traitement curatif par Hydroxychloroquine jugeant que les résultats obtenus ne permettent pas de conclure à une efficacité supérieure du traitement en comparaison au traitement administré dans le bras contrôle.[115]

---

[113] Morin, Hervé. « The Lancet » annonce le retrait de son étude sur l'hydroxychloroquine. », 5 juin 2020. https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/06/04/hydroxychloroquine-trois-auteurs-de-l-etude-du-lancet-se-retractent_6041803_1650684.html. *Consulté le 14.10.2020*

[114] « Coronavirus : bientôt la réintroduction de la chloroquine dans l'étude européenne Discovery? », 4 juin 2020. https://www.lyonmag.com/article/108095/coronavirus-bientot-la-reintroduction-de-la-chloroquine-dans-l-etude-europeenne-discovery. Consulté le 14.10.2020

[115] 115. « L'OMS met un terme à l'étude de l'Hydroxychloroquine et du lopinavir/ritanovir comme traitements potentiels de la COVID-19 », 4 juillet 2020. https://www.who.int/fr/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19#:~:text=Ces%20r%C3%A9sultats%20provisoires%20montrent%20que,par%20comparaison%20aux%20soins%20standard. Consulté le 18.10.2020

De même, après étude des résultats préliminaires, l'OMS décide de stopper les essais visant à tester l'association Lopinavir/Ritanovir dans le traitement de la COVID-19. Ainsi, l'essai Discovery continuera alors avec seulement 2 bras de traitements étudiés.

2.3.2.6 – Essai clinique national : l'exemple de l'étude de l'Institut Hospitalier Universitaire (IHU) de Marseille

Parallèlement à ces études menées en coopération par différentes instances internationales, une étude a été menée par l'IHU Marseille sous l'égide du professeur Raoult.

Didier Raoult est né le 13 mars 1952 à Dakar au Sénégal ; il s'est illustré en France au travers d'une carrière d'infectiologue reconnue internationalement.[116] Outre les responsabilités qu'il exerce en tant que médecin au sein de l'IHU de Marseille, Didier Raoult est également directeur des thèses sur les maladies infectieuses à la faculté des sciences médicales et paramédicales de Marseille de 1988 à 2018, il a également été président de l'université de la Méditerranée Aix-Marseille de 1994 à 1999 et directeur de l'unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes entre Marseille et Dakar de 2008 à 2017.

Après l'épidémie de SARS de 2003, le Pr. Raoult effectue un rapport sur le bioterrorisme et les risques épidémiologiques, sur demande du gouvernement, et tire déjà la sonnette d'alarme sur l'absence de préparation du gouvernement français en cas de pandémie. Il préconise la mise en place d'une nouvelle politique de santé capable d'anticiper les risques épidémiologiques mais aussi l'équipement des hôpitaux d'infectiopôles et d'unités de fabrication de tests diagnostics.

Reconnu internationalement, le professeur Raoult est, selon la Highly Cited Researcher List de Clarivate Analytics, un des chercheurs français le plus cité dans la communauté scientifique en 2015. Il est également qualifié d'un des meilleurs infectiologues de la planète par le magasine Le Point. Finalement, en 2020, le site américain ExpertScape lui accorde la première place des médecins experts pour les maladies transmissibles.

Fort de son expertise et de sa reconnaissance mondiale, c'est tout naturellement que

[116] « Didier Raoult ». Consulté le 28 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Didier_Raoult.

Didier Raoult a su prendre une place prépondérante en s'impliquant dans la gestion de la crise et la recherche de thérapeutiques au cours de la pandémie de Covid-19.
Après une minimisation de la dangerosité du SARS-CoV-2[117/118] ayant fait débat au sein de la communauté scientifique, l'équipe du professeur Raoult est amenée à surveiller les 181 personnes rapatriées de Wuhan et confinées en quarantaine à Carry-le-Rouet au cours du mois de février. Le 11 mars 2020, Didier Raoult devient l'un des 11 experts choisis pour faire partie du conseil scientifique ; il annoncera refuser d'y participer 3 jours plus tard car il se positionne contre la politique de faible dépistage instaurée par les autorités françaises et se désolidarise du confinement en estimant que la mortalité associée au coronavirus est peu significative ; il blâme la surmédiatisation du virus.

Didier Raoult est également au cœur d'une polémique internationale ayant débuté le 25 février 2020 alors que l'épidémie commence à s'installer à l'échelle mondiale. Ce jour-là il annonce publiquement « la fin de la partie pour le coronavirus »[119] en estimant que l'Hydroxychloroquine est le médicament le moins onéreux et le plus simple pour traiter la Covid-19. Non sans fondement, cette prise de position est liée à 2 communications réalisées par la Chine déjà fortement touchée par le virus : le 15 janvier le pays annonce une grande efficacité de la molécule in-vitro, propos confirmés 1 mois plus tard grâce à des résultats préliminaires favorables sur une centaine de patients.
Cependant, le pays évoque également de nombreuses mises en garde associées telles que des échecs du traitement par Hydroxychloroquine pour de nombreux autres virus, l'absence de données cliniques et un risque d'effets indésirables et de surdosage associés importants. Finalement, le 06 mars, la Chine publie une étude venant grandement remettre en question les résultats préliminaires obtenus : il n'y aurait aucune supériorité de l'Hydroxychloroquine au septième jour de traitement en comparaison avec le traitement symptomatique habituel.

---

[117] Raoult, Didier. « Coronavirus en Chine : doit-on se sentir concerné ? », 23 janvier 2020. https://www.mediterranee-infection.com/coronavirus-en-chine-doit-on-se-sentir-concerne/. Consulté le 21.08.2020

[118] « Covid19 & Chloroquine : à propos d'une étude très fragile, et d'un dangereux emballement médiatique et politique », 22 mars 2020. http://curiologie.fr/2020/03/chloroquine/. Consulté le 20.08.2020

[119] « **Coronavirus : vers une sortie de crise ?** », youtube.com, Consulté le 30.02.2020

Pourtant, le 20 mars, l'équipe du professeur Raoult publie une vidéo sur le site de l'IHU Marseille dans laquelle ils annoncent les résultats positifs de l'étude menée. Cette vidéo se positionne comme un réel tsunami dans la gestion de la crise et des décisions prises en matière de thérapeutique car 24 heures plus tard, sur la base des résultats prometteurs de l'étude de l'IHU Marseille, le Ministre de la Santé et des Solidarités (Mr Olivier Veran) donne l'autorisation pour que d'autres équipes réalisent des essais plus vastes dans les plus brefs délais ; l'Hydroxychloroquine est donc intégrée au sein de l'étude Discovery le 22 mars. Les résultats préliminaires de l'étude sont publiés au sein de MedRxiv alors même qu'ils n'ont pas encore été validés par les pairs mais également au sein du très reconnu International Journal of Antimicrobial Agent.[120] Les données présentées dans la suite de cette étude sont issues de cette publication.

L'étude est coordonnée par l'IHU Marseille Méditerranée, les patients recrutés et pris en charge sont donc localisés au sein de l'IHU de Marseille. Parallèlement, les patients témoins ne recevant pas de traitement sont dispersés au sein des hôpitaux de Marseille, Nice, Avignon et Briançon.

Les critères d'inclusion de cette étude sont les suivants :

- *« patients de plus de 12 ans*
- *Confirmation du portage du SARS-CoV-2 par PCR dans un échantillon nasopharyngé à l'admission, quel que soit l'état clinique du patient*
- *Consentement éclairé, signé par le patient lui-même ou par son représentant légal (si patient mineur ou si incapacité physiologique) »*

Les critères d'exclusion sont cités ci-dessous :

- *« Allergie à l'hydroxychloroquine ou à la chloroquine*
- *Contre-indications au traitement : déficit en G6PD, allongement du QT, rétinopathie*
- *Patientes enceintes ou allaitantes »*

---

[120] Gautret, Philippe, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang, Line Meddeb, Morgane Mailhe, Barbara Doudier, et al. « Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial ». *International Journal of Antimicrobial Agents* 56, nº 1 (juillet 2020): 105949. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. *Consulté le 30.04.2020*

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les patients traités par Hydroxychloroquine et les patients témoins en ce qui concerne le sexe, l'état clinique et la durée des symptômes avant l'inclusion. Notons simplement que les patients traités par Hydroxychloroquine étaient plus âgés que les patients témoins (51,2 ans contre 37,3 ans). Les caractéristiques détaillées des patients ayant participé dans l'étude sont présentées en annexe n°5.

Les patients inclus dans l'étude sont divisés en 3 catégories distinctes :

- *« 16,7% des patients étaient asymptomatiques malgré la positivité au test diagnostic du Covid-19*
- *61,1% des patients étaient porteurs d'une infection des voies respiratoires supérieures (URTI)*
- *22,2% des patients étaient porteurs d'une infection des voies respiratoires inférieures (LRTI) »*

Le critère d'évaluation principale repose sur la clairance virologique au jour 6 après l'inclusion.

Différents critères secondaires ont également été fixés :

- La clairance virologique des heures supplémentaires pendant la période d'étude

La clairance se définit comme étant *« le volume de solution totalement épuré (à concentration constante) de cette substance par unité de temps »*[121]. Par exemple, une clairance virale de 10mL/mn signifie que chaque minute 10mL de plasma sont totalement épurés du virus en question.

- Le suivi clinique : température corporelle, fréquence respiratoire, long séjour à l'hôpital, décès
- La survenue d'effets secondaires

[121] « Clairance (biologie) ». Consulté le 6 octobre 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Clairance_(biologie).

La procédure de cet essai clinique commence au jour 0. Le jour 0 correspond à la première entrevue avec le patient et à la collecte initiale des données ; le traitement est alors mis en place. Les jours suivants le patient subit un examen clinique standardisé ainsi qu'un prélèvement nasopharyngé si son état le permet. L'étude prend fin le 14ème jour de traitement.

Les patients pris en charge à Marseille reçoivent le traitement de la façon suivante : le sulfate d'Hydroxychloroquine est administré par voie orale à raison de 200 mg 3 fois/ jour pendant 10 jours. Les patients qui refusent le traitement ou qui présentent des contre-indications à celui-ci servent alors de témoins ; il n'y a donc pas de randomisation. Parallèlement, les patients témoins localisés dans les 4 sites de l'étude reçoivent un traitement symptomatique ainsi que des antibiotiques afin d'éviter toute surinfection potentielle.

Concernant les détails plus techniques, afin de confirmer la présence du virus chez les patients, l'ARN du SARS-CoV-2 a été évalué par PCR-inverse en temps réel. Pour finir, pour tous les patients, 500 microlitres du liquide prélevés sur l'écouvillon nasopharyngé ont été inoculés dans des puits de microplaques. Après centrifugation, les plaques sont incubées à 37°C. Finalement, les plaques ont été observées quotidiennement afin de détecter tout effet cytopathogène. La détection présomptive du virus dans le surnageant a été confirmée par RT-PCR spécifique.

Quarante-deux patients ont initialement été recrutés. Sur ces 42 patients, 26 ont reçu de l'Hydroxychloroquine à l'IHU de Marseille, tandis que 16 patients ont servi de témoins. Sur les 26 patients ayant reçu de l'Hydroxychloroquine, 6 patients ont été catégorisés comme étant « perdus de vue » par l'équipe du professeur Raoult, nous y reviendrons.
Il est également indispensable de noter que parmi les patients traités à l'Hydroxychloroquine, 6 patients ont également reçu de l'Azithromycine à raison de 500mg en dose de charge le premier jour suivi d'un relais à 250mg par jour pendant 4 jours. Cette association avec l'Azithromycine avait pour objectif de prévenir la surinfection bactérienne.

Concernant les résultats à proprement parler, à J6 après l'inclusion, 70% des patients traités par Hydroxychloroquine étaient guéris virologiquement contre 12,5% dans le groupe témoin. La proportion de patients dont les résultats de PCR étaient négatifs dans les échantillons nasopharyngés diffère donc de façon statistiquement significative entre les 2 groupes. Il est également intéressant de mettre en lumière que ces résultats ne peuvent être interprétés si rapidement. En effet, 6 patients ont reçu une association d'Hydroxychloroquine et d'Azithromycine. Ainsi, la comparaison des résultats entre les 2 groupes de patients traités permet de mettre en évidence que :

- 57% des patients ont guéri virologiquement pour le groupe Hydroxychloroquine
- 100% des patients ont guéri virologiquement dans le groupe Hydroxychloroquine + Azithromycine

Les résultats détaillés aux différents jours des prélèvements sont présentés de façon graphique ci-dessous afin de faciliter la visualisation des données (données issues de l'article).

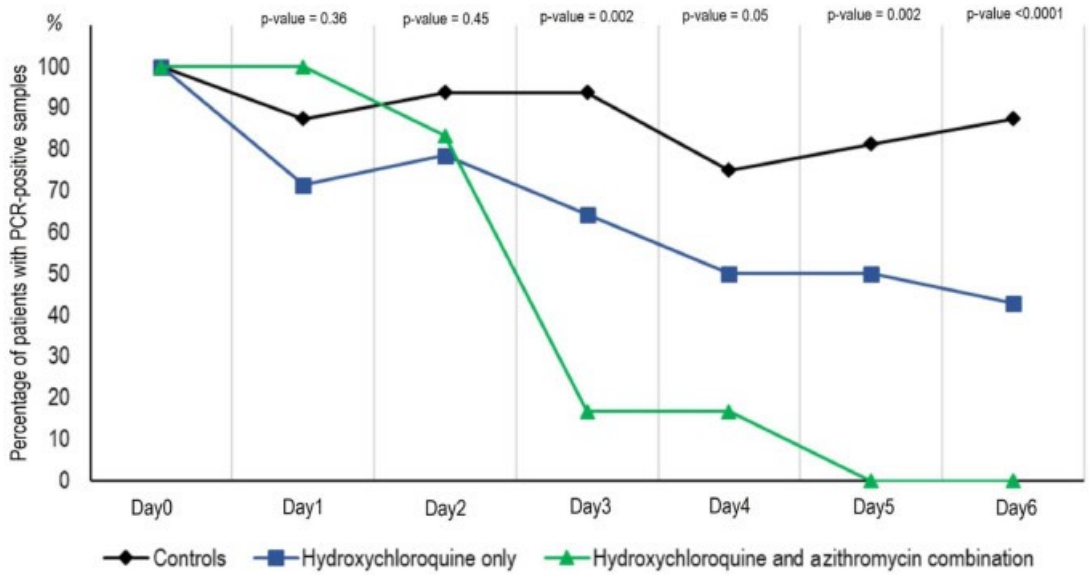


Figure 12 . Pourcentage de patients avec des échantillons nasopharyngés positifs pour la PCR, de l'inclusion au jour 6 après l'inclusion, chez les patients COVID-19 traités uniquement avec de l'hydroxychloroquine, chez les patients COVID-19 traités avec une combinaison d'hydroxychloroquine et d'azithomycine et chez les patients témoins COVID-19.

Comme dans toute publication scientifique, l'équipe du professeur Raoult se propose de discuter des résultats afin de mettre en lumière les différentes notions clés. En s'appuyant sur les résultats obtenus grâce à l'association Hydroxychloroquine-Azithromycine, les auteurs de l'étude suggèrent une synergie des 2 molécules venant renforcer leur efficacité tout en soulignant que le risque potentiel de prolongation de l'intervalle QT doit être pris en compte bien qu'il n'ait pas été scientifiquement prouvé.
Finalement, l'article insiste sur les résultats prometteurs obtenus et encourage les décisionnaires gouvernementaux à agir en conséquence pour lutter contre la propagation de l'épidémie. L'équipe d'infectiologie de l'IHU de Marseille *« recommande donc que les patients Covid-19 soient traités avec de l'Hydroxychloroquine et de l'Azithromycine »* selon le protocole détaillé précédemment.

METHODOLOGIE DE L'ÉTUDE DE DIDIER RAOULT

Caractéristiques de l'étude : Multicentrique, non randomisée à 2 voire 3 bras, ouverte, interventionnelle, de phase 2 compte tenu du faible nombre de patients inclus

Critère de jugement principal : clairance virologique au jour 6 après l'inclusion

Objectif principal : prouver la supériorité du traitement par Hydroxychloroquine en comparaison avec le traitement symptomatique usuel.

2.3.3 – **Analyse critique des méthodologies appliquées**

2.3.3.1 - Le cas Ebola

L'Homme est parfois confronté à des situations uniques nécessitant d'outre passer les obligations réglementaires afin de pouvoir porter secours à une population dans le besoin. Avec prudence, les autorités se dédouanent alors des prérogatives légales et doivent faire preuve d'instinct afin de pouvoir agir efficacement et rapidement.

Dans certains cas, les instances impliquées agissent avec brio. Tel est le cas dans l'épidémie d'Ebola. Face à cette épidémie meurtrière et en l'absence de traitement homologué disponible, les autorités compétentes ont œuvré main dans la main avec les industries du médicament afin de permettre la mise à disposition d'un vaccin ne disposant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché, le tout en un temps record. Cet usage compassionnel a permis l'accès au vaccin aux ressortissants du Congo, permettant de sauver de nombreuses vies, alors même que le vaccin était toujours en cours d'étude clinique et que l'intégralité des données nécessaires à son homologation n'avait pas encore été récoltée.

Nous pouvons mettre en exergue que le vaccin compassionnel mis en place à la suite de l'épidémie meurtrière ayant frappé l'Afrique en 2014 vient bousculer les principes établis en matière de méthodologie des essais cliniques. En effet, comme nous l'avons développé au début de cette seconde partie, un médicament tel qu'un vaccin doit normalement passer par toutes les phases de réalisation des essais cliniques avant de pouvoir obtenir l'aval des autorités compétentes. Ici, le vaccin administré à la population était encore en cours d'étude. Il s'agit bien d'une avancée majeure dans la gestion de cette épidémie et des essais cliniques associés afin de permettre une prise en charge précoce de la population et de lutter de façon optimale contre le virus.

Notons que la situation n'est en rien comparable avec celle rencontrée aujourd'hui. Le traitement, bien que non homologué, disposait déjà de données de sécurité issues d'études préalables. De plus, même s'il n'avait pas encore touché à sa fin, un essai

clinique en bonne et due forme était en cours de réalisation et permettait de disposer de données d'efficacité plus qu'encourageantes.
Notons également que la mortalité associée au virus était d'autant plus importante qu'elle concernait toutes les tranches de la population, sans exception et avec une très faible chance de survie.

2.3.3.2 - Le cas Covid-19

2.3.3.2.1 - L'étude mondiale Solidarity

L'étude Solidarity marque un réel tournant dans la méthodologie appliquée aux essais cliniques car elle vient en modifier toutes les règles applicables jusqu'alors.

La notion de randomisation, pour commencer, est appliquée mais elle est extrêmement facilitée afin de permettre aux hôpitaux d'oeuvrer avec les moyens à leur disposition et de permettre le recrutement d'un maximum de patients.
De façon identique, le renseignement des données patients ou encore le recueil des effets indésirables sont simplifiés afin qu'ils ne représentent pas une charge de travail trop importante pour les professionnels de santé et qu'ils ne soient donc pas une réticence à la participation à l'étude.

Parallèlement, les standards méthodologiques sont maintenus puisqu'il s'agit d'une étude comparative permettant l'obtention de résultats fiables et extrêmement robustes compte tenu de l'ampleur de l'échantillon de patients inclus.
Il est également essentiel de noter qu'il s'agit de la seule étude faisant appel à une notion clé : la notion de stratification. Et de double stratification qui plus est. En effet, les résultats seront analysés en fonction de caractéristiques spécifiques de la population : forme de la pathologie et âge des patients. Cette notion est extrêmement importante puisque, comme nous le savons aujourd'hui, l'issue liée à cette pathologie est extrêmement dépendante de ces facteurs, il est donc indispensable que l'expression des résultats en tienne compte afin qu'ils soient parfaitement objectifs.

2.3.3.2.2 - L'étude européenne Discovery

L'essai clinique Discovery devrait être un modèle européen en termes de méthodologie des essais cliniques en temps de crise.

La méthodologie appliquée respecte à la lettre les standards en matière de norme scientifique, à l'exception de l'absence de double aveugle. Le choix du traitement est réalisé via l'utilisation de la randomisation, les critères d'inclusion sont scrupuleusement respectés, le critère de jugement principal est explicitement défini avec utilisation d'une échelle d'évaluation objective et de bonne puissance vu le nombre de patients inclus. Il est actuellement impossible de juger la qualité de l'analyse des résultats étant donné que ceux-ci ne sont pas encore disponibles, mais de ce qui est accessible, tout laisse à penser que les résultats obtenus seront à la fois robustes et fiables si tant est que ces résultats soient un jour disponibles.

Car oui, tous les critères sont au vert pour permettre la réalisation d'une étude de qualité, même en période d'urgence sanitaire. Et s'il est vrai que la méthodologie a bénéficié d'une flexibilité en matière de délais de mise en place (suppression des phases précliniques et des phases cliniques 1 et 2, rédaction et acceptation du protocole en un temps record…) et d'adaptabilité du protocole (avec un protocole adaptatif en termes de choix des traitements), les obligations méthodologiques appliquées restent aujourd'hui un frein à l'implication de nombreux pays.

D'une part car la randomisation appliquée permet au patient de recevoir l'Hydroxychloroquine avec une chance sur 5 et, souvenez-vous, ce traitement a été au coeur d'un débat particulièrement houleux pendant des mois. Sous l'impulsion du professeur Raoult, les médias accompagnés de certains scientifiques de renom ont décrit ce traitement comme efficace et miraculeux. Ainsi, beaucoup de patients souhaitaient à tout prix bénéficier de ce traitement lorsqu'ils se trouvaient contaminés et ont donc refusé de rejoindre l'étude afin de maximiser leur chance.[122]

[122] Raulin, Nathalie. « Le buzz sur la chloroquine freine l'essai clinique européen Discovery », 26 mars 2020. https://www.liberation.fr/france/2020/03/26/le-buzz-sur-la-chloroquine-freine-l-essai-clinique-europeen-discovery_1783176. Consulté le 05.05.2020

D’autre part car une telle méthodologie coûte extrêmement cher aux pays participants : près de 5000euros par patient[123].
Parallèlement, l’essai Solidarity présente une méthodologie bien plus aisée à appliquer, permettant à n’importe quel hôpital disposant d’au moins une des 4 molécules de participer. Ainsi, l’essai Solidarity présente un coût par patient moins important.

Mais est-ce vraiment la seule raison ? La course à la découverte pourrait également s’expliquer par la volonté des pays d’être le premier à trouver un traitement efficace assurant ainsi la renommée nationale et la gratitude des populations mondiales pour les années à venir. Une chose est sûre, le constat est regrettable. La pandémie de Covid-19 aurait pu être l’occasion de créer une réelle Europe de la Santé en mettant en place des circuits et des parcours facilités afin de développer la recherche sur le continent comme le développe la Pr Florence Ader. La collaboration initiée par l’essai Discovery aurait pu aboutir à un socle durable permettant une mutualisation des ressources dans l’intérêt commun.

2.3.3.2.3 – L’étude de l’IHU Marseille

Nous allons tout d'abord nous interroger sur la méthodologie de cet essai. Il s'agit, comme expliqué précédemment, d'un essai non randomisé ce qui signifie que les patients ne sont pas inclus dans un groupe de l'étude de façon aléatoire mais en fonction de leurs caractéristiques ou de leur localisation.

Dans un premier temps cette absence de randomisation vient impacter le niveau de preuve de l'étude car, en matière de norme scientifique en rigueur, il est extrêmement conseillé de faire appel à une méthodologie randomisée.

De plus, le fait que la localisation géographique[124] influe sur l'attribution d'un patient à tel ou tel groupe vient inscrire un biais important dans les résultats obtenus. En effet, tous les patients ayant reçu de l'Hydroxychloroquine sont localisés au sein de l'IHU

---

[123] Martin, Clarisse. « Coronavirus : Pourquoi l’essai européen Discovery prend du retard », 7 mai 2020. https://www.bfmtv.com/sante/coronavirus-pourquoi-l-essai-europeen-discovery-prend-du-retard_AN-202005070147.html. Consulté le 21.08.2020

[124] « Chloroquine : le protocole Raoult », 24 mars 2020. https://www.franceculture.fr/emissions/radiographies-du-coronavirus/chloroquine-le-protocole-raoult. Consulté le 29.04.2020

Marseille tandis que les patients recevant le standard of care et servant de socle de référence se trouvent répartis entre différents centres hospitaliers. Il est donc impossible de s'assurer que les traitements standards administrés ont été identiques ou de la même qualité. De plus, le traitement reçu joue un rôle indéniable dans l'évolution de l'état de santé des patients mais l'accompagnement humain et psychologique est également un facteur clé et, compte tenu de la segmentation géographique appliquée, ce point n'est également pas comparable entre les 2 bras de l'étude.

De plus, afin de pouvoir obtenir des résultats statistiquement significatifs et extrapolables, il est nécessaire de réunir un nombre de patients suffisant dans chaque bras de l'étude. Le nombre de patients est calculé selon des règles statistiques invariables d'un essai à l'autre. Selon les calculs de l'équipe de l'IHU Marseille, 48 patients[125] devaient être inclus dans l'étude afin de permettre l'obtention de résultats exploitables. Or, seuls 42 patients ont pu être enrôlés dans cette étude. Ainsi, le fait que les résultats obtenus ne soient pas statistiquement significatifs signifie que toutes les différences ayant pu être mises en évidence ne sont finalement pas interprétables.

Enfin, 26 patients ont reçu un traitement à base d'Hydroxychloroquine tandis que 16 patients ont été inclus dans le groupe contrôle. Le groupe contrôle est donc plus petit d'un tiers par rapport au groupe traité.

Parallèlement, l'étude des caractéristiques des deux populations permet de mettre en lumière que des patients exclus du groupe recevant l'Hydroxychloroquine ont été inclus dans le groupe contrôle.[126]

Par exemple, dans ce second groupe, des femmes enceintes ou encore des personnes présentant des problèmes de vue ou des problèmes cardiaques sont retrouvées. Cette présence de caractéristiques particulières peut entraîner des variations dans la réponse des sujets au traitement. De plus, 2 patients ont seulement 10 ans au sein du groupe

---

[125] Gautret, Philippe, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang, Line Meddeb, Morgane Mailhe, Barbara Doudier, et al. « Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial ». *International Journal of Antimicrobial Agents* 56, nº 1 (juillet 2020): 105949. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. *Consulté le 20.08.2020*

[126] « Les énormes failles éthiques et méthodologiques dans l'essai Raoult : analyse », 7 avril 2020. https://www.les-crises.fr/les-enormes-failles-ethiques-et-methodologiques-dans-l-essai-raoult-analyse-par-olivier-berruyer/. *Consulté le 02.05.2020*

contrôle, ils sont donc en dessous de la limite d'âge fixée pour intégrer l'étude. Ces deux pratiques sortent du cadre méthodologique appliqué en routine.

Pour finir, les groupes ne sont pas homogènes en interne. Le groupe ayant reçu de l'Hydroxychloroquine présente une moyenne d'âge de 51 ans, tandis que cette moyenne s'élève à 37 dans le groupe contrôle. Or aucune étude n'a été faite sur l'impact de l'âge en termes d'effet sur la baisse de la charge virale. De façon identique, les statuts cliniques ne sont également pas homogènes. Nous retrouvons 25% de patients asymptomatiques dans le groupe contrôle contre 10% dans le groupe traité. Comme pour l'étude Solidarity, il aurait été nécessaire de stratifier les résultats pour lever tout doute sur ces biais potentiels.

Concernant les patients catégorisés comme "perdus de vue" : ils sont au nombre de 6.[127] Par définition, les patients dits perdus de vus sont des patients pour lesquels le suivi n'a pas été possible jusqu'à obtention des résultats finaux : il peut par exemple s'agir de patients ayant déménagé ou simplement de patients ne se rendant plus aux visites nécessaires à leur suivi. Ici, parmi les 6 patients inscrits dans cette catégorie, nous retrouvons (données tirées de l'article publié dans l'Internal Journal of Antimicrobial Agents) :

- 1 patient décédé le troisième jour de prise en charge après avoir eu des résultats de PCR négatifs.
- 3 patients transférés en service de réanimation. Tous les patients avaient des résultats de PCR positifs, ils ont été transférés dans le service de réanimation à J2, J3 et J4.
- 1 patient ayant décidé de quitter l'étude de son propre chef car il souffrait de nausées trop importantes. La PCR était positive à J1, J2 et J3 ce qui signe la présence du virus dans l'organisme du patient.
- 1 patient sorti de l'hôpital au troisième jour car ses tests diagnostics étaient négatifs à J1 et J2 après son inclusion au sein de l'étude

[127] « Chloroquine : le protocole Raoult », 23 mars 2020. https://www.franceculture.fr/emissions/radiographies-du-coronavirus/chloroquine-le-protocole-raoult Consulté le 29.04.2020

Finalement, ces 6 patients ne répondent en rien à la définition des perdus de vus. Les 5 premiers cas évoqués ci-dessus constituent des échecs de traitement. Concernant le dernier patient, il semble nécessaire de s'interroger sur un point : était-il vraiment porteur du virus lors de son inclusion dans l'étude ou le test réalisé était-il un faux positif ? Dans tous les cas, la guérison de ce patient ne peut-être attribuée au traitement appliqué car un délai de 48h est trop restreint pour pouvoir imputer une guérison à un quelconque traitement. Ainsi, ces patients auraient bel et bien dû être pris en compte dans l'expression des résultats. De plus, le retrait de ces 6 patients « perdus de vue » entraîne une population finale de seulement 20 patients dans le bras ayant reçu le traitement ce qui réduit l'échantillon global à 36 patients. Le fossé se creuse donc un peu plus avec les 48 patients nécessaires à la réalisation d'analyses statistiquement significatives.

Cette notion est confirmée par la représentation graphique des résultats présentée dans l'étude : lorsque l'on réalise les barres d'incertitude sur ces mêmes résultats, on se rend immédiatement compte qu'elles chevauchent à la fois la courbe des patients traités et la courbe des patients témoins. Ainsi, l'échantillon est insuffisant pour permettre de tirer une quelconque conclusion: les résultats obtenus peuvent être le fruit du traitement administré, tout comme le fruit du hasard.

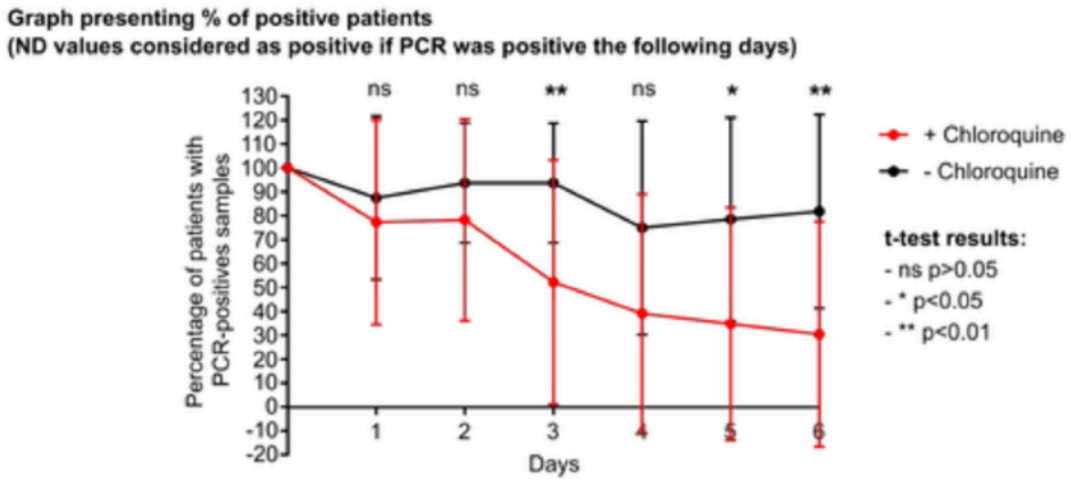


Figure 13 - Représentation des résultats obtenus par l'étude de l'IHU Marseille avec représentation des barres d'incertitude[128]

[128] Siphonaria, Tasmanica. « Représentation graphique des résultats de l'étude de l'IHU Marseille ». Consulté le 18 novembre 2020. https://pubpeer.com/publications/B4044A446F35DF81789F6F20F8E0EE#32.

Dans la présentation de cette étude, il est notifié que les patients ont été inclus dans un seul bras « *de début mars jusqu'au 16 mars* ». Or il n'est pas censé avoir 2 protocoles à cette étude car à l'inverse de l'étude Discovery, il ne s'agit pas d'une étude adaptative. Pourtant, nous retrouvons 3 bras dans l'analyse des résultats : groupe contrôle, groupe ayant reçu de l'Hydroxychloroquine et groupe ayant reçu l'association Hydroxychloroquine et Azithromycine.

Concernant l'étude des résultats, dans les centres étudiant les patients témoins les tests ne sont pas faits quotidiennement. Ainsi, 5 patients du groupe contrôle n'ont pas été testés à J6 alors même qu'il s'agit du critère de jugement principal de cette étude : ils ont tout simplement été considérés comme positifs sans aucune possibilité de le vérifier. De façon similaire, un patient du groupe ayant reçu l'Hydroxychloroquine n'a pas été testé à J5 et J6 mais comme il présentait des résultats négatifs à J2, J3 et J4, l'équipe a considéré que le patient était négatif à J6.

Pour finir, il semble légitime de s'interroger sur la technique ayant permis l'analyse des échantillons nasopharyngés prélevés sur les patients. La technique utilisée, celle de la PCR, est une technique utilisée en routine et très bien connue de la communauté scientifique. Cependant, son calibrage, sa définition et ses caractéristiques doivent être fixés de façon extrêmement précise afin de supprimer toute erreur d'interprétation : faux-positif ou faux-négatif.

Nous touchons au terme de la seconde partie de notre étude.

Cette analyse nous a permis de mettre en évidence les standards méthodologiques en matière d'essais cliniques.
Ainsi, pour qu'une étude ait un niveau de preuve suffisant, différents critères doivent être respectés :

- L'essai doit être réalisé en aveugle

- Les patients inclus doivent être affiliés aux différents bras de l'étude grâce à la randomisation

- L'essai doit être contrôlé : soit en groupe parallèle, soit par la technique du cross-over

- Le nombre de patients inclus doit être suffisant pour permettre une analyse statistiquement significative des résultats. Si différents statuts du patient ou de la pathologie impactent sur l'évolution clinique ou sur la prise en charge alors la population étudiée doit être stratifiée en fonction de ces différents critères

Dans un second temps l'étude réalisée a permis la mise en lumière des divergences d'approches rencontrées entre les obligations réglementaires et méthodologiques qui sont respectées en cas normal et les procédures suivies dans des cas extrêmement particuliers.

Dans le cas des essais en oncologie par exemple, ce sont les différentes phases de déploiement qui ont été adaptées afin de ne pas surexposer des individus sains à des traitements toxiques. De la même façon, les critères d'études ont été définis afin de permettre une étude adaptée de ces traitements avec toujours pour objectif l'obtention de résultats fiables.

Dans le cas de l'épidémie d'Ebola, l'urgence a primé afin de permettre le développement d'un vaccin compassionnel ayant permis la protection de dizaines de milliers d'individus quand normalement il aurait fallu attendre encore plusieurs mois pour que l'essai clinique prenne fin et que le médicament puisse être commercialisé selon la procédure habituelle.

Finalement, dans le cas de la pandémie de Covid-19 toutes les règles méthodologiques en vigueur ont été bousculées. Les délais d'instruction par les autorités compétentes ont été réduits au maximum afin de répondre à l'urgence de la situation. Les règles méthodologiques en matière de randomisation, de recrutement et de prises en charge des patients ont été allégées avec pour objectif l'obtention de résultats consolidés en un temps record.

Mais tous les essais n'ont pas fait preuve d'une telle réussite. L'essai Discovery, présentant une conformité totale aux obligations réglementaires et aux standards méthodologiques se positionne aujourd'hui comme un réel échec et il semble légitime de se demander si ce respect scrupuleux n'a finalement pas été un réel frein à son déploiement. A l'opposé, l'étude de l'IHU Marseille ne présente aucune conformité et n'a respecté aucune règle mais a permis d'obtenir des résultats en un laps de temps restreint. Mais quelle est l'utilité d'obtenir des résultats si ceux-ci ne sont en rien exploitables et si la méthodologie appliquée n'est pas de nature à convaincre les décideurs ?

Nous allons, dans la dernière partie de cette étude, faire la balance entre obligations et urgence et décortiquer chacun des aspects réglementaires évoqués précédemment afin de déterminer si leur application en temps de crise est légitime ou non.

PARTIE 3 – COMPATIBILITÉ ENTRE URGENCE ET RESPECT DES OBLIGATIONS RÉGLEMENTAIRES

C'est finalement dans cette question que se trouve un élément majeur de la réponse. L'urgence. L'urgence, de par son caractère immédiat et gravissime impose de prendre des mesures adéquates.

La première image qui me vient à l'esprit quand je pense à une urgence est pourtant fort éloignée de mon sujet d'étude ; c'est la vidéo d'un réfugié qui, face à un enfant pendu dans le vide du haut de la rambarde d'un balcon parisien, n'a pas hésité une seconde à escalader plus de 5 étages par la force de ses bras afin de pouvoir sauver l'enfant. Que ce serait-il passer s'il avait attendu ? S'il avait réfléchi ? Combien de temps l'enfant aurait-il pu tenir pendu dans le vide ? Pourtant, si nous suivons la logique inhérente à toute méthode, le sauveur aurait dû se demander s'il était préférable d'appeler les secours. Ou d'utiliser les escaliers de l'immeuble. Il aurait rationnellement dû s'interroger sur le chemin le plus facile d'accès ou sur la solution la moins dangereuse. Et l'enfant serait mort. Car il n'aurait pu attendre, car il n'aurait pas eu la force de se maintenir pendu dans le vide pendant ces longues minutes d'analyse. Le héros a agi avec rapidité et instinct ; il a réussi, avec brio, à sauver une vie.

Je le mentionnais, le parallèle est lointain avec notre sujet d'étude. Et pourtant…une urgence justifie parfois d'user des méthodes irrationnelle afin de pouvoir tirer parti de la situation.

Comment pouvons-nous, sous prétexte de l'application obligatoire de la Loi, laisser mourir des êtres humains alors que nous pourrions renverser la tendance ?

Dans le serment d' Hippocrate , le médecin promet d'intervenir *« pour protéger toutes les personnes si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité »*. Dans celui de Galien , le pharmacien promet, et ce sera bientôt mon tour je l'espère, *« de ne jamais oublier ses devoirs envers le malade et sa dignité ».*

Comment alors pouvons-nous demander à un médecin de regarder mourir son patient sur son lit d'hôpital ? Reprenons cette promesse et demandons-nous quels sont nos devoirs ? Ne devons-nous pas, à l'image du professeur Raoult, oeuvrer avec vitesse et dévotion ?

Et pourtant, ce fût le coeur de la première partie de notre étude. La loi et la méthodologie inhérente aux essais cliniques qui s'y rapportent, prévoyait initialement que toute recherche qui ne pouvait apporter un bénéfice individuel direct au patient serait prohibée. La cause de la recherche scientifique est devenue peu à peu l'augmentation des connaissances scientifiques et médicales en matière de thérapeutique ou de diagnostics.

Et comment peut-on prétendre augmenter les connaissances propres à une sciences sans se baser sur une méthodologie appropriée ? La connaissance humaine ne peut être basée sur des intuitions ou des croyances, elle doit être basée sur une méthodologie scrupuleusement respectée.
Et c'est ainsi qu'il devient cohérent d'analyser la combinaison «urgence et méthodologie ». Peuvent-elles co-exister ?

PARTIE 3.1 - LES PRÉ-REQUIS AU DÉPLOIEMENT DE L'ESSAI

3.1.1 - **Recherche bibliographique et état de l'art**

Pour qu'un essai clinique puisse être déployé sur le territoire français, différentes obligations doivent être respectées : tout d'abord, il doit être basé sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une recherche bibliographique approfondie. Cette obligation est mentionnée dans chacun des textes de loi que nous avons pris le temps d'étudier dans la première partie de notre analyse, elle est également explicitement mentionnée dans les informations devant figurer au sein du protocole en vue de son évaluation par le pays rapporteur.[129]

En pratique, qu'est-ce que cela signifie ?
Cette obligation a pour but de s'assurer qu'aucun essai clinique ne peut être déployé sur un simple faisceau de présomptions. Avant de pouvoir mettre en place une étude chez l'Homme, il faut donc disposer de données suffisamment robustes et encourageantes qui tendent à prouver que l'essai en question pourrait être à l'origine d'une avancée positive pour la recherche médicale. Cette obligation réglementaire permet également d'éviter la multiplication d'études similaires puisqu'au cours de sa recherche le médecin va être forcé de s'intéresser à toutes les études pré-existantes sur le sujet d'intérêt ; il sera donc mis au courant de toutes les recherches ayant déjà été réalisées sur ce sujet, des résultats qui en ont résulté etc…

Qu'en est-il en situation de crise sanitaire ? Aucun texte, à ma connaissance, ne fait état de la conduite à tenir. Aucun article, aucun paragraphe, aucun alinéa ne vient guider les promoteurs dans leur pratique. C'est au bon vouloir des autorités compétentes de trancher une fois le dossier de demande déposé.

---

[129] « RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE », 16 avril 2014. Consulté le 10.11.2020 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_fr.pdf

La première chose qui nous saute alors aux yeux est la suivante : comment faire une recherche bibliographique sur un sujet qui n'existait pas il y a encore quelques jours ? Comment aurions-nous pu trouver des données probantes sur le SARS-CoV-2 début mars alors que personne en Europe n'en avait encore jamais entendu parler ?
Aussi, les chercheurs ont travaillé par similitude ; les recherches se sont alors intéressées aux homologues connus de ce virus, au SARS-CoV et au MERS-CoV. Était-ce vraiment utile quand nous ignorions complètement le degré de similarité entre les différentes souches ? Sans doute, car on ne peut pas trouver d'informations pertinentes sur un sujet méconnu, cela paraît évident.
De plus, lors du déclenchement de l'épidémie, aucune donnée n'était disponible sur les patients les plus à risques, sur les potentiels facteurs aggravants ou encore protecteurs, sur la conduite à tenir.

Il semble impossible de se passer d'une telle recherche pour justifier un essai car au vu du nombre de molécules thérapeutiques actuellement disponibles, nous ne pouvons « jouer à pile ou face » pour déterminer laquelle d'entre elles a le plus fort potentiel de réussite. Il a alors fallu que les chercheurs décortiquent chacune des informations en leur possession et qu'ils fassent le lien, à tâton, entre symptômes et mécanismes physiologiques sous-jacents pour espérer entrevoir un début de piste ; cette recherche a forcément pris du temps… Un temps précieux.

Rappelons-nous maintenant quelles étaient les connaissances disponibles au premier trimestre 2020, et quelles en ont été les conséquences ?
Initialement, 2 traitements ont, entre autres, fait l'objet de discussion.

- D'une part l'Hydroxychloroquine était décrite par de nombreux soignants et scientifiques comme un traitement extrêmement prometteur au vu des résultats obtenus sur les souches SARS-CoV et MERS-CoV. Des études réalisées in-vitro ou in-vivo en Chine laissaient apercevoir une efficacité importante de la molécule sur les patients atteints par le COVID-19

- D'autre part, l'utilisation des corticoïdes était extrêmement déconseillée car il était estimé que le risque d'augmenter la charge virale était trop important. Ces estimations émanaient de diverses sources bibliographiques et d'une connaissance validée de la molécule. C'est pourquoi, pendant des mois, tous les traitements appartenant à cette classe thérapeutique ont été contre-indiqués dans la prise en charge de la Covid-19.

Finalement, plusieurs mois après l'apparition de cette pathologie, ces 2 constats ont été révoqués et c'est tout l'inverse qui a été prouvé. L'Hydroxychloroquine est désormais jugée comme totalement inefficace tandis que la Dexamethasone se veut prometteuse et intégrée à de nombreux essais cliniques.

Quelle conclusion peut-on tirer de ce rapide cas pratique ? Qu'en temps de crise sanitaire, face à une souche inconnue, la recherche bibliographique n'est pas d'un grand secours !
Alors comment faire ? Encore une fois, la parcimonie est de rigueur. Il est absolument nécessaire que le développement d'essais cliniques reste basé sur un socle de connaissances solides, qu'il soit justifié et justifiable afin de ne pas exposer des patients déjà fragiles à un risque inutile. Cependant, nous pensons que ce n'est pas la dans la littérature ou la bibliographie que se trouve la réponse mais dans la pratique et la connaissance qu'ont nos médecins, nos scientifiques, nos chercheurs. Ce sont eux qui sont le plus faut du sujet et qui disposent des informations les plus récentes.
Qui, à part les équipes soignantes pouvaient prétendre disposer de données réelles sur le SARS-CoV-2 en début d'année 2020 ? Je pense qu'il serait intéressant, sinon indispensable, de former des groupes d'études comme nous pouvons le faire dans l'industrie pharmaceutique afin que les informations soient partagées en temps réel et de façon totalement transparente.

Cependant, cette suggestion vient mettre en lumière de nombreuses autres problématiques auxquelles notre système de recherche (à l'échelle mondiale) est aujourd'hui confronté.

En effet, la pandémie de coronavirus en est un exemple frappant car elle prend essor en Chine et il apparaît aujourd'hui que ce pays n'a pas, dans les premiers mois, partagé les informations dont il disposait avec le reste des pays du monde. Différentes personnes ont tenté de tirer la sonnette d'alarme mais l'information n'a pas été diffusée au reste du monde, empêchant l'acquisition internationale d'informations précieuses. Aussi, dans un tel climat, comment peut-on prétendre à la transmission d'informations de recherche fiable inter-états ? Parallèlement, je pense qu'il existe également une volonté de course à la découverte du traitement pour des enjeux économiques d'une part, mais de rayonnement géo-politique également. A quel point brillera le pays dont la recherche publique permettra de mettre fin à cette pandémie qui dure aujourd'hui depuis près d'un an ? En témoigne le nombre de recherches nationales développées dans chacun des plus grands pays européens quand plusieurs d'entre eux ont refusé, pour diverses raisons, de se joindre aux essais Solidarity et Discovery.

Cette réflexion était nécessaire ; à mon avis, la solution la plus efficace afin de ne pas perdre de temps dans une recherche bibliographique qui très souvent se trouve être vaine serait donc la formation d'un groupe de travail. Réunir autour de la table les plus éminents scientifiques de chaque pays afin de les faire coopérer ensemble, de permettre le partage d'expérience terrain, les faisceaux de présomption. Venir confronter avis et expérience afin que tous avancent ensemble dans une seule et même direction. Mais pas n'importe comment, pas sans cadre, pas sans médiateur et pour qu'un tel scénario puisse être réalisable une seule instance peut s'en porter garante : l'Organisation Mondiale de la Santé. Il est absolument impératif qu'en cas de crise mondiale comme nous la connaissons l'OMS prenne ses responsabilités et sorte de son rôle consultatif pour devenir un réel acteur de la gestion de la crise. Mais il faudrait alors modifier sa constitution. Il faudrait, à mon avis, qu'en tout temps l'OMS puisse faciliter la coopération internationale, qu'elle puisse réunir, écouter et guider.
Et même plus que de guider, il faudrait lui donner un pouvoir décisionnaire lui permettant de trancher sur la pertinence ou non de l'essai qu'elle aura supervisé en fonction des débats et échanges entre les experts, les personnes les plus compétentes sur le sujet que la Terre porte.

Est-ce qu'il n'aurait pas été plus bénéfique pour tous qu'au mois de mai ou d'avril, l'OMS organise des séances pléniaires entre médecins chinois, Didier Raoult et Florence Ader pour ne citer que les noms déjà évoqués précédemment ? Les laboratoires pharmaceutiques n'auraient-ils pas pu être de précieux partenaires au vu de la connaissance qu'ils possèdent sur les mécanismes d'action de leurs propres molécules si on avait pris le temps de leur exposer les mécanismes physiopathologiques associés au Covid-19 ?

Ainsi, pourquoi ne pas intégrer dans la législation européenne, via une modification du Règlement n°536/2014, une close assurant qu'en cas de pandémie l'OMS sera en droit de demander aux médecins, infirmiers et industries pharmaceutiques le partage d'informations fiables et transparentes ? Ces informations seront basées sur l'examen du terrain et des connaissances pré-existantes ; c'est ensuite sur ces informations que seront bâtis les essais cliniques.

3.1.2 - **Les études pré-cliniques**

Une seconde obligation réglementaire impose la mise en place d'études pré-cliniques afin de confirmer l'activité trouvée ou non dans la littérature. Ainsi, en situation normale, avant qu'un essai clinique ne puisse être déployé chez l'Homme des tests in-vitro et in-vivo doivent être développés. Si les résultats sont moins encourageants que ce qu'on le pensait, l'étude sera stoppée ; l'être humain n'aura pas été exposé inutilement à la molécule.

La durée des études pré-cliniques est variable notamment en ce qui concerne l'expérimentation animale. Pour se rapprocher au plus de la réalité, l'étendue de ces études se base sur le schéma thérapeutique envisagé chez l'Homme.

Ainsi, les phases pré-cliniques durent en général 3 à 6 mois[130]. Inutile de le dire, attendre 6 mois pour avoir des informations de toxicité ou d'efficacité chez l'animal en temps de crise est tout à fait impensable et serait incompréhensible pour toute personne malade concernée ; c'est pourquoi une autre technique semble bien plus appropriée :

---

[130] Pierre, Allain. « Etudes chez l'animal ou études pré-cliniques ». Consulté le 12 octobre 2020. https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/etapes-etude-medicament/etude-animal-etude-preclinique/.

la réutilisation de thérapeutique déjà connues et étudiées.

Tel fût le cas lors de la pandémie de Coronavirus : tous les traitements utilisés au cours des essais cliniques comportaient des molécules déjà maîtrisées. Bien que certaines d'entre elles, tel que le Remdesivir par exemple, ne disposaient d'aucune AMM adhoc lors de son introduction dans les différents essais, les tests de toxicité et de toxicologie avaient déjà été réalisés au cours de précédentes.

Il semble, à mon avis, que ce soit une bonne décision. Effectivement, le risque de survenue d'un effet indésirable peut se trouver majoré par une telle pratique car la totalité des informations ne sont pas encore connues mais la balance bénéfice / risque parle d'elle même et il paraît évident de dire ici que le bénéfice escompté est plus important que le risque encouru. Dans de tels cas il semble cependant nécessaire qu'une surveillance accrue soit mise en place afin qu'aucun EFI ne puisse être ignoré et que la remontée d'informations soit la plus rapide et la plus exhaustive possible, même en cas de simple suspicion.

Une autre situation pourrait être rencontrée, même si ça n'a pas été le cas jusqu'ici : le développement d'un traitement tout à fait inédit, spécifique de la pathologie en question et encore jamais étudié. Comment procéder dans ce cas ?

La question est complexe et repose principalement sur des questions d'éthique et d'accès au soin. Dans ce cas, ne serait-il pas possible de mobiliser l'intégralité des ressources disponibles afin de permettre la mise en place conjointe de diverses études pré-cliniques ? En effet, dans le cas d'une molécule encore jamais étudiée, il ne serait éthiquement pas tolérable de l'administrer à l'Homme sans avoir un retour pertinent des résultats obtenus in vivo.

Tout d'abord, les données de la littérature, bien qu'appuyées voire remplacées par des données émanant de divers spécialistes couplées à des études in vitro de grande envergure, ne peuvent suffire à attester de l'efficacité de la molécule dans un organisme pluricellulaire comme chez les animaux. Il semble que la réalisation d'études animales soient incontournables.

Si la toxicité organique associée à une molécule thérapeutique peut être envisagée sur la base de sa structure chimique ou de sa composition, elle ne peut être vérifiée que lors de son administration à un animal. Nombre de molécules aux effets cliniques positifs ont dû être abandonnés car le risque associé d'effets indésirables graves était trop important.

Ainsi il serait, à mon avis, nécessaire de pouvoir développer de façon extrêmement rapide diverses études précliniques en parallèle et que ces études soient menées sur un échantillon animal pertinent.

Quand aucun traitement existe, comme c'est le cas dans l'épidémie d'Ebola où toute personne contaminée était condamnée à mourir, (pour rappel, le taux de létalité du virus avoisinait les 90%, peu importe l'âge de la personne en question), pourquoi ne pas mettre en place un traitement présumé efficace même si les effets secondaires sont encore mal appréhendés ? Sa réalisation est liée aux considérations personnelles de chaque individu. Certains patients préfèreront devoir assumer une mort certaine plutôt que d'être exposés à une molécule potentiellement cancérigène ou engendrant des effets mutagènes, par exemple. Aucune règle universelle ne peut faire foi. Mais dans ce cas, les formalités requises pour obtenir le recueil du consentement des patients devraient être renforcées. L'information devrait être particulièrement précise et la plus exhaustive possible pour que les patients ou la personne de confiance puissent prendre une décision en toute connaissance de cause.

Dans le cas d'une pandémie comme celle qui sévit aujourd'hui, il faut rappeler que malgré le contexte extrêmement préoccupant, le taux de mortalité associé au virus est loin d'être parmi les plus importants que l'on a connu à ce jour. Les populations les plus à risque sont des populations fragiles et souvent déjà porteuses de pathologies annexes. Le rôle de la personne de confiance est très important car elle pourra mieux appréhender les informations de façon objective et rationnelle. Rappelons qu'aucun médecin, soignant ou scientifique ne peut se substituer au choix de son patient.

En conclusion, je dirai donc que dans le cas d'une molécule nouvelle et méconnue, tout devrait être fait pour que les tests in vitro et les tests chez l'animal soient dûment réalisés, mais le plus rapidement possible quite à poursuivre certaines des étapes pendant le traitement.

Dans un second temps le choix doit être laissé au patient quant à sa volonté ou non de recevoir ledit traitement ou à la personne de confiance selon le cas .

Nous venons d'aborder les deux premiers points essentiels à notre dernière partie d'études. La recherche bibliographique et/ou les études pré-cliniques sont 2 points critiques dans le déploiement d'un essai clinique puisqu'ils conditionnent la possibilité de réaliser ou non l'étude en question.

Nous allons dès à présent nous intéresser à l'étude en tant que telle, et aux obligations qui lui sont associées.

3.1.3 **- Les différentes phases**

Une fois les recherches bibliographiques et/ou études précliniques réalisées, dans une situation normale, l'essai doit être « designed » selon un schéma précis : l'essai se doit d'être découpé en 3 phases, chacune étant réalisée sur une population spécifique afin de répondre à des objectifs précis.

Pour rappel, les essais cliniques débutent par l'intermédiaire de la phase 1 qui est réalisée sur un petit groupe de volontaires sains ou, a minima, non atteints de la pathologie étudiée.
En temps normal, cette phase est tout à fait justifiée puisqu'elle permet l'acquisition de données extrêmement importantes sur le mode d'action et les effets physiologiques de la molécule chez l'Homme. Sa réalisation permet de n'exposer qu'un nombre très faible d'individus afin qu'en cas de déclaration d'effets indésirables ceux-ci soit limités au strict nécessaire.

Sur le modèle de l'analyse qui vient d'être réalisée sur la légitimité et l'utilité des études pré-cliniques, interrogeons-nous maintenant sur la réalisation des études de phase 1. Il existe des cas particuliers où la phase 1 est supprimée : c'est le cas des nouveaux traitements anticancéreux, comme nous l'avons mentionné au cours de la seconde partie de notre étude.

Dans le cas des anticancéreux les raisons de cette suppression sont multiples ; elles reposent principalement sur la sécurité du patient enrôlé : les traitements oncologiques sont des traitements particulièrement agressifs entraînant de nombreux effets indésirables. De plus, il semble tout à fait inutile d'administrer à un patient un traitement ayant pour objectif la réduction ou l'éradication d'une tumeur quand celui-ci n'en a pas ! La suppression des études de phase 1 dans ce cas porte donc tout son sens.

Mais qu'en est-il en cas de crise sanitaire ? Comme la question concerne principalement la population cible du traitement, la phase 1 telle qu'elle est définie actuellement devrait être supprimée afin de ne pas perdre un temps précieux et de ne pas surexposer des personnes saines. Il s'agit d'ailleurs d'une décision prise par les autorités sanitaires et politiques dans la gestion de la pandémie de Covid-19.

Tous les essais cliniques que nous avons étudiés jusqu'ici ont pu bénéficier d'un passage direct en phase 2 pour l'étude de l'IHU Marseille (puisque déployée sur un petit nombre d'individus) ou en phase 3 pour les études Solidarity et Discovery (plusieurs centaines de patients enrôlés). Il s'agit, à mon avis, de la solution la plus efficiente qui pouvait être appliquée ; elle permet, dans un premier temps, la protection d'individus sains et, secondement, un accès accéléré à un traitement potentiellement efficace aux populations atteintes de la pathologie.

Aussi, cet assouplissement dans la méthodologie des essais et leur déploiement doit être accompagné d'une surveillance accrue notamment en terme de déclaration des effets indésirables. Il semble nécessaire que tout effet indésirable soit déclaré, et non plus seulement les effets indésirables qualifiés de grave. Ces effets devront alors être diffusés dès leur déclaration à l'intégralité du corps soignant afin que tous les professionnels de santé concernés puissent être informés en temps quasi instantané.

Finalement, la surveillance devra être maintenue même une fois le patient sorti de l'étude puisque, comme explicité précédemment, la prise de recul face à une pathologie et/ou un traitement méconnu est impossible. Même si le traitement n'est pas commercialisé par la suite, la surveillance et l'accompagnement des patients devra être un point d'orgue afin de garantir toute la sécurité nécessaire sans ralentir la course à la recherche d'un traitement efficace et sûr.

PARTIE 3.2 - PROTOCOLE DE RECHERCHE À ADAPTER ET MÉTHODOLOGIE À APPLIQUER

3.2.1 - Le protocole de recherche

Une fois les études pré-cliniques réalisées et si elles présentent des résultats de nature à justifier une expérimentation clinique chez l'Homme, le protocole de recherche doit être rédigé. Il s'agit probablement du document le plus important du dossier qui sera ensuite soumis aux autorités compétentes puisqu'il se doit de présenter de façon exhaustive toutes les informations pertinentes ; l'annexe 1 du Règlement n°536/2014 présente l'intégralité des informations devant être détaillées dans ledit protocole, nous ne mentionnerons ici que les points pouvant avoir une utilité pour notre réflexion, l'intégralité du document est présenté en annexe n°2.

3.2.1.1 - Adaptabilité des paramètres standards

Tout d'abord, le dosage, la posologie, la voie d'administration ainsi que la durée du traitement doivent être décrits et justifiés.

Encore une fois, nous pouvons nous interroger sur la possibilité de justifier de telles informations quand aucun recul n'est possible sur la nature de la pathologie en question ou sur le traitement qui est encore partiellement inconnu. Nous confirmons que seule l'expérience des cliniciens et autres scientifiques peut permettre d'apporter des informations probantes.

Dans le texte originel, aucune mention n'est faite quant à la possibilité d'adapter les élements précédemment cités en fonction des résultats obtenus et il s'agit pourtant d'un point clé dans la gestion des essais cliniques en temps de crise. Comme nous venons de le dire, nous avançons à tâtons dans de tels cas car il s'agit de situations inédites et méconnues ; c'est pourquoi de telles situations doivent bénéficier d'un assouplissement du cadre règlementaire.

Il est absolument nécessaire que le dosage, la posologie ou encore la durée du traitement puissent être adaptées en fonction des résultats obtenus. Des consultations doivent être organisées de façon répétée et rapprochée afin de faciliter cette pratique.

De plus, cette adaptation devra être basée sur un nombre suffisant de données patients, ce qui nécessite que le nombre de patients enrôlés soit suffisamment important pour permettre une telle analyse et que la durée de leur exposition au traitement soit représentative du temps nécessaire pour voir apparaître un bénéfice associé. Les conclusions tirées des consultations devraient être basées non seulement sur les premiers résultats d'efficacité obtenus mais également sur les effets indésirables observés et enregistrés.

3.2.1.2 - Population et études statistiques

Dans un second temps, le protocole doit présenter une « *analyse de la pertinence de l'essai clinique afin de permettre une évaluation conformément à l'article 6* »[131]. Si depuis le début de cette partie nous avons tendance à pencher pour un assouplissement des règles et obligations applicables, nous tendons ici pour un renforcement de ce point.
En voici la raison : la conformité à l'Article 6 s'appuie notamment sur la nécessité que la population étudiée soit représentative de la population à traiter mais également que les données obtenues permettent une analyse fiable et robuste selon les standards statistiques en vigueur. Prenons désormais du recul et étudions la réelle portée de ces exigences.
Tout d'abord, la nécessité que la population soit représentative de la population à traiter, ce point paraît évident mais sa nature est en réalité bien plus complexe qu'il n'y parait.

Prenons comme premier exemple, l'épidémie d'Ebola. Dans ce cas et comme nous l'avons dit, la mortalité associée avoisinait les 90% quelle que soit la population touchée : l'âge, le sexe, les pathologies associées n'avaient alors aucun impact sur l'issue de la maladie et il n'était donc pas dérangeant de réaliser des études portant sur l'intégralité d'une population.

[131] Annexe 1 - « RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE », 16 avril 2014. Consulté le 10.11.2020 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_fr.pdf

A l'inverse, si nous regardons les facteurs de risques épidémiologiques associées au SARS-CoV-2, il est aujourd'hui de notoriété publique que des facteurs intra-individuels jouent un rôle décisif : les personnes présentant le risque de mortalité le plus élevé sont des personnes âgées (de plus de 75 ans) ou porteuses de diverses pathologies telles que le diabète ou l'obésité. Ainsi, si nous appliquons ce principe, la majorité des études développées aujourd'hui en vue de trouver un traitement adéquat ne répondent pas à ce standard réglementaire, nous y reviendrons prochainement.

Parallèlement, il est exigé que les données obtenues puissent permettre un traitement statistique ultérieur qui soit fiable et robuste. Il est explicitement cité que les méthodes statistiques mises en oeuvre doivent être détaillées, que la taille de l'échantillon, le niveau de significativité ou encore le calcul de la puissance statistique doivent être justifiés. Il s'agit là aussi d'un point extrêmement important et parfois négligé. Quelle serait l'utilité de réaliser des essais cliniques dont les résultats ne seraient pas utilisables ? Nous ne rentrerons pas ici dans le détail des différentes analyses statistiques opérées sur les résultats émanant des essais car il ne s'agit pas du coeur de notre étude et que nous ne disposons pas de l'expertise suffisante pour nous prononcer sur un tel sujet, mais il nous semble absolument nécessaire que ce point fasse l'objet d'une attention toute particulière lors de la délivrance de l'autorisation de déploiement de l'essai par les autorités compétentes.

Maintenant que nous avons abordé ces deux points, nous pouvons les intégrer à l'analyse des essais faîte dans la seconde partie de notre étude.
Dans le cas de l'étude Discovery, la population étudiée semble tout à fait suffisante pour obtenir des résultats qui soient statistiquement significatifs et donc à la fois utilisables et extrapolables, dans un premier temps tout au moins. Mais la méfiance doit être de rigueur dans ce cas car nous ne connaissons pas, à l'heure actuelle, la composition des différents groupes en terme de critères individuels : quel âge ont les participants ? De quels comorbidités sont-ils affectés ? Présentent-ils des pathologies pré-existantes ? Ce sont des points essentiels dans l'analyse de l'efficacité du traitement. Une autre solution est alors envisageable, tous les résultats de tous les patients seront amenés à être étudiés ensemble, mais quelle représentativité dans ce cas ? N'aurait-il pas été bien plus

intéressant de stratifier les participants en fonction de leur âge ou de leur état de santé avant qu'ils ne soient atteints par le SARS-CoV-2 ?

Parallèlement, si nous demandons à ce que ces 2 critères soient scrupuleusement respectés, il paraît surprenant que l'étude de l'IHU Marseille ait pu être autorisée.

Non seulement la population n'est pas représentative de la réelle population à traiter mais ce n'est pas le plus étonnant ; le réel problème réside dans le fait que l'échantillon utilisé était bien trop faible pour permettre l'obtention de résultats statistiquement significatifs.

A mon avis, la constitution des Comité de Protection des Personnes doit être révisée, car il s'agit là d'un vrai enjeu de protection de la population que de veiller à ce qu'elle ne soit exposée uniquement à des études permettant l'obtention de résultats utilisables. Il me paraît encore une fois absolument nécessaire que les CPP disposent de personnels qualifiés à l'étude statistique des protocoles mais également de personnels aptes à juger de la nécessité ou non de stratifier la population étudiée.

Il serait également envisageable de créer une nouvelle autorité, agence ou comité en charge de cette évaluation mais la multiplication des acteurs ne fait qu'accroître le temps nécessaire à la prise de décision et en période de crise, nous manquons de temps. Ainsi, l'ajout de deux experts au sein d'un comité pré-existant et déjà particulièrement impliqué dans le processus semble être la solution la plus efficiente.

3.2.2 - **Evidence Based Medicine et concepts méthodologiques**

3.2.2.1 - Evidence Based Medicine

Le protocole, doit présenter la conception de l'essai clinique tout en réduisant au maximum les différents biais pouvant être rencontrés, nous allons donc désormais nous intéresser à la méthodologie en tant que telle.

Pour comprendre ce point clé de notre étude, il semble intéressant de s'intéresser à un concept datant de plusieurs années maintenant, l'Evidence Based Medicine ou EBM.

L'evidence based medicine se définit comme étant « *l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données disponibles pour la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient, [...] une pratique d'intégration de chaque expertise clinique aux meilleures données cliniques externes issues de recherches systématiques ».*[132]

Ainsi, selon ses 4 fondateurs, la décision du médecin doit être prise selon 3 critères spécifiques :

- Les préférences du patient
- L'expérience clinique du practicien
- Les données de la recherche

Dans le cadre de notre étude seul le dernier point sera explicité.

Selon l'EBM, 4 niveaux de preuves scientifiques sont à différencier[133] :

- Le niveau 1 est constitué des essais comparatifs randomisés de forte puissante, les méta-analyses d'essais comparatifs randomisés ou encore les analyses de décision basées sur des études bien menées. Dans ce cas la preuve scientifique est caractérisée d'établie
- Le niveau 2 regroupe les essais comparatifs randomisés de faible puissance, les études comparatives non randomisées bien menées et les études de cohorte. Ici on parle alors de présomption scientifique
- Le niveau 3 est constitué des études cas-témoin et le niveau 4 de toutes les autres études. Les niveaux 3 et 4 présentent un faible niveau de preuve scientifique.

Concrètement, qu'est ce que cela signifie ? Ce concept vient classifier les différents types d'essai du plus haut niveau de preuve scientifique, au plus faible. Ainsi, pour que les résultats d'un essai ne puissent être discutables, celui-ci doit être réalisé en faisant appel à la randomisation des participants.

---

[132] « Evidence Based Medicine ». Consulté le 18 octobre 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9decine_fond%C3%A9e_sur_les_faits.

[133] P. Trouiller, Evaluation des produits de santé, Université Grenoble-Alpes. Consulté le 18.10.2020.

3.2.2.2 - Notion de randomisation

Interrogeons-nous alors sur la nécessité de faire appel au processus de randomisation en situation de crise sanitaire. La randomisation permet la limitation du biais d'attribution et assure la comparabilité initiale des groupes de patients. Cependant, prenons pour exemples l'essai Solidarity et l'essai Discovery. Dans un cas l'absence de randomisation a permis le recrutement de centaines de patients qui se seraient trouvés exclus des essais si celle-ci avait dû être appliquée faute de disponibilité de certains traitements dans les hôpitaux. Nous aurions donc privé volontairement certains patients de pouvoir bénéficier d'un traitement potentiellement efficace afin de respecter ce Gold Standard.
A l'opposé, la randomisation effectuée au sein de l'essai Discovery a incité certains patients à refuser de participer à l'étude car ils souhaitaient absolument être pris en charge avec de l'Hydroxychloroquine et qu'ils n'avaient alors qu'une chance sur cinq de l'être. Pourtant, si nous avions annulé dans ce cas la nécessité d'appliquer la randomisation et que nous avions laissé choisir aux patients dans quel groupe ils souhaitaient être affectés, leur conviction profonde de l'efficacité de cette molécule aurait très probablement biaisé les résultats obtenus car les patients auraient eu tendance à ressentir des effets bénéfiques de façon plus importante (pour être totalement objectif notons que ce biais de connaissance était de toute façon contre carré par la prise de mesures objectives telles que la présence du virus dans l'organisme. Mais nous ne pouvons négliger l'effet de la psychologie sur la réponse au traitement, tout comme l'effet placebo).

Finalement, il semble que ce principe méthodologique doit d'être appliqué autant que possible car il permet la suppression de biais majeurs mais il ne doit en aucun cas être un frein à l'inclusion de patients au sein de l'étude. Les designers de l'essai Solidarity ont fait, selon moi, preuve d'une incroyable clairvoyance et ont pris la décision la plus éthique et la plus scientifique qui s'offrait à eux. Cependant, dans le cas où une telle méthode devrait être appliquée, il paraît cohérent de faire un essai en simple aveugle (le double aveugle étant rendu impossible en cas de disponibilité d'une seule molécule) afin de ne pas influencer le patient dans sa psychologie et son ressenti d'effets indésirables ou bénéfiques.

3.2.2.3 - Notion d'aveugle

Concernant justement la notion d'aveugle, en cas d'urgence et dans la continuité des décisions prises dans la partie précédente portant sur les recherches bibliographiques et pré-cliniques, il semble judicieux de réaliser les essais en simple aveugle afin que les médecins et personnels soignants puissent disposer des informations de façon extrêmement accélérée et qu'ils puissent ensuite les partager avec leurs homologues afin de permettre la mise en place de groupes de travail et d'orientation des recherches concernées.

3.2.2.4 - L'utilisation d'un placebo

Un autre point a évoquer dans la réalisation des essais cliniques en temps de crise est le recours à l'utilisation d'un placebo. Que signifie le recours à une telle pratique ? Dans les faits, les patients ne reçoivent pas de traitement en relation avec la pathologie soignée. En temps normal, l'utilisation d'un placebo a lieu lorsqu'aucun traitement n'a fait ses preuves.

En temps de crise, nous préconisons, pour des questions éthiques, de ne pas avoir recours à une telle pratique ; bien sûr, il reste indispensable que l'essai soit contrôlé afin de garantir un point de comparaison fiable et objectif. Il est nécessaire que l'efficacité du traitement en cours d'essai puisse être prouvée avec certitude ; cependant, les patient inclus dans le bras contrôle ne recevront pas uniquement un placebo. Ils seront également pris en charge par le traitement usuel associé à la pathologie en question.

Dans le cas du SARS-CoV-2 par exemple, tous les patients inclus dans l'étude recevront les traitements de référence (antipyrétiques et antalgiques notamment) ainsi que toute autre moléculé nécessaire à la prise en charge symptomatique. Parallèlement, le bras contrôle recevra un traitement placebo (comprimé sans substance active) tandis que le bras expérimental recevra le traitement étudié (comprimé de Remdesivir par exemple).

Ainsi, une telle pratique permet une prise en charge à la fois éthique et juste pour tous les patients mais également le respect d'une méthodologie rigoureuse.

PARTIE 3.3 - PROCÉDURES D'AUTORISATION ET AUTORITÉS ASSOCIÉES

3.3.1 - **L'évaluation par les CPP**

Une fois la rédaction du protocole de recherche achevée, le promoteur de la recherche doit le soumettre à un comité éthique indépendant ainsi qu'aux instances réglementaires du pays ou l'essai a lieu.

L'étude par le comité d'éthique et les autorités nationales peut s'étaler sur plusieurs mois, être source d'allers retours pour clarification avec le demandeur etc…

Il semble absolument nécessaire que cette étape puisse être facilitée et que les comités d'éthique se prononcent dans un délai le plus court possible. Telles sont les mesures mises en place pour le développement d'un traitement pour contrer le coronavirus.

Rappelons que la désignation du comité d'éthique en charge de valider ou non le questionnaire ou le lancement de l'étude se fait par tirage au sort afin de garantir l'égalité des chances à tous. En période de crise sanitaire comme celle que nous rencontrons actuellement, il a été décidé que ce tirage au sort serait supprimé afin de garantir une optimisation du temps alloué. Ainsi, la désignation du comité d'éthique se fait en fonction de la disponibilité de ceux-ci : le premier comité disponible est en charge du dossier. Il s'agit ici d'une avancée majeure dans la gestion du déploiement des études.

Cependant les critère en terme d'exigences ne doivent pas être revus à la baisse. L'avis du comité d'éthique se positionne comme la pierre angulaire afin de garantir l'éthique des essais et la sécurité des patients. Ils se doivent de rendre leur décision en toute connaissance de cause et sans céder à la panique afin d'éviter toute dérive. Les études des dossiers de demande doivent être menées avec une méthodologie scrupuleuse afin de garantir l'obtention de résultats fiables et utilisables. Le Règlement européen n°536/2014 ne fixe pas de délai minimal d'évaluation afin que le temps nécessaire puisse être pris pour l'évaluation des dossiers, cependant il est nécessaire que chacun des acteurs remplisse sa mission rapidement afin de réduire au maximum le temps d'instruction.

Comme explicité quelques pages plus haut, il semble également souhaitable d'élargir le champ de compétence des CPP et de les voir procéder à une réelle analyse statistique des données obtenues.

3.3.2 - **Recherches de catégorie 1 et autorisation de l'ANSM**

Les recherches qui nous préoccupent relèvent de la catégorie 1 des études cliniques, précédemment définies. L'autorisation de déploiement d'un essai clinique de catégorie 1 sur le territoire national requiert une autorisation exprès délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament ; cette autorisation est en temps normal délivrée dans un délai maximal de 60 jour ; ce délai peut être raccourci à 40 ou 25 jours dans des circonstances particulières via les procédures Fast-Track.
60 jours, 2 mois d'instruction ? Inutile d'exposer toutes les raisons pour lesquelles en temps de crise sanitaire ce délai est jugé beaucoup trop long. Ainsi, en situation de crise sanitaire comme lors de la crise du Coronavirus, l'ANSM a été amenée à réduire au maximum ce temps d'évaluation afin que tous les essais puissent être mis en place le plus rapidement possible ; en témoigne l'extrême rapidité avec laquelle a pu être déployée l'essai Discovery. Mais nous pourrions allez encore plus loin.

Quelle alternative pourrait être envisagée ?
Nous disposons aujourd'hui de deux structures parallèles, les CPP et l'ANSM. Leur double évaluation permet de garantir la sécurité des participants. Mais en temps de crise, ne serait-il pas judicieux de permettre d'accroître une fois de plus le champ d'action des CPP et de leur permettre de délivrer une autorisation directe de déploiement des essais. Grâce aux différentes propositions faites précédemment, nous disposerions de comités à l'expertise renforcée, d'études basées non seulement sur des recherches bibliographiques mais également sur des avis scientifiques, médicaux et industriels. Ainsi, nous devrions disposer de tous les voyants verts pour nous permettre de limiter la double vérification CPP / ANSM.
En supprimant cette double évaluation, nous devrions être en mesure d'accélérer le processus et de permettre une recherche facilitée.

Parallèlement, qu'en est-il des essais déployés à l'échelle européenne ? La solution la plus rationnelle serait la création d'une réelle Europe de la santé. Cette notion de mutualisation des compétences et des moyens est un sujet qui a été abordé à de nombreuses reprises ces dernières années et dont la professeure Florence Ader déplore aujourd'hui encore l'inexistence. En effet, en temps de crise son existence aurait été précieuse. Sur le schéma de création de l'ANSM, une autorité pourrait être créée afin de faciliter les démarches tout en se substituant aux autorités nationales mais cette notion porterait atteinte à la souveraineté des états. Sa construction requerrait donc l'aval de chacun des états concernés. Il serait bien trop optimiste de penser qu'un tel circuit aurait pu être créé lors de l'apparition du SARS-CoV-2 car les états déjà dépassés par la situation ne disposait ni du temps ni des ressources nécessaires pour un tel chantier. Mais n'est-ce pas une des grandes leçons que nous devons retenir ? Espérons qu'une fois la crise terminée, une telle structure pourra être mise en place en prévention d'une crise sanitaire ultérieure.

3.3.3 - **Base européenne EudraCT**

Nous venons de déplorer l'inexistence d'une Europe de la santé, pourtant pour être tout à fait objectif, la démarche a été enclenchée il y a plusieurs années. Ainsi, tout essai clinique déployé sur le sol européen doit au préalable être enregistré dans une base informatique : la base européenne EudraCT qui regroupe l'intégralité des essais en cours de réalisation.

Est-il vraiment nécessaire de multiplier les études sur une seule et même molécule ? Reprenons l'étude menée par l'IHU de Marseille dès le mois de mars 2020. Cette étude portait alors sur l'efficacité suggérée de l'Hydroxychloroquine dans le traitement des patients Covid positif. Cette étude a été menée sur un nombre extrêmement réduit de participants ce qui, comme nous l'avons explicité en détail dans la seconde partie de notre analyse, n'aurait dans tous les cas pas permis d'obtenir des résultats statistiquement significatifs exploitables.

Une première question se pose alors : pourquoi les comités d'éthiques ont-ils permis la mise en pratique d'une étude non conforme aux textes en vigueur? Pourquoi, au lieu de multiplier les études incluant un nombre si faible de participants, ne prévoit-on pas une mutualisation des capacités autour d'une étude commune afin d'obtenir une force de frappe plus importante, tant en terme de moyens humains que financiers. Tel était l'objectif de l'étude Discovery, mais nous l'avons vu, la fédération autour de ce projet commun n'a été qu'un vaste échec.

Nous proposons ici d'instaurer un rôle majeur et supplémentaire aux comités d'éthiques en temps de crise sanitaire. Pourquoi ne pourraient-ils pas imposer aux pourvoyeurs d'études une mutualisation des protocoles lorsque les essais sont similaires ? Sans enlever la liberté qui est propre à chaque professionnel de santé d'instruire l'étude qui lui semble la plus adéquate, nous pourrions imaginer que les études « similaires » soit menées chacune indépendamment dans la gestion des patients et des tests appliqués mais nous pourrions très bien envisager une transmission obligatoire des résultats ainsi que leur regroupement afin de garantir que ceux-ci soient exploitables.

Un exemple :

- Une étude sur l'Hydroxychloroquine est menée dans un centre hospitalier A avec une posologie fixée à, admettons, 400mg par jour
- Une autre étude sur la même molécule est menée dans un centre hospitalier B, à la même posologie

Chacun des centres récupérera alors des données sur l'efficacité, les effets indésirables potentiels survenus… Nous pourrions tout à fait envisager un regroupement des données sur un fichier commun, avec précision des caractéristiques propres à chaque patient (genre, âge, état clinique etc…) afin que chacune des équipes de chercheurs puisse s'en servir au moment de l'analyse et de l'obtention des résultats. Nous obtiendrions ainsi des données grandement consolidées grâce à la mise en place d'une telle méthode mais également une réactivité bien plus importante dans l'obtention de résultats exploitables. Il ne serait alors plus nécessaire d'attendre des mois afin de pouvoir juger de l'efficacité de telle ou telle molécule. Le recrutement et l'étude se faisant en parallèle dans plusieurs centres distincts, les résultats seraient obtenus bien plus rapidement.

Cependant, lors de l'analyse de l'étude menée par l'IHU du centre de Marseille, nous avions mentionné le risque d'introduire un biais important lié à la prise en charge humaine et psychologique des patients. Cependant, si nous extrapolons cette notion non pas a 40 mais à 4000 individus, le biais vient alors diminuer de façon considérable. Et notons également que le biais ne porte ici absolument pas sur la comparabilité des échantillons puisque, et nous insistons sur ce point, les témoins et les patients traités doivent se trouver dans un lieu identique…

Ici, nous ne séparons pas les 2 bras d'une étude, rendant sa comparabilité impossible, chaque centre d'études disposerait de ses propres patients, et de ses propres témoins. Il s'agit finalement, dans l'idée, d'un essai multicentrique mais qui garantit l'indépendance de chacun des acteurs concernés. Seul le regroupement des résultats serait demandé. Ainsi, si un des pourvoyeurs d'étude décide de stopper son essai, il le peut sans porter atteinte aux expérimentations menées par les autres promoteurs.

De même, si nous reprenons le principe d'adaptabilité développé précédemment, si le promoteur décide de modifier la posologie ou le traitement administré, alors ses résultats ne seront plus regroupés dans la base de données initiale mais ils seront intégrés dans une autre reprenant les caractéristiques de sa nouvelle étude.

En temps de crise sanitaire, afin de faciliter la récolte des résultats et leur analyse, afin de permettre toujours plus de réactivité et l'obtention de données consolidées, nous proposons donc ici la création de bases de données mutualisées pouvant servir conjoitement à tous les acteurs de la recherche, il s'agit finalement de mettre en place un système de méta-analyse en temps réel tout en gardant à l'esprit les droits de propriété industrielle et les brevets associés.

L'accès aux résultats d'études similaires devrait également permettre la création de débats entre les pairs, permettant de développer l'argumentaire et la réflexion de chacun des professionnels concernés.

THÈSE SOUTENUE PAR : Léa VARENNE

TITRE : MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES : ENTRE OBLIGATIONS RÉGLEMENTAIRES ET URGENCE SANITAIRE

CONCLUSION :

Un proverbe chinois dit *« Une méthode fixe n'est pas une méthode »*. Pourtant, l'Homme a oeuvré pendant des siècles afin de formaliser la méthodologie des essais cliniques au sein des différents référentiels réglementaires. La formalisation des idées, la structuration des étapes et la mise en place de standards méthodologiques ont permis, au fil des siècles, d'aboutir à un consensus scientifique international sur les obligations à respecter. Non sans utilité, ces prérogatives à respecter permettent d'assurer la sécurité des patients au sein de l'essai mais également l'obtention de résultats fiables et robustes afin que la communauté scientifique et médicale puisse reposer sur un socle de connaissances solides.

Cependant, cette fermeté d'application ne peut être appliquée en temps d'urgence sanitaire. Quand le temps manque, quand des vies sont en jeu, il est impératif de déployer tous les moyens nécessaires afin que la mise en place des essais cliniques puisse être facilitée ; telles pourraient être formulées les leçons à tirer de la situation actuelle. Ainsi, adaptabilité des protocoles, raccourcissement des délais d'instruction et compression de certaines étapes préliminaires semblent essentiels. Parallèlement, les capacités d'expertise des instances réglementaires doivent être renforcées afin qu'aucune dérive ne puisse être réalisée, que le développement des essais soit justifié et que les résultats obtenus soient à la fois utilisables et porteurs de sens.

Une fois la crise actuelle passée, il sera absolument primordial de formaliser ces leçons au sein des textes réglementaires nationaux et européens pour que si une telle situation se répète, chercheurs et scientifiques soient en mesure de collaborer sur une base réglementaire commune tout en connaissant les limites et les possibilités spécifiques à ce contexte.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le :

LE DOYEN :

Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE

Martine DELETRAZ-DELPORTE

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Classées par ordre de citation dans le texte

1. Bardie, Yann. Essais cliniques : du patient à l'objet de sciences. Sauramps Medical, 2014.

2. « Hippocrate ». Consulté le 4 mai 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Hippocrate.

3. Löwy, I. « Essais cliniques des thérapies nouvelles - Une approche historique. » *médecine/sciences* 14, nº 1 (1998): 122. https://doi.org/10.4267/10608/900.

4. « James Lind ». Consulté le 4 mai 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/James_Lind.

5. Charpentier, Arthur. « Une courte histoire des expériences randomiséees », 27 avril 2020.

6. Bardie, Yann. Essais cliniques : du patient à l'objet de sciences. Sauramps Medical, 2014.

7. Source de l'auteur

8. Demarez, Jean-Paul. « De Nuremberg à aujourd'hui: Les « Comités d'éthique » dans l'expérimentation humaine ». *médecine/sciences* 24, nº 2 (février 2008): 208−12. https://doi.org/10.1051/medsci/2008242208.

9. Amiel P., « "Code de Nuremberg" : texte original en anglais, traductions et adaptations en français », in Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice, Paris, Belles Lettres, 2011, appendice électronique http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/NurembergTrad

10. « Code de Nuremberg ». Consulté le 21 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Code_de_Nuremberg#:~:text=Le%20%C2%AB%20code%20de%20Nuremberg%20%C2%BB%20est,%C3%AAtre%20consid%C3%A9r%C3%A9es%20comme%20%C2%AB%20acceptables%20%C2%BB.

11. Demarez, J P. « La déclaration d Helsinki : origine, contenu et perspectives » 14 (2000): 6.

12. wma.net. « DÉCLARATION D'HELSINKI DE L'AMM – PRINCIPES ÉTHIQUES APPLICABLES À LA RECHERCHE MÉDICALE IMPLIQUANT DES ÊTRES HUMAINS ». Consulté le 5 avril 2020. https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/.

13. Baume, Mylène. « La révision de la déclaration d'Helsinki ou la légitimation rhétorique de l'injustice », décembre 2020. http://www.journaldusida.org/dossiers/lutte-contre-le-vih/ethique-dans-la-recherche/la-revision-de-la-declaration-d-helsinki-ou-la-legitimation-rhetorique-de-l-injustice.html.

14. Conseil de l'Union Européenne. « Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques ». Consulté le 10 avril 2020..

15. Amiel, Philippe. « La refondation de la réglementation française sur la recherche biomédicale par la loi du 9 août 2004 », 2004, 8. Consulté le 05.06.2020

16. Xavier Aurey, « Déclaration d'Helsinki et révisions successives », Fondamentaux.org, 2013 [http://www.fondamentaux.org/?p=371] . Consulté le 20.09.2020

17. De l'éthique au droit. Étude du Conseil d'État. Les essais sur l'homme. Paris : La Documentation Française 1988; n° 4855 : 21, Consulté le 10.10.2020

18. « Loi Huriet-Sérusclat. Version originale publiée dans le JORF. », 1988, 80. Consulté le 06.10.2020

19. « Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 DITE HURIET RELATIVE A LA PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES », 22 décembre 1988. Consulté le 16.04.2020 https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000508831/.

20. Xavier Aurey, « Déclaration d'Helsinki et révisions successives », Fondamentaux.org, 2013 [http://www.fondamentaux.org/?p=371] . Consulté le 20.09.2020

21. Journal officiel des Communautés Européennes. « Directive 2001/20/CE du parlement Européen et du Conseil du 04 avril 2001 », 1 mai 2001. Consulté le 20.04.2020 https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=ES.

22. Amiel, Philippe. « La refondation de la réglementation française sur la recherche biomédicale par la loi du 9 août 2004 », 2004, 8. Consulté le 15.08.2020

23. Lemaire, Françoiis. « La recherche avec bénéfice individuel direct existe-t-elle ? », février 2004. Consulté le 17.08.2020

24. « Comités d'éthiques - Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil », 15 novembre 2003. Consulté le 12.06.2020 https://www.ordomedic.be/fr/avis/conseil/comites-d%27ethique-directive-200120ce-du-parlement-europeen-et-du-conseil.

25. « LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1) », 11 août 185apr. J.-C. Consulté le 15.08.2020 https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000787078/.

26. « Loi Jardé ou LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1) », 6 mars 56apr. J.-C.Consulté le 18.08.2020 https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025441587/.

27. « RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE », 16 avril 2014. Consulté le 10.11.2020 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_fr.pdf.

28. « L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision ». Consulté le 3 mai 2020. https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0.

29. « Comités de Protection des Personnes », 22 août 2020. https://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp.

30. « Création d'un Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CEREES) ». Consulté le 25 septembre 2020. https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Actualites/Actu-2.

31. « CNIL : rôle, mission, RGPD... », 3 décembre 2019. https://www.journaldunet.fr/management/guide-du-management/1198287-cnil-commission-nationale-de-l-informatique-role-mission-rgpd/.

32. ANSM. « Les différentes procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments de thérapie innovante ». Consulté le 10 juillet 2020. https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments-de-theraphie-innovante/(offset)/2.

33. ANSM. « Les différentes procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments de thérapie innovante ». Consulté le 10 juillet 2020. https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments-de-theraphie-innovante/(offset)/2.

34. ANSM. « Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la procédure Fast-Track auprès de l'ANSM. Guide pratique d'information pour les demandeurs. Phase test – Octobre 2018 », 10 octobre 2018. Consulté le 03 juin 2020.

35. ANSM. « CTFG et Evaluation coordonnée des essais cliniques multinationaux de médicaments au niveau européen (VHP) ». Consulté le 10 juillet 2020. https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/CTFG-et-Evaluation-coordonnee-des-essais-cliniques-multinationaux-de-medicaments-au-niveau-europeen-VHP/(offset)/9.

36. HMA. « Clinical Trials Facilitation Groups Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications », juin 2013. Consulté le 12 juillet 2020 https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2013_06_CTFG_VHP.pdf?sc_site=website.

37. ANSM. « Les différentes procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments de thérapie innovante ». Consulté le 10 juillet 2020.

38. « Essai clinique ». Consulté le 7 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Essai_clinique.

39. « Essai clinique ». Consulté le 7 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Essai_clinique.

40. Source de l'auteur

41. Source de l'auteur

42. Source de l'auteur

43. « Essais de supériorité et de non infériorité ». Consulté le 17 novembre 2020. file:///Users/leavarenne/Downloads/86097%20(2).pdf.

44. Herr, Marie. « Essais de non-infériorité et d'équivalence : points clés de méthodologie ». Consulté le 17 novembre 2020. https://www.hal.inserm.fr/inserm-01576223/document.

45. « Essai clinique ». Consulté le 7 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Essai_clinique.

46. Source de l'auteur

47. « Les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments - Médicament : restaurer la confiance ». Consulté le 18 novembre 2020. https://www.senat.fr/rap/r05-382/r05-38228.html.

48. « Cancer ». Consulté le 18 octobre 2020. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1.

49. Tranchand, B. « Méthodologie des essais cliniques en cancérologie - Design of clinical trials in oncology » 22 (2008): 13.

50. « Criste de la vache folle ». Consulté le 6 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Crise_de_la_vache_folle.

51.« Les crises sanitaires de ces dernières années », 7 juin 2011. https://www.nouvelobs.com/galeries-photos/planete/20110607.OBS4655/les-crises-sanitaires-de-ces-dernieres-annees.html.

52. OMS. « Définitions OMS de différents niveaux d'urgence sanitaire ». Consulté le 6 octobre 2020. https://www.who.int/hac/donorinfo/g3_contributions/fr/.

53. « Virus Ebola ». Consulté le 5 mai 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_Ebola.

54. « Maladie à virus Ebola », 17 novembre 2018. https://www.who.int/ebola/fr/.

55. OMS. « Maladie à virus Ebola : sécurité et santé au travail - note d'information conjointe OMS/OIT à l'intention des travailleurs et des employeurs (mis à jour le 5 septembre 2014) », 5 septembre 2019. https://www.who.int/occupational_health/publications/ebola_osh/fr/.

56. OMS. « Diagnostic en laboratoire de la maladie à virus Ebola ». Consulté le 6 avril 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/164584/WHO_EVD_GUIDANCE_LAB_14.1_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

57. « Maladie à virus Ebola », 17 novembre 2018. https://www.who.int/ebola/fr/.

58. « Les origines de l'épidémie d'Ebola 2014 », janvier 2015. https://www.who.int/csr/disease/ebola/one-year-report/virus-origin/fr/.

59. OMS. « Les facteurs qui ont contribué à la propagation cachée du virus Ebola et empêché son confinement rapide », janvier 2015. https://www.who.int/csr/disease/ebola/one-year-report/factors/fr/.

60. OMS. « Nouveau protocole de l'OMS pour réduire la transmission du virus Ebola lors des inhumations ». Consulté le 6 avril 2020. https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2014/ebola-burial-protocol/fr/.

61. Commission européenne. « Réaction de l'UE à l'épidémie d'Ebola ». Consulté le 21 avril 2020. https://ec.europa.eu/echo/files/aid/countries/factsheets/thematic/wa_ebola_fr.pdf.

62. « AMM européenne conditionnelle pour un premier vaccin contre Ebola, Ervebo* », 12 novembre 2019. https://www.apmnews.com/freestory/10/343242/amm-europeenne-conditionnelle-pour-un-premier-vaccin-contre-ebola%2C-ervebo.

63. EMEA. « GUIDELINE ON COMPASSIONATE USE OF MEDICINAL PRODUCTS, PURSUANT TO ARTICLE 83 OF REGULATION (EC) No 726/2004 », 10 juillet 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-726/2004_en.pdf.

64. « Usage compassionnel », 23 novembre 2016. https://toolbox.eupati.eu/resources/usage-compassionnel/?lang=fr.

65. « Compassionate Use ». Consulté le 7 avril 2020. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use.

66.

Roy, Soline. « Ebola : efficacité record pour le vaccin testé en Guinée », 31 juillet 2020. https://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/07/31/23990-ebola-efficacite-record-pour-vaccin-teste-guinee.

67. « VSV-EBOV ». Consulté le 7 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/VSV-EBOV.

68. Roy, Soline. « RDC : Le vaccin contre Ebola est entrain de faire ses preuves », 12 décembre 2019. https://sante.lefigaro.fr/article/rdc-le-vaccin-contre-ebola-est-en-train-de-faire-ses-preuves/.

69. ONU Info. « En RDC, la dernière épidémie d'Ebola présente des risques élevés à l'échelle nationale et régionale (OMS) », 3 août 2018. https://news.un.org/fr/story/2018/08/1020492.

70. HAS. « Utilisation du vaccin contre la maladie à virus Ebola ERVEBO », 2 mars 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3159895/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-maladie-a-virus-ebola-ervebo.

71. HAS. « COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 19 FEVRIER 2020 vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué ERVEBO Première évaluation ». Consulté le 13 novembre 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/ct-18117_plan_d_acces_25112015.pdf.

72. « La RDC autorise l'utilisation de vaccins recommandés par l'OMS pour enrayer l'épidémie d'Ebola », 29 mai 2017. https://www.jeuneafrique.com/443139/politique/

rdc-autorise-lutilisation-de-vaccins-contre-ebola-recommandes-loms-enrayer-lepidemie/.

73. OMS. « Premier essai jamais réalisé avec plusieurs médicaments contre Ebola en République démocratique du Congo », 26 novembre 2018. https://www.who.int/fr/news/item/26-11-2018-democratic-republic-of-the-congo-begins-first-ever-multi-drug-ebola-trial.

74. Le Brun, Fanny. « Ebola : nouvelle AMM européenne pour un vaccin basé sur une technologie innovante », 7 juillet 2020. https://www.univadis.fr/viewarticle/ebola-nouvelle-amm-europeenne-pour-un-vaccin-base-sur-une-technologie-innovante-724674#:~:text=Ce%20nouveau%20vaccin%20contre%20Ebola,composants%20%3A%20Zabdeno%C2%AE%20(Ad26.

75. Source de l'auteur

76. Gozlan, Marc. « Il était une fois le Coronavirus », 27 mars 2020. https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/03/27/il-etait-une-fois-les-coronavirus%E2%80%A8/.

77. Source de l'auteur

78. « CORONAVIRUS : COVID-19, SARS-COV-2, 2019-NCOV… A QUOI RENVOIENT CES DIFFÉRENTS NOMS ? », 24 mars 2020. https://www.cnews.fr/monde/2020-03-24/coronavirus-covid-19-sars-cov-2-2019-ncov-quoi-renvoient-ces-differents-noms-927974.

79. « Comment le coronavirus pénètre dans nos cellules et s'y réplique… Et comment le contrer », 5 mai 2020. https://www.industrie-techno.com/article/covid-19-les-mecanismes-viraux-du-sras-cov2-et-les-medicaments-qui-s-y-attaquent.59681.

80. Source de l'auteur

81. « Le SRAS-CoV, un coronavirus à l'origine d'une épidémie mondiale d'ampleur considérable », 20 mai 2019. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/le-sras-cov-un-coronavirus-a-l-origine-d-une-epidemie-mondiale-d-une-ampleur-considerable.

82. « Syndrome Respiratoire Aigu Sévère ». Consulté le 2 mai 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_respiratoire_aigu_s%C3%A9v%C3%A8re.

83. « SRAS ». Consulté le 18 novembre 2020. https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sras.

84. Deluzarche, Céline. « SRAS, Ebola, Zika, H1N1… Comment se sont terminées les précédentes épidémies ? », 21 avril 2020. https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/epidemie-sras-ebola-zika-h1n1-sont-terminees-precedentes-epidemies-80626/.

85. Morinet, Fréderic. « Le taux de reproduction R0 des virus : à propos du MERS-CoV ». Consulté le 20 juillet 2020. https://www.revuebiologiemedicale.fr/echos-de-presse/echos-de-presse-archives/144-le-taux-de-reproduction-r0-des-virus-a-propos-du-mers-cov.html.

86. OMS. « Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) », 11 mars 2019. https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov).

87. OMS. « Covid-19 : Chronologie de l'action de l'OMS », 27 avril 2020. https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19.

88. « Chronologie de la pandémie de Covid-19 ». Consulté le 10 juillet 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Chronologie_de_la_pand%C3%A9mie_de_Covid-19.

89. Source de l'auteur à partir des données de la sourne n°88

90. Gozlan, Marc. « Il était une fois le Coronavirus », 27 mars 2020. https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/03/27/il-etait-une-fois-les-coronavirus%E2%80%A8/.

91. OMS. « Essai clinique Solidarity de traitements contre la Covid-19 ». Consulté le 21 août 2020. https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments.

92. OMS. « Essai Solidarity de l'OMS : comment un médecin espagnol participe à la course aux traitements contre la Covid-19 », 7 mai 2020. https://www.who.int/fr/news-

room/feature-stories/detail/who-solidarity-trial-how-a-spanish-doctor-joined-the-race-for-a-covid-19-treatment.

93. WHO Solidarity trial consortium, Hongchao Pan, Richard Peto, Quarraisha Abdool Karim, Marissa Alejandria, Ana Maria Henao-Restrepo, César Hernández García, et al. « Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 –Interim WHO SOLIDARITY Trial Results ». Preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 15 octobre 2020. https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.

94. Kern, Julie. « Remdesivir ». Consulté le 5 juin 2020. https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medicaments-remdesivir-18689/.

95. « Remdesivir ». Consulté le 5 juin 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Remd%C3%A9sivir.

96. « Remdesivir chez les patients adultes avec une forme grave de COVID-19 : étude randomisée, controlée, en double aveugle », 6 mai 2020. https://www.srlf.org/reactu/remdesivir-chez-les-patients-adultes-avec-une-forme-grave-de-covid-19-etude-randomisee-controlee-en-double-aveugle/.

97. « Kaletra 200mg/50mg cp pellic ». Consulté le 5 juin 2020. https://www.vidal.fr/Medicament/kaletra-75079.htm.

98. « Hydroxychloroquine ». Consulté le 5 juin 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Hydroxychloroquine.

99. WHO Solidarity trial consortium, Hongchao Pan, Richard Peto, Quarraisha Abdool Karim, Marissa Alejandria, Ana Maria Henao-Restrepo, César Hernández García, et al. « Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 –Interim WHO SOLIDARITY Trial Results ». Preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 15 octobre 2020. https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.

100. Figure 2 ete 3 WHO Solidarity trial consortium, Hongchao Pan, Richard Peto, Quarraisha Abdool Karim, Marissa Alejandria, Ana Maria Henao-Restrepo, César Hernández García, et al. « Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 –Interim WHO SOLIDARITY Trial Results ». Preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 15 octobre 2020. https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.

101. « RCT SOLIDARITY TRIAL: les résultats de l'essai clinique sur la COVID-19 », 16 octobre 2020. https://quoidansmonassiette.fr/rct-solidarity-trial-resultats-covid-19-oms-essai-clinique-mortalite/.

102. « Covid-19 : Essai Discovery », 7 juillet 2020. https://www.chu-lyon.fr/fr/covid-19-essai-discovery.

103. « Discovery, Essai clinique ». Consulté le 27 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Discovery_(essai_clinique).

104. Laffont, Sandra. « Covid-19 : A Lyon, la professeure Ader dirige un essai clinique crucial… et loin du buzz », 29 mars 2020. https://www.latribune.fr/economie/international/covid-19-a-lyon-la-professeure-ader-dirige-un-essai-clinique-crucial-et-loin-du-buzz-843707.html.

105. « Covid-19 : Démarrage de l'essai clinique Discovery », 24 mars 2020. https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/covid-19-demarrage-essai-clinique-discovery.

106. Aget, Alexandre. « L'OMS et l'Europe lancent des mega études sur les traitements les plus prometteurs contre le coronavirus », 24 mars 2020. https://up-magazine.info/le-vivant/sciences/40165-loms-et-leurope-lancent-des-mega-etudes-sur-les-traitements-les-plus-prometteurs-contre-le-coronavirus/.

107. Source de l'auteur, construit à partir des données disponibles dans « L'essai clinique Discovery contre le Covid-19 a démarré dimanche 22 mars 2020 à Lyon », 30 mars 2020. https://idexlyon.universite-lyon.fr/les-actualites/l-essai-clinique-discovery-contre-la-covid-19-a-demarre-dimanche-22-mars-2020-a-lyon-158999.kjsp#:~:text=Le%20projet-,L'essai%20clinique%20%C2%AB%20Discovery%20%C2%BB%20contre%20la%20COVID%2D19,22%20mars%202020%20%C3%A0%20Lyon&text=%C2%AB%20Discovery%20%C2%BB%2C%20un%20essai%20clinique,inclure%20800%20patients%20en%20France.

108. « L'essai clinique Discovery contre le Covid-19 a démarré dimanche 22 mars 2020 à Lyon », 30 mars 2020. https://idexlyon.universite-lyon.fr/les-actualites/l-essai-clinique-discovery-contre-la-covid-19-a-demarre-dimanche-22-mars-2020-a-lyon-158999.kjsp#:~:text=Le%20projet-,L'essai%20clinique%20%C2%AB%20Discov

ery%20%C2%BB%20contre%20la%20COVID%2D19,22%20mars%202020%20%C3%A0%20Lyon&text=%C2%AB%20Discovery%20%C2%BB%2C%20un%20essai%20clinique,inclure%20800%20patients%20en%20France.

109. « « Essai de traitements du COVID-19 chez les adultes hospitalisés (DisCoVeRy) », 20 mars 2020.https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948.

110. « Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis », 22 mai 2020. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext.

111. « Coronavirus : vers le retour dans l'étude Discovery de patients traités à l'Hydroxychloroquine », 4 juin 2020. https://www.leparisien.fr/societe/coronavirus-l-etude-europeenne-discovery-envisage-de-reetudier-l-hydroxychloroquine-04-06-2020-8329827.php.

112. « Discovery/Hydocovid : les essais cliniques d'hydroxychloroquine suspendus dans les Hauts-de-France », 12 juin 2020. https://france3-regions.francetvinfo.fr/hauts-de-france/nord-0/discoveryhycovid-essais-cliniques-hydroxychloroquine-suspendus-hauts-france-1834378.html.

113. Morin, Hervé. « The Lancet » annonce le retrait de son étude sur l'hydroxychloroquine. », 5 juin 2020. https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/06/04/hydroxychloroquine-trois-auteurs-de-l-etude-du-lancet-se-retractent_6041803_1650684.html.

114. « Coronavirus : bientôt la réintroduction de la chloroquine dans l'étude européenne Discovery? », 4 juin 2020. https://www.lyonmag.com/article/108095/coronavirus-bientot-la-reintroduction-de-la-chloroquine-dans-l-etude-europeenne-discovery.

115. « L'OMS met un terme à l'étude de l'Hydroxychloroquine et du lopinavir/ritanovir comme traitements potentiels de la COVID-19 », 4 juillet 2020. https://www.who.int/fr/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19#:~:text=Ces%20r%C3%A9sultats%20provisoires%20montrent%20que,par%20comparaison%20aux%20soins%20standard.

116. « Didier Raoult ». Consulté le 28 avril 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Didier_Raoult.

117. Raoult, Didier. « Coronavirus en Chine : doit-on se sentir concerné ? », 23 janvier 2020. https://www.mediterranee-infection.com/coronavirus-en-chine-doit-on-se-sentir-concerne/.

118. « Covid19 & Chloroquine : à propos d'une étude très fragile, et d'un dangereux emballement médiatique et politique », 22 mars 2020. http://curiologie.fr/2020/03/chloroquine/.

119. « Coronavirus : vers une sortie de crise ? », youtube.com, *(Consulté le 30.02.2020)*

120. Gautret, Philippe, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang, Line Meddeb, Morgane Mailhe, Barbara Doudier, et al. « Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial ». *International Journal of Antimicrobial Agents* 56, nº 1 (juillet 2020): 105949. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

121. « Clairance (biologie) ». Consulté le 6 octobre 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/Clairance_(biologie).

122. Raulin, Nathalie. « Le buzz sur la chloroquine freine l'essai clinique européen Discovery », 26 mars 2020. https://www.liberation.fr/france/2020/03/26/le-buzz-sur-la-chloroquine-freine-l-essai-clinique-europeen-discovery_1783176.

123. Martin, Clarisse. « Coronavirus : Pourquoi l'essai européen Discovery prend du retard », 7 mai 2020. https://www.bfmtv.com/sante/coronavirus-pourquoi-l-essai-europeen-discovery-prend-du-retard_AN-202005070147.html.

124. « Chloroquine : le protocole Raoult », 24 mars 2020. https://www.franceculture.fr/emissions/radiographies-du-coronavirus/chloroquine-le-protocole-raoult.

125. Gautret, Philippe, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang, Line Meddeb, Morgane Mailhe, Barbara Doudier, et al. « Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial ». *International Journal of Antimicrobial Agents* 56, nº 1 (juillet 2020): 105949. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

126. « Les énormes failles éthiques et méthodologiques dans l'essai Raoult : analyse », 7 avril 2020. https://www.les-crises.fr/les-enormes-failles-ethiques-et-methodologiques-dans-l-essai-raoult-analyse-par-olivier-berruyer/.

127. « Chloroquine : le protocole Raoult », 24 mars 2020. https://www.franceculture.fr/emissions/radiographies-du-coronavirus/chloroquine-le-protocole-raoult.

128. Siphonaria, Tasmanica. « Représentation graphique des résultats de l'étude de l'IHU Marseille ». Consulté le 18 novembre 2020. https://pubpeer.com/publications/B4044A446F35DF81789F6F20F8E0EE#32.

129. « RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE », 16 avril 2014. Consulté le 10.11.2020 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_fr.pdf

130. Pierre, Allain. « Etudes chez l'animal ou études pré-cliniques ». Consulté le 12 octobre 2020. https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/etapes-etude-medicament/etude-animal-etude-preclinique/.

131. « RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE », 16 avril 2014. Consulté le 10.11.2020 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_fr.pdf

132. « Evidence Based Medicine ». Consulté le 18 octobre 2020. https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9decine_fond%C3%A9e_sur_les_faits.

133. P. Trouiller, Evaluation des produits de santé, Université Grenoble-Alpes. Consulté le 18.10.2020.

ANNEXES

1. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ou Loi Huriet-Sérusclat

LOIS

LOI n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (1)

NOR : *SPSX8810045L*

L'Assemblée nationale et le Sénat ont adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont le teneur suit :

Art. 1er. – Il est inséré, après le livre II du code de la santé publique relatif à la protection sanitaire de la famille et de l'enfance, un livre II *bis* ainsi rédigé :

« LIVRE II *bis*

« Protection des personnes
qui se prêtent à des recherches biomédicales

« *Art. L. 209-1.* – Les essais, études ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes : "recherche biomédicale".

« Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice thérapeutique direct pour la personne qui s'y prête sont des recherches à finalité thérapeutique directe. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont sans finalité thérapeutique directe.

« La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain est dénommée ci-après le promoteur. La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sont dénommées ci-après les investigateurs.

« Lorsque le promoteur d'une recherche confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

« TITRE Ier

« Dispositions générales

« *Art. L. 209-2.* – Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

« – si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;

« – si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;

« – si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

« *Art. L. 209-3.* – Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

« – sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;

« – dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

« *Art. L. 209-4.* – Les recherches sans finalité thérapeutique directe sur les femmes enceintes ou qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque prévisible pour la santé de la femme ou de l'enfant et si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes liés à la grossesse ou à l'allaitement.

« *Art. L. 209-5.* – Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé.

« *Art. L. 209-6.* - Les mineurs, les majeurs sous tutelle, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social et les malades en situation d'urgence ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé.

« Toutefois, les recherches sans finalité thérapeutique directe sont admises si les trois conditions suivantes sont remplies :

« - ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ;

« - être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap ;

« - ne pouvoir être réalisées autrement.

« *Art. L. 209-7.* - Pour les recherches biomédicales sans finalité thérapeutique directe, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, sans toutefois que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

« Pour les recherches biomédicales à finalité thérapeutique directe, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute, sans toutefois que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

« Pour toute recherche biomédicale, le promoteur souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.

« *Art. L. 209-8.* - La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière hormis le remboursement des frais exposés et sous réserve de dispositions particulières prévues par l'article L. 209-15 du présent code relatif aux recherches sans finalité thérapeutique directe.

« TITRE II

« Du consentement

« *Art. L. 209-9.* - Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître :

« - l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;

« - les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;

« - l'avis du comité mentionné à l'article L. 209-12 du présent code.

« Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

« A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionnner cette éventualité.

« Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité.

« Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

« Toutefois, en cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité instauré par l'article L. 209-11 du présent code peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui de ses proches s'ils sont présents, dans les conditions prévues ci-dessus. L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

« *Art. L. 209-10.* - Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs sous tutelle :

« - le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L. 209-9 du présent code, par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. Pour les mineurs ou les majeurs sous tutelle, le consentement est donné par le tuteur pour les recherches à finalité thérapeutique directe ne présentant pas un risque prévisible sérieux et, dans les autres cas, par le tuteur autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles ;

« - le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement.

« TITRE III

« Dispositions administratives

« *Art. L. 209-11.* - Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agrée un ou, selon les besoins, plusieurs comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

« Le ministre fixe par arrêté le nombre de comités dans chaque région.

« Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège. Ils exercent leur mission en toute indépendance. Ils doivent être dotés de la personnalité juridique.

« Les comités sont composés de manière à assurer une diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.

« Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région, par tirage au sort des candidats.

« Les membres des comités, les personnes appelées à collaborer à leurs travaux et les agents de l'Etat qui en sont dépositaires sont tenus, dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 378 du code pénal, de garder secrètes les informations dont ils peuvent avoir connaissance à raison de leurs fonctions et qui sont relatives à la nature des recherches, aux personnes qui les organisent ou qui s'y prêtent ou aux produits, objets ou méthodes expérimentés.

« Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.

« Le ministre de la santé peut retirer l'agrément si les conditions d'indépendance, de composition et de fonctionnement nécessaires pour assurer leur mission dans les meilleures conditions ne sont plus satisfaites.

« *Art. L. 209-12.* - Avant de réaliser une recherche sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale ayant son siège dans la région où il exerce son activité.

« Dans le cas d'une recherche confiée à plusieurs investigateurs, l'avis prévu à l'alinéa précédent est demandé par l'investigateur coordonnateur, qui soumet le projet à un comité siégeant dans la région où il exerce son activité.

« Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. Il communique au ministre chargé de la santé tout avis défavorable donné à un projet de recherche.

« Avant sa mise en œuvre, le promoteur transmet au ministre chargé de la santé une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de

l'avis du comité consulté. Cet avis ne le dégage pas de sa responsabilité. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en œuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par le ministre.

« Le ministre peut, à tout moment, en cas de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions du présent livre, suspendre ou interdire une recherche biomédicale.

« *Art. L. 209-13.* - Les médecins inspecteurs de la santé et les pharmaciens inspecteurs de la santé ont qualité pour veiller au respect des dispositions du présent livre et des textes réglementaires pris pour son application.

« TITRE IV

« Dispositions particulières aux recherches sans finalité thérapeutique directe

« *Art. L. 209-14.* - Les recherches biomédicales sans finalité thérapeutique directe ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent.

« Elles doivent être précédées d'un examen médical des personnes concernées. Les résultats de cet examen leur sont communiqués par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

« *Art. L. 209-15.* - Dans le cas d'une recherche sans finalité thérapeutique directe à l'égard des personnes qui s'y prêtent, le promoteur verse à ces personnes une indemnité en compensation des contraintes subies. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé.

« Les recherches effectuées sur des mineurs, des majeurs sous tutelle ou des personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social ne peuvent en aucun cas donner lieu à une telle indemnité.

« *Art. L. 209-16.* - Toute recherche biomédicale sans finalité thérapeutique directe sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale est interdite.

« L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies.

« *Art. L. 209-17.* - Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans finalité thérapeutique directe.

« Pour chaque recherche sans finalité thérapeutique directe, le protocole soumis à l'avis consultatif du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale détermine une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche sans finalité thérapeutique directe. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

« En vue de l'application des dispositions ci-dessus, le ministre chargé de la santé établit et gère un fichier national.

« *Art. L. 209-18.* - Les recherches biomédicales sans finalité thérapeutique directe ne peuvent être réalisées que dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, autorisé, à ce titre, par le ministre chargé de la santé.

« TITRE V

« Sanctions pénales

« *Art. L. 209-19.* - Est puni d'une peine d'emprisonnement de six mois à trois ans et d'une amende de 12 000 F à 200 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer sur l'être humain une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement prévu par les articles L. 209-9 et L. 209-10 du présent code, ou alors qu'il aura été retiré.

« Est punie des peines prévues à l'alinéa précédent toute personne qui aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale en infraction aux dispositions des articles L. 209-4 à L. 209-6 et du dernier alinéa de l'article L. 209-9.

« *Art. L. 209-20.* - Est puni d'un emprisonnement de deux mois à un an et d'une amende de 6 000 F à 100 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement :

« - quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale sans avoir obtenu l'avis préalable prévu par l'article L. 209-12 du présent code ;

« - quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale dans des conditions contraires aux dispositions des deux premiers alinéas de l'article L. 209-17 du présent code ;

« - quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer, continué de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale dont la réalisation a été interdite ou suspendue par le ministre chargé de la santé.

« L'investigateur qui réalise une telle recherche en infraction aux dispositions de l'article L. 209-18 est puni des mêmes peines.

« *Art. L. 209-21.* - Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 209-7 du présent code est puni d'un emprisonnement de un à six mois et d'une amende de 6 000 F à 100 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement.

Art. 2. - Après le 14° *bis* de l'article 81 du code général des impôts, il est inséré un 14° *ter* ainsi rédigé :

« 14° *ter* L'indemnité prévue par l'article L. 209-15 du code de la santé publique ; ».

Art. 3. - La première phrase du premier alinéa de l'article L. 564 du code de la santé publique est ainsi rédigée :

« Dans tous les établissements qu'ils sont chargés d'inspecter, les pharmaciens inspecteurs de la santé ont qualité pour rechercher et constater les infractions aux dispositions du présent livre, aux dispositions du livre II *bis*, en application de l'article L. 209-13 dudit livre, aux lois sur la répression des fraudes et plus généralement à toutes les lois qui concernent l'exercice de la pharmacie et aux textes réglementaires pris pour leur application. »

Art. 4. - Le septième alinéa (6°) de l'article L. 605 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« 6° Les règles applicables à l'expérimentation des médicaments en vue de leur autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux essais organisés après la délivrance de cette autorisation ; ».

Art. 5. - Après l'article L. 577 *bis* du code de la santé publique, il est inséré un article L. 577 *ter* ainsi rédigé :

« *Art. L. 577* ter. - Dans les établissements sanitaires ou sociaux, publics ou privés qui sont titulaires d'une licence d'exercice de pharmacie, en application de l'article L. 577 du présent code, le pharmacien assurant la gérance de cette pharmacie doit être préalablement informé par le promoteur des essais, études ou expérimentations envisagés sur des produits, substances ou médicaments.

« Ces produits, substances ou médicaments sont détenus et dispensés par le ou les pharmaciens de l'établissement. »

Art. 6. - Des décrets en Conseil d'Etat fixent les modalités d'application de la présente loi et notamment :

1° La composition et les conditions d'agrément, de financement, de fonctionnement et de nomination des membres des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale ainsi que la nature des informations qui doivent leur être communiquées par l'investigateur et sur lesquelles ils sont appelés à émettre leur avis ;

2° Les conditions de la constitution, de la gestion et de la consultation du fichier national prévu à l'article L. 209-17 du code de la santé publique ;

3° Les conditions de l'autorisation prévue à l'article L. 209-18 du même code ;

4° La nature des informations qui doivent être communiquées par le promoteur au ministre chargé de la santé, dans la lettre d'intention mentionnée à l'article L. 209-12 du code de la santé publique.

Les articles L. 209-11, L. 209-12, L. 209-17, L. 209-18 et L. 209-20 (premier à troisième et dernier alinéas) du code de la santé publique entreront en vigueur aux dates fixées par les textes pris pour leur application et au plus tard le 1er janvier 1990.

La présente loi sera exécutée comme loi de l'Etat.

Fait à Paris, le 20 décembre 1988.

FRANÇOIS MITTERRAND

Par le Président de la République :

Le Premier ministre,
MICHEL ROCARD

Le garde des sceaux, ministre de la justice,
PIERRE ARPAILLANGE

Le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale, porte-parole du Gouvernement,
CLAUDE ÉVIN

Le ministre de la recherche et de la technologie,
HUBERT CURIEN

---

(1) Travaux préparatoires : loi n° 88-1138.

Sénat :

Proposition de loi n° 286 rectifiée *bis* (1987-1988) ;

Rapport de M. Claude Huriet, au nom de la commission des affaires sociales, n° 19 (1988-1989) ;

Discussion et adoption le 12 octobre 1988.

Assemblée nationale :

Proposition de loi, adoptée par le Sénat, n° 293 ;

Rapport de M. Bernard Charles, au nom de la commission des affaires culturelles, n° 356 ;

Discussion les 23 novembre et 12 décembre 1988 ;

Adoption le 12 décembre 1988.

Sénat :

Projet de loi, adopté par l'Assemblée nationale, n° 131 (1988-1989) ;

Rapport de M. Claude Huriet, au nom de la commission des affaires sociales, n° 132 (1988-1989) ;

Discussion et adoption le 13 décembre 1988.

2. Annexe 1 du Réglement n°536/2014

ANNEXE I

DOSSIER DE DEMANDE INITIALE

A. INTRODUCTION ET PRINCIPES GÉNÉRAUX

1. Le cas échéant, le promoteur se réfère à toute demande antérieure. Si ces demandes ont été déposées par un autre promoteur, il y a lieu de transmettre l'accord écrit de ce dernier.

2. Lorsqu'un essai clinique a plusieurs promoteurs, le dossier de demande contient des informations détaillées sur les responsabilités qui incombent à chacun des promoteurs.

3. La demande est signée par le promoteur ou un représentant de celui-ci. Par cette signature, le promoteur confirme s'être assuré que:

   a) les informations fournies sont complètes;

   b) les documents joints représentent un état fidèle des informations disponibles;

   c) l'essai clinique doit être conduit conformément au protocole; et

   d) l'essai clinique doit être conduit conformément au présent règlement.

4. Le dossier de demande concernant une demande se limitant à la partie I du rapport d'évaluation visé à l'article 11 se limite aux sections B à J et Q de la présente annexe.

5. Sans préjudice de l'article 26, le dossier de demande concernant une demande limitée à la partie II du rapport d'évaluation visé à l'article 11 et le dossier de demande concernant une demande visée à l'article 14 se limitent aux sections K à R de la présente annexe.

B. LETTRE D'ACCOMPAGNEMENT

6. La lettre d'accompagnement indique le numéro UE d'essai et le numéro universel de l'essai et attire l'attention sur toute caractéristique particulière de l'essai clinique.

7. Elle ne doit cependant pas nécessairement reproduire les informations figurant déjà dans le formulaire de demande de l'Union, sauf dans les cas suivants:

   a) si la population participant à l'essai clinique présente des caractéristiques spécifiques, tels des participants incapables de donner leur consentement éclairé, des mineurs et des femmes enceintes ou allaitantes;

   b) si l'essai clinique implique d'administrer pour la première fois une nouvelle substance active à des êtres humains;

   c) si des avis scientifiques sur l'essai clinique ou le médicament expérimental ont été rendus par l'Agence, un État membre ou un pays tiers;

   d) si l'essai clinique s'inscrit ou est destiné à s'inscrire dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) tel qu'il est défini au titre II, chapitre 3, du règlement (CE) n° 1901/2006 (si l'Agence a déjà publié une décision sur le PIP, la lettre d'accompagnement contient un lien vers la décision de l'Agence sur son site internet);

   e) si le médicament expérimental ou auxiliaire est un stupéfiant, une substance psychotrope ou un médicament radiopharmaceutique;

   f) si le médicament expérimental consiste en un ou plusieurs organismes génétiquement modifiés ou en contient;

   g) si le promoteur a obtenu la désignation comme médicament orphelin pour le médicament expérimental destiné au traitement d'une maladie orpheline;

   h) une liste exhaustive, comprenant le statut réglementaire, de tous les médicaments expérimentaux et une liste de tous les médicaments auxiliaires; et

i) une liste des dispositifs médicaux devant faire l'objet d'une investigation dans le cadre de l'essai clinique mais ne faisant pas partie du ou des médicaments expérimentaux, accompagnée d'une déclaration précisant si les dispositifs médicaux disposent d'un marquage CE pour l'usage auquel ils sont destinés.

8. La lettre d'accompagnement précise où figurent, dans le dossier de demande, les informations énumérées au paragraphe 7.

9. La lettre d'accompagnement indique si le promoteur considère l'essai clinique comme un essai clinique à faible niveau d'intervention et contient une justification détaillée de cette affirmation.

10. La lettre d'accompagnement indique si la méthodologie de l'essai clinique requiert que des groupes de participants, plutôt que des participants individuels, soient répartis de manière à recevoir différents médicaments expérimentaux lors d'un essai clinique, et par conséquent si le consentement éclairé sera obtenu par des moyens simplifiés.

11. La lettre d'accompagnement indique l'emplacement dans le dossier de demande des informations nécessaires pour déterminer si un effet indésirable est à considérer comme une suspicion d'effet indésirable grave et inattendu, c'est-à-dire les informations de référence sur la sécurité.

12. Dans le cas d'un nouveau dépôt, la lettre d'accompagnement précise le numéro UE d'essai de la demande d'essai clinique précédente, met en évidence les modifications qui ont été effectuées par comparaison avec le dépôt précédent et, le cas échéant, expose la manière dont les éventuels problèmes non résolus lors du premier dépôt ont été traités.

C. FORMULAIRE DE DEMANDE DE L'UNION

13. Le formulaire de demande de l'Union, dûment complété.

D. PROTOCOLE

14. Le protocole décrit l'objectif, la conception, la méthodologie, les aspects statistiques, la finalité et l'organisation de l'essai clinique.

15. Le protocole est identifié par:

a) le titre de l'essai clinique;

b) le numéro UE d'essai;

c) le numéro de code de protocole du promoteur, spécifique à toutes les versions du protocole (le cas échéant);

d) la date et le numéro de version, lesquels seront mis à jour lorsqu'il sera modifié;

e) un titre ou un intitulé court attribué au protocole; et

f) le nom et l'adresse du promoteur, ainsi que le nom et la fonction de son ou de ses représentants habilités à signer le protocole ou toute modification substantielle qui y est apportée.

16. Le protocole est rédigé, autant que possible, sous une forme facilement accessible et consultable, plutôt que sous forme d'images scannées.

17. Le protocole comprend au moins:

a) une déclaration selon laquelle l'essai clinique doit être conduit conformément au protocole, au présent règlement et aux principes des bonnes pratiques cliniques;

b) une liste exhaustive de tous les médicaments expérimentaux et de tous les médicaments auxiliaires;

c) un résumé des conclusions des études non cliniques qui sont susceptibles d'avoir une importance clinique et d'autres essais cliniques qui présentent un intérêt pour l'essai clinique;

d) un résumé des risques et des bénéfices connus et potentiels, y compris une évaluation des bénéfices et des risques attendus pour permettre une évaluation conformément à l'article 6; pour les participants à un essai clinique dans une situation d'urgence, les raisons scientifiques permettant de considérer que leur participation est susceptible de produire un bénéfice direct pertinent sur le plan clinique sont documentées;

e) lorsque les patients ont été impliqués dans la conception de l'essai clinique, une description des modalités de leur implication;

f) une description et une justification du dosage, de la posologie, de la voie et du mode d'administration ainsi que de la durée du traitement pour tous les médicaments expérimentaux et auxiliaires;

g) une déclaration indiquant si les médicaments expérimentaux et auxiliaires utilisés dans le cadre de l'essai clinique sont autorisés; dans l'affirmative, il est indiqué s'ils doivent être utilisés lors de l'essai clinique conformément aux conditions de leurs autorisations de mise sur le marché; et, s'ils ne sont pas autorisés, une justification est fournie pour l'utilisation de médicaments auxiliaires non autorisés dans le cadre de l'essai clinique;

h) une description des groupes et des sous-groupes de participants à l'essai clinique, y compris, le cas échéant, des groupes de participants ayant des besoins spécifiques, par exemple, l'âge, le sexe, la participation de volontaires sains, des participants atteints de maladies rares et ultra-rares;

i) des références aux publications et aux données qui sont pertinentes pour l'essai clinique et qui lui servent de support;

j) une analyse de la pertinence de l'essai clinique afin de permettre une évaluation conformément à l'article 6;

k) une description du type d'essai clinique qui doit avoir lieu et une analyse de la conception de l'essai (y compris un schéma de la conception, des procédures et des périodes de l'essai, s'il y a lieu);

l) une spécification des éventuels critères d'évaluation primaires et secondaires à mesurer au cours de l'essai clinique;

m) une description des mesures prises pour réduire au minimum le biais, y compris, s'il y a lieu, la randomisation et la procédure d'insu;

n) une description de la durée envisagée de la participation des participants ainsi que du déroulement et de la durée de toutes les périodes d'essai clinique, y compris le suivi, s'il y a lieu;

o) une définition claire et sans ambiguïté de la fin de l'essai concerné et, s'il ne s'agit pas de la date de la dernière visite du dernier participant, une indication de la date estimée de la fin de l'essai clinique et une justification de cette dernière;

p) une description des critères d'arrêt de certaines parties ou de l'ensemble de l'essai clinique;

q) les modalités de gestion des codes de randomisation pendant l'essai clinique et les procédures de levée de l'insu, s'il y a lieu;

r) une description des procédures d'identification des données considérées comme des données source et devant être inscrites directement dans les cahiers d'observation;

s) une description des dispositions prises pour se conformer aux règles applicables en matière de collecte, de conservation et d'utilisation future des échantillons biologiques des participants à des essais cliniques, s'il y a lieu, à moins que celle-ci ne figure dans un document distinct;

t) une description des modalités adoptées en matière de traçabilité, de conservation, de destruction et de réexpédition des médicaments expérimentaux et des médicaments auxiliaires non autorisés, conformément à l'article 51;

u) une description des méthodes statistiques mises en œuvre, y compris, le cas échéant:

— la date de toute analyse intermédiaire envisagée et le nombre de participants à inclure prévus,

— les raisons du choix de la taille de l'échantillon,

— le calcul de la puissance statistique de l'essai clinique et la pertinence clinique,

— le niveau de significativité devant être utilisé,

— les critères d'arrêt de l'essai clinique,

— les procédures visant à prendre en compte des données manquantes, inutilisées et erronées et à notifier toute déviation par rapport au plan statistique initial, et

— la sélection des participants inclus dans les analyses;

v) une description des critères d'inclusion et de non-inclusion des participants, y compris les critères de retrait de participants du traitement ou de l'essai clinique;

w) une description des procédures relatives au retrait de participants du traitement ou de l'essai clinique, y compris les procédures relatives à la collecte de données concernant les participants qui se sont retirés du traitement ou de l'essai clinique, au remplacement de ces participants et à leur suivi;

x) une justification de l'inclusion de participants incapables de donner leur consentement éclairé ou d'autres populations particulières telles que des mineurs;

y) une justification de la répartition des participants par sexe et par âge et, si les individus d'un sexe ou d'un groupe d'âge spécifique ne sont pas inclus dans des essais cliniques ou sont sous-représentés dans ces derniers, une explication des raisons et une justification de ces critères de non-inclusion;

z) une description détaillée de la procédure de recrutement et de consentement éclairé, en particulier dans le cas où les participants sont incapables de donner leur consentement éclairé;

aa) une description des traitements, y compris les médicaments, qui sont ou non autorisés, avant ou pendant l'essai clinique;

ab) une description des procédures de responsabilité pour la fourniture et l'administration de médicaments aux participants, y compris le maintien de la procédure d'insu, le cas échéant;

ac) une description des procédures de surveillance de l'observance des participants, le cas échéant;

ad) une description des modalités de suivi de la conduite de l'essai clinique;

ae) une description des modalités de prise en charge des participants une fois leur participation à l'essai clinique terminée, lorsque des soins supplémentaires sont nécessaires du fait de leur participation à l'essai clinique et s'ils diffèrent des soins normalement attendus eu égard à leur condition médicale;

af) une spécification des paramètres d'efficacité et de sécurité ainsi que des méthodes et du calendrier relatifs à l'évaluation, à l'enregistrement et à l'analyse de ces paramètres;

ag) une description des enjeux éthiques liés à l'essai clinique s'ils n'ont pas été décrits ailleurs;

ah) une déclaration du promoteur (soit dans le protocole, soit dans un document distinct) confirmant que les investigateurs et les institutions associés à l'essai clinique doivent permettre le suivi, les audits et les inspections réglementaires de l'essai clinique, y compris la fourniture d'un accès direct aux données et aux documents de base;

ai) une description de la politique de publication;

aj) les raisons dûment motivées pour lesquelles le résumé des résultats des essais cliniques est soumis après plus d'un an;

ak) une description des dispositions prises pour se conformer aux règles en vigueur relatives à la protection des données à caractère personnel, et notamment des modalités techniques et organisationnelles qui seront appliquées afin d'empêcher l'accès non autorisé, la divulgation, la diffusion, la modification ou la perte d'informations et de données à caractère personnel traitées;

al) une description des mesures qui seront appliquées pour garantir la confidentialité des informations et des données à caractère personnel des participants;

am) une description des mesures qui seront appliquées en cas d'atteinte à la sécurité des données, afin d'en atténuer les possibles effets préjudiciables.

18. Lorsqu'un essai clinique est conduit avec une substance active disponible dans l'Union sous différentes dénominations commerciales et présente dans un certain nombre de médicaments autorisés, le protocole peut définir le traitement seulement en termes de substance active ou de code dans la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) (niveaux 3 à 5), sans spécifier le nom commercial de chaque produit.

19. En ce qui concerne la notification des événements indésirables, le protocole précise les catégories suivantes:

    a) les événements indésirables ou les résultats d'analyse de laboratoire anormaux qui sont déterminants pour les évaluations en matière de sécurité et que l'investigateur doit notifier au promoteur; et

    b) les événements indésirables graves que l'investigateur n'a pas besoin de signaler immédiatement au promoteur.

20. Le protocole décrit les procédures:

    a) selon lesquelles l'investigateur constate et enregistre les événements indésirables et notifie les événements indésirables pertinents au promoteur;

    b) selon lesquelles l'investigateur notifie au promoteur les événements indésirables graves qui ont été identifiés dans le protocole comme ne nécessitant pas de notification immédiate;

    c) selon lesquelles le promoteur notifie à la base de données EudraVigilance les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus; et

    d) le suivi des participants après des effets indésirables, y compris la nature et la durée du suivi.

21. Dans le cas où le promoteur a l'intention de transmettre un seul rapport de sécurité pour tous les médicaments expérimentaux utilisés au cours de l'essai clinique conformément à l'article 43, paragraphe 2, le protocole en indique les raisons.

22. Dans certains cas, il peut être nécessaire de traiter, dans le protocole, de questions liées à l'étiquetage et à la levée de l'insu sur les médicaments expérimentaux.

23. Le protocole est accompagné, le cas échéant, de la charte du comité de surveillance indépendant.

24. Le protocole est accompagné d'un synopsis du protocole.

E. BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR (BI)

25. Une BI élaborée conformément à l'état des connaissances scientifiques et aux lignes directrices internationales est transmise.

26. L'objectif de la BI est de fournir aux investigateurs et aux autres personnes impliquées dans l'essai clinique des informations facilitant leur compréhension de la raison d'être des principaux points du protocole et pour mieux s'y conformer, par exemple la dose, la fréquence ou l'intervalle d'administration, le mode d'administration et les procédures de surveillance de la sécurité.

27. Les informations fournies dans la BI sont présentées sous une forme concise, simple, objective, équilibrée et non promotionnelle, de telle sorte qu'un médecin ou un investigateur puisse les comprendre et effectuer sa propre évaluation impartiale du bien-fondé de l'essai clinique proposé en se basant sur le rapport bénéfice/risque. La BI est établie à partir de toutes les informations et de tous les éléments de preuve disponibles justifiant la raison d'être de l'essai clinique proposé et attestant de l'utilisation en toute sécurité du médicament expérimental pendant l'essai clinique, et elle est présentée sous forme de résumés.

28. Si le médicament expérimental est autorisé et est utilisé conformément aux conditions de son autorisation de mise sur le marché, le résumé approuvé des caractéristiques du produit constitue la BI. Si les conditions d'utilisation pendant l'essai clinique sont différentes de celles autorisées, le résumé approuvé des caractéristiques du produit est complété par un résumé des données cliniques et non cliniques pertinentes étayant l'utilisation du médicament expérimental pendant l'essai clinique. Lorsque le médicament expérimental est identifié uniquement par sa substance active dans le protocole, le promoteur choisit un résumé approuvé des caractéristiques du produit comme document équivalent à la BI pour tous les médicaments contenant cette substance active et utilisés sur tout site d'essai clinique.

29. Dans le cas d'un essai clinique multinational pour lequel le médicament à utiliser dans chaque État membre concerné est celui autorisé au niveau national, et si le résumé approuvé des caractéristiques du produit varie entre les États membres concernés, le promoteur choisit un résumé approuvé des caractéristiques du produit pour tout l'essai clinique. Ce résumé est celui qui est le mieux adapté pour garantir la sécurité des patients.

30. Si la BI n'est pas constituée d'un résumé approuvé des caractéristiques d'un produit, elle comporte une rubrique clairement identifiable intitulée «Informations de référence sur la sécurité». Conformément aux paragraphes 10 et 11 de l'annexe III, cette rubrique comprend des informations relatives au médicament expérimental et des informations permettant de déterminer les effets indésirables devant être considérés comme des effets indésirables attendus, ainsi que la fréquence et la nature de ces effets indésirables.

F. DOCUMENTS RELATIFS AU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) POUR LE MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL

31. En ce qui concerne les documents relatifs la conformité aux BPF, les principes énoncés ci-après s'appliquent.

32. Aucun document ne doit être transmis lorsque le médicament expérimental est autorisé et qu'il n'est pas modifié, qu'il soit ou non fabriqué dans l'Union.

33. Si le médicament expérimental n'est pas autorisé, qu'il ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays tiers partie à la conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de médicaments à usage humain (ICH) et qu'il n'est pas fabriqué dans l'Union, les documents suivants sont à transmettre:

a) une copie de l'autorisation visée à l'article 61;

b) un certificat établi par la personne qualifiée dans l'Union attestant que la fabrication est conforme à des BPF au moins équivalentes à celles en vigueur dans l'Union, sauf modalités particulières convenues aux termes d'un accord de reconnaissance mutuelle entre l'Union et des pays tiers.

34. Dans tous les autres cas, une copie de l'autorisation visée à l'article 61 est transmise.

35. Pour les opérations concernant les médicaments expérimentaux visées à l'article 61, paragraphe 5, qui ne sont pas soumises à une autorisation conformément à l'article 61, les documents attestant le respect des exigences fixées par l'article 61, paragraphe 6, sont transmis.

G. DOSSIER DU MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL (DME)

36. Le DME fournit des informations sur la qualité de tout médicament expérimental, sur sa fabrication et son contrôle ainsi que des données issues d'études non cliniques et de l'utilisation clinique du médicament.

1.1. **Données relatives au médicament expérimental**

Remarques liminaires

37. En ce qui concerne les données, le DME peut être remplacé par d'autres documents qui peuvent être présentés seuls ou avec un DME simplifié. Les détails de ce «DME simplifié» sont exposés dans la rubrique 1.2 «DME simplifié par référence à d'autres documents».

38. Chaque section du DME contient, au début, un sommaire détaillé et un glossaire.

39. Les informations fournies dans le DME sont concises. Le DME ne doit pas être inutilement volumineux. Il est préférable de présenter les données sous forme de tableaux, accompagnés d'une brève description des principaux points marquants.

Données relatives à la qualité

40. Les données relatives à la qualité sont présentées selon une structure logique, comme celle du module 3 du format du document technique commun de l'ICH.

Données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques

41. Le DME contient également des résumés des données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques pour tout médicament expérimental utilisé dans l'essai clinique conformément aux lignes directrices internationales. Il contient une liste de référence des études réalisées ainsi que des références bibliographiques appropriées. Le cas échéant, il est préférable de présenter les données sous forme de tableaux, accompagnés d'une brève description des principaux points marquants. Les résumés des études réalisées permettent d'évaluer l'adéquation de l'étude et de déterminer si celle-ci a été conduite selon un protocole acceptable.

42. Les données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques sont présentées selon une structure logique, comme celle du module 4 du format du document technique commun de l'ICH.

43. Le DME fournit une analyse critique des données, y compris en justifiant les omissions de données, et une évaluation de la sécurité du médicament dans le cadre de l'essai clinique proposé, plutôt qu'un résumé purement factuel des études effectuées.

44. Le DME comporte une déclaration sur le statut des bonnes pratiques de laboratoire ou des normes équivalentes, telles que visées à l'article 25, paragraphe 3.

45. La substance d'essai utilisée dans les études de toxicité est représentative de celle proposée pour l'essai clinique eu égard à ses profils d'impuretés qualitatifs et quantitatifs. La préparation de cette substance d'essai est soumise aux contrôles nécessaires pour garantir cet aspect et ainsi étayer la validité de l'étude.

Données relatives aux précédents essais cliniques et expériences chez l'homme

46. Les données relatives aux précédents essais cliniques et expériences chez l'homme sont présentées selon une structure logique, comme celle du module 5 du format du document technique commun de l'ICH.

47. Cette section fournit des résumés de toutes les données disponibles issues des précédents essais cliniques et expériences chez l'homme effectués avec les médicaments expérimentaux proposés.

    Elle comporte également une déclaration de conformité des essais cliniques précédents aux bonnes pratiques cliniques ainsi qu'une référence à l'inscription dans le registre public visé à l'article 25, paragraphe 6.

Évaluation globale des risques et des bénéfices

48. La présente section fournit un bref résumé intégré comprenant une analyse critique des données cliniques et non cliniques liées aux risques et aux bénéfices potentiels du médicament expérimental dans l'essai clinique proposé, à moins que ces informations ne se trouvent déjà dans le protocole. Dans ce dernier cas, elle renvoie à la section correspondante du protocole. Le texte recense toute étude qui s'est terminée prématurément et en examine les raisons. Toute évaluation des risques prévisibles et des bénéfices attendus d'études menées sur des mineurs ou des incapables majeurs prend en compte les dispositions particulières énoncées dans le présent règlement.

49. Le cas échéant, les marges de sécurité sont analysées en termes d'exposition systémique relative au médicament expérimental, de préférence sur la base de données relatives à la «surface sous la courbe» (AUC) ou à la concentration maximale (C_{max}), selon celle qui est considérée comme la plus pertinente, plutôt qu'en termes de dose appliquée. Sont également analysées la pertinence clinique de tout résultat dans les études cliniques et non cliniques ainsi que toute recommandation pour continuer à surveiller les effets et la sécurité dans les essais cliniques.

1.2. DME simplifié par référence à d'autres documents

50. Le demandeur a la possibilité de renvoyer à d'autres documents présentés seuls ou avec un DME simplifié.

Possibilité de faire référence à la BI

51. En ce qui concerne les informations de référence sur la sécurité et les résumés des parties précliniques et cliniques du dossier, le demandeur peut soit fournir un dossier indépendant sur le médicament expérimental, soit faire référence à la BI. Dans ce dernier cas, les résumés des informations précliniques et cliniques doivent comprendre des données, de préférence sous forme de tableaux, donnant suffisamment de détails pour permettre aux évaluateurs de parvenir à une décision quant à la toxicité potentielle du médicament expérimental et à la sécurité de son utilisation dans l'essai clinique proposé. Si certains aspects spécifiques des données précliniques ou cliniques nécessitent une explication ou une analyse détaillée par un expert en plus de ce qui figure déjà généralement dans la BI, le demandeur doit présenter les informations précliniques et cliniques dans le DME.

Possibilité de faire référence au résumé approuvé des caractéristiques du produit

52. Le demandeur peut présenter la version du résumé approuvé des caractéristiques du produit en vigueur à la date de la demande, à titre de DME, si le médicament expérimental est autorisé. Les exigences exactes sont détaillées dans le tableau 1. Lorsque de nouvelles données sont fournies, il convient de l'indiquer clairement.

Tableau 1 — Contenu du dossier simplifié de médicament expérimental

Type d'évaluation précédente	Données sur la qualité	Données non cliniques	Données cliniques
Le médicament expérimental est autorisé ou fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH et il est utilisé pour l'essai clinique:			
— dans les conditions stipulées dans le résumé approuvé des caractéristiques du produit,	Résumé approuvé des caractéristiques du produit		
— en dehors des conditions stipulées dans le résumé approuvé des caractéristiques du produit,	Résumé approuvé des caractéristiques du produit	Si nécessaire	Si nécessaire
— après modification (par exemple la procédure d'insu).	P + A	Résumé approuvé des caractéristiques du produit	Résumé approuvé des caractéristiques du produit
Une autre forme pharmaceutique ou un autre dosage du médicament expérimental est autorisé ou fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH, et le médicament expérimental est fourni par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.	Résumé approuvé des caractéristiques du produit + P + A	Oui	Oui
Le médicament expérimental n'est pas autorisé et ne fait l'objet d'aucune autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH, mais la substance active est contenue dans un médicament autorisé et:			
— fourni par le même fabricant,	Résumé approuvé des caractéristiques du produit + P + A	Oui	Oui
— fourni par un autre fabricant.	Résumé approuvé des caractéristiques du produit + S + P + A	Oui	Oui
Le médicament expérimental a fait l'objet d'une demande d'essai clinique précédente, il a été autorisé dans l'État membre concerné, il n'a pas été modifié et:			
— aucune nouvelle donnée n'est disponible depuis la dernière modification de la demande d'autorisation d'essai clinique,	Référence au dépôt précédent		
— de nouvelles données sont disponibles depuis la dernière modification de la demande d'autorisation d'essai clinique,	Nouvelles données	Nouvelles données	Nouvelles données
— il est utilisé dans des conditions différentes.	Si nécessaire	Si nécessaire	Si nécessaire

S: données relatives à la substance active; P: données relatives au médicament expérimental; A: informations complémentaires sur les installations et équipements, l'évaluation des agents adventices au regard de la sécurité, les excipients nouveaux ainsi que les solvants pour la reconstitution et les diluants.

53. Si le médicament expérimental est défini dans le protocole en termes de substance active ou de code ATC (voir ci-dessus, point 18), le demandeur peut remplacer le DME par un résumé approuvé des caractéristiques du produit représentatif de chaque substance active ou de chaque substance active liée à ce groupe ATC. À défaut, le demandeur peut fournir un document global contenant des informations équivalentes à celles qui figurent dans les résumés approuvés des caractéristiques du produit relatifs à chaque substance active susceptible d'être utilisée comme médicament expérimental dans l'essai clinique.

1.3. DME en cas de placebo

54. Si le médicament expérimental est un placebo, les exigences en matière d'information se limitent aux données sur la qualité. Aucun document supplémentaire n'est requis si le placebo a la même composition que le médicament expérimental soumis à l'essai (à l'exception de la substance active), qu'il est fabriqué par le même fabricant et qu'il n'est pas stérile.

H. DOSSIER DU MÉDICAMENT AUXILIAIRE

55. Sans préjudice de l'article 65, les exigences en matière de documents spécifiées dans les sections F et G s'appliquent également aux médicaments auxiliaires. Toutefois, lorsqu'un médicament auxiliaire est autorisé dans l'État membre concerné, aucune information supplémentaire n'est requise.

I. AVIS SCIENTIFIQUE ET PLAN D'INVESTIGATION PÉDIATRIQUE (PIP)

56. Si celui-ci est disponible, il convient de fournir une copie du résumé de l'avis scientifique rendu par l'Agence, par un État membre ou par un pays tiers en ce qui concerne l'essai clinique.

57. Si l'essai clinique s'inscrit dans un PIP approuvé, sont présentés une copie de la décision de l'Agence relative à l'approbation du PIP ainsi que l'avis du comité pédiatrique, sauf si ces documents sont pleinement accessibles sur l'Internet. Dans ce dernier cas, il suffit d'indiquer le lien vers ces documents dans la lettre d'accompagnement (voir section B).

J. CONTENU DE L'ÉTIQUETAGE POUR LES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

58. Une description du contenu de l'étiquetage du médicament expérimental est fournie conformément à l'annexe VI.

K. MODALITÉS DE RECRUTEMENT (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

59. À moins que le protocole ne contienne déjà ces informations, la procédure d'inclusion des participants est détaillée dans un document distinct, qui indique clairement quel est le premier acte de recrutement.

60. Lorsque le recrutement des participants est effectué au moyen d'annonces publicitaires, des copies du matériel de publicité sont présentées, y compris tout document imprimé ainsi que tout enregistrement sonore ou vidéo utilisé. Les procédures proposées pour traiter les réponses aux annonces publicitaires sont décrites. Ceci comprend notamment des copies des communications utilisées pour inviter les participants à participer à l'essai clinique et les dispositions prises pour informer ou conseiller les personnes qui se manifestent et dont il s'avère qu'elles ne peuvent pas participer à l'essai clinique.

L. INFORMATION DES PARTICIPANTS, FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ET PROCÉDURE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

61. Toutes les informations communiquées aux participants (ou, le cas échéant, à leurs représentants désignés légalement) avant qu'ils ne prennent la décision de participer ou non à l'essai sont présentées avec le formulaire de consentement éclairé écrit, ou tout autre moyen précisé à l'article 29, paragraphe 1, pour l'enregistrement du consentement éclairé.

62. Une description des procédures relatives au consentement éclairé de tous les participants et, en particulier:

a) pour les essais cliniques menés sur des participants mineurs ou majeurs incapables, une description des procédures appliquées pour recueillir le consentement éclairé des représentants désignés légalement ainsi que l'implication du participant mineur ou du majeur incapable;

b) s'il est prévu d'appliquer une procédure de consentement attesté par un témoin impartial, la fourniture d'informations pertinentes quant à la raison du recours à un témoin impartial, au choix du témoin impartial et à la procédure d'obtention du consentement éclairé;

c) dans le cas des essais cliniques dans des situations d'urgence visés à l'article 35, une description de la procédure appliquée pour recueillir le consentement éclairé du participant et du représentant désigné légalement en ce qui concerne la poursuite de l'essai clinique;

d) dans le cas des essais cliniques dans des situations d'urgence visés à l'article 35, la description des procédures suivies pour évaluer l'urgence de la situation et la documenter;

e) dans le cas des essais cliniques dont la méthodologie requiert que des groupes de participants, plutôt que des participants individuels, soient répartis de manière à recevoir différents médicaments expérimentaux visés à l'article 30, et pour lesquels, par conséquent, le consentement éclairé est obtenu par des moyens simplifiés, une description de ces moyens simplifiés.

63. Dans les cas visés au point 62, sont présentées les informations communiquées au participant et à son représentant désigné légalement.

M. APTITUDE DE L'INVESTIGATEUR (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

64. Sont fournis une liste des sites d'essais cliniques prévus, le nom et la fonction des investigateurs principaux ainsi que le nombre de participants prévus sur les sites.

65. Une description des qualifications des investigateurs est également présentée sous la forme d'un curriculum vitae à jour accompagné de tout autre document utile. Sont en outre indiquées toute formation préalable aux principes des bonnes pratiques cliniques ainsi que toute expérience acquise en travaillant dans le domaine des essais cliniques et des soins aux patients.

66. Tout élément pouvant influencer l'impartialité des investigateurs, tel que les intérêts économiques et les appartenances institutionnelles, est signalé.

N. ADÉQUATION DES ÉQUIPEMENTS (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

67. Une déclaration écrite dûment justifiée est présentée, faite par le directeur de la clinique ou de l'institution accueillant le site d'essai clinique ou par un autre responsable, selon le système de l'État membre concerné; cette déclaration certifie l'adéquation des sites d'essais cliniques adaptés à la nature et à l'utilisation du médicament expérimental et comprend une description de l'adéquation des installations, des équipements et des ressources humaines ainsi qu'une description de l'expertise.

O. PREUVE D'AFFILIATION À UNE ASSURANCE OU À UN MÉCANISME D'INDEMNISATION (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

68. Le cas échéant, une attestation d'assurance, une garantie ou un arrangement similaire est présenté.

P. DISPOSITIONS FINANCIÈRES ET AUTRES (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

69. Une brève description du financement de l'essai clinique.

70. Des informations sont présentées quant aux transactions financières effectuées et aux indemnités versées aux participants ainsi qu'aux investigateurs/au site en contrepartie de leur participation à l'essai clinique.

71. La description de tout autre accord conclu entre le promoteur et le site est également présenté.

Q. PREUVE DU PAIEMENT DE DROITS (INFORMATION À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

72. La preuve du paiement est présentée, le cas échéant.

R. PREUVE DE LA CONFORMITÉ DU TRAITEMENT DES DONNÉES AVEC LA LÉGISLATION DE L'UNION SUR LA PROTECTION DES DONNÉES

73. Une déclaration du promoteur ou de son représentant certifiant la conformité de la collecte et du traitement des données avec la directive 95/46/CEE est fournie.

3. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - Interim WHO SOLIDARITY trial results

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

MedRxiv (October 15) version

Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results

WHO Solidarity trial consortium*

*A complete list of SOLIDARITY Trial investigators is provided in the Supplementary Appendix.

Hongchao Pan, Ph.D., Richard Peto, F.R.S., Quarraisha Abdool Karim, Ph.D., Marissa Alejandria M.D., M.Sc., Ana Maria Henao-Restrepo, M.D., M.Sc., César Hernández García M.D., Ph.D., Marie-Paule Kieny Ph.D., Reza Malekzadeh M.D., Srinivas Murthy M.D. C.M., Marie-Pierre Preziosi M.D., Ph.D., Srinath Reddy M.D., D.M., Mirta Roses Periago M. D., Vasee Sathiyamoorthy B.M.B.Ch., Ph.D., John-Arne Røttingen M.D., Ph.D., and Soumya Swaminathan M.D. , as the members of the Writing Committee, assume responsibility for the content and integrity of this article.

International Steering Committee **National PI; †National Coordinator; ‡Executive Group; § Discovery add-on study.* **Albania:** *University Hospital Centre, Tirana* N Como*; *National Agency for Medicines and Medical Devices* N Sinani†. **Argentina:** *Fundación del Centro de Estudios Infectológicos* G Lopardo*; *National Academy of Sciences of Buenos Aires* M Roses Periago†‡. **Austria:** § . **Belgium:** § . **Brazil:** *Oswaldo Cruz Foundation* EP Nunes*, PPS Reges†. **Canada:** *University of British Columbia* S Murthy*‡; *Public Health Agency of Canada* M Salvadori†. **Colombia:** *National University of Colombia* CA Alvarez- Moreno*; *Ministry of Health* ML Mesa Rubio†. **Egypt:** *National Hepatology and Tropical Medicine Research Institute* M Hassany*; *Ministry of Health and population* H Zaid†. **Finland:** *Helsinki University Hospital and South Karelian Central Hospital, Lappeenranta* KAO Tikkinen*; *Finnish Institute for Health and Welfare and University of Finland, Helsinki* M Perola†. **France:** *Hospices Civils de Lyon, Lyon* F Ader* § ; *Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, Paris* MP Kieny†‡ § . **Honduras:** *National Autonomous University of Honduras* MT Medina*; *Secretaria de Salud de Honduras* N Cerrato†. **India**: *ICMR National AIDS Research Institute, Pune* S Godbole*†; *Public Health Foundation of India* KS Reddy‡. **Indonesia**: *National Institute of Health Research and Development* I Irmansyah*; *RSUP Persahabatan, Jakarta* MR Rasmin†. **Iran (Islamic Republic of):** *Digestive Disease Research Institute, Teheran University of Medical Sciences, Tehran* R Malekzadeh*†‡. **Ireland**: *HRB Clinical Research Facility, University College, Cork* J Eustace*; *Department of Health* T Maguire†. **Italy**: *University of Verona* E Tacconelli*; *Italian Medicines Agency* N Magrini†. **Kuwait:** *Infectious Diseases Hospital* A Alhasawi*; *Ministry of Health* A Al-Bader†. **Lebanon:** *Rafic Hariri University Hospital* P Abi Hanna*; *Ministry of Public Health* R Hamra†. **Luxembourg:** § . **Lithuania:** *University Hospital Santaros klinikos, Vilnius* L Jancoriene*, L Griskevicius†. **Malaysia**: *Penang Hospital* TS Chow*; *Hospital Sungai Buloh, Jalan Hospital* S Kumar†. **North Macedonia**: *University Clinic of Infectious Diseases and Febrile Conditions* M Stevanovikj*; *Ministry of Health* S Manevska†. **Norway**: *Oslo University Hospital* P Aukrust*, A Barratt-Due†; *Research Council of Norway* JA Røttingen‡. **Pakistan:** *Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Centre* M Hassan*†. **Peru:** *Universidad Peruana Cayetano Heredia* PJ García*, E Gotuzzo†. **Philippines:** *National Institutes of Health, University of the Philippines, Manila* MM Alejandria*†‡. **Saudi Arabia**: *Ministry for Preventive Health* AO Athari Alotaibi*, A Asiri†. **South Africa:** *University of the Witwatersrand* J Nel*; *Wits Reproductive Health and HIV Institute* H Rees†; *Centre for the AIDS Programme of Research In South Africa* Q Abdool Karim‡. **Spain:** *Hospital Clinico San Carlos, UCM, IdISSC, Madrid* A Portoles*; *Agency of Medicine and Medical Devices* C Hernández-Garcia†‡. **Switzerland:** *Lausanne University Hospital* O Manuel*†.

Writing committee affiliations: Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford (H.P. and R.P.); Centre for the AIDS Programme of Research In South Africa (CAPRISA), Durban, South Africa (Q.A.K.); National Institutes of Health, Manila, University of the Philippines, Manila (M.M.A.); Agency of Medicine and Medical Devices, Madrid, Spain (C.H.G); Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), Paris, France (M.P.K.); Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran (R.M.); University of British Columbia, Vancouver, Canada (S.M); Public Health Foundation of India, New Delhi, India (K.S.R.); National Academy of Sciences of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina (M.R.P.); Research Council of Norway, Oslo, Norway (J-A.R.); World Health Organization, Geneva, Switzerland (A-M.H-R., M-P.P., V.S.M., S.S.).

Address correspondence and reprint requests to WHO R&D Blueprint at 20 Avenue Appia, 1211 Geneva, Switzerland or rdblueprint@who.int

NOTE: This preprint reports new research that has not been certified by peer review and should not be used to guide clinical practice.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

ABSTRACT

BACKGROUND

WHO expert groups recommended mortality trials in hospitalized COVID-19 of four re-purposed antiviral drugs.

METHODS

Study drugs were Remdesivir, Hydroxychloroquine, Lopinavir (fixed-dose combination with Ritonavir) and Interferon-β1a (mainly subcutaneous; initially with Lopinavir, later not). COVID-19 inpatients were randomized equally between whichever study drugs were locally available and open control (up to 5 options: 4 active and local standard-of-care). The intent-to-treat primary analyses are of in-hospital mortality in the 4 pairwise comparisons of each study drug vs its controls (concurrently allocated the same management without that drug, despite availability). Kaplan-Meier 28-day risks are unstratified; log-rank death rate ratios (RRs) are stratified for age and ventilation at entry.

RESULTS

In 405 hospitals in 30 countries 11,266 adults were randomized, with 2750 allocated Remdesivir, 954 Hydroxychloroquine, 1411 Lopinavir, 651 Interferon plus Lopinavir, 1412 only Interferon, and 4088 no study drug. Compliance was 94-96% midway through treatment, with 2-6% crossover. 1253 deaths were reported (at median day 8, IQR 4-14). Kaplan-Meier 28-day mortality was 12% (39% if already ventilated at randomization, 10% otherwise). Death rate ratios (with 95% CIs and numbers dead/randomized, each drug vs its control) were: Remdesivir RR=0.95 (0.81-1.11, p=0.50; 301/2743 active vs 303/2708 control), Hydroxychloroquine RR=1.19 (0.89-1.59, p=0.23; 104/947 vs 84/906), Lopinavir RR=1.00 (0.79-1.25, p=0.97; 148/1399 vs 146/1372) and Interferon RR=1.16 (0.96-1.39, p=0.11; 243/2050 vs 216/2050). No study drug definitely reduced mortality (in unventilated patients or any other subgroup of entry characteristics), initiation of ventilation or hospitalisation duration.

CONCLUSIONS

These Remdesivir, Hydroxychloroquine, Lopinavir and Interferon regimens appeared to have little or no effect on hospitalized COVID-19, as indicated by overall mortality, initiation of ventilation and duration of hospital stay. The mortality findings contain most of the randomized evidence on Remdesivir and Interferon, and are consistent with meta-analyses of mortality in all major trials. (Funding: WHO. Registration: ISRCTN83971151, NCT04315948)

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

INTRODUCTION

A WHO COVID-19 research forum in February 2020 recommended evaluation of treatments in large randomized trials,[1] and other WHO expert groups identified 4 re-purposed anti-viral drugs that might have at least a moderate effect on mortality: Remdesivir, Hydroxychloroquine, Lopinavir, and Interferon-β1a.[2] In March 2020, WHO began a large, simple, multi-country, open-label randomized trial among hospital inpatients of the effects of these 4 drugs on in-hospital mortality. The trial was adaptive; unpromising drugs could be dropped and others added. Hydroxychloroquine and Lopinavir were eventually dropped, but others, such as monoclonal antibodies, will be added. We report interim mortality results for the original 4 drugs.

METHODS

The protocol[3] was designed to involve hundreds of potentially over-stressed hospitals in dozens of countries. Hence, no form-filling was required, and trial procedures were minimal but rigorous. Online randomization of consented patients (via a cloud-based GCP-compliant clinical data management system) took just a few minutes, as did online reporting of death in hospital or discharge alive (plus brief details of respiratory support in hospital and use of study drugs and certain non-study drugs). No other reporting was required unless doctors suspected an unexpected serious adverse reaction (SUSAR). National and global monitors resolved queries and checked progress and data completeness. Eligible patients were age ≥18 years, hospitalized with a diagnosis of COVID-19, not known to have received any study drug, without anticipated transfer elsewhere within 72 hours, and, in the physician's view, with no contra-indication to any study drug. Participants were randomized in equal proportions between control and whichever other study drugs were locally available (up to 5 options: these drugs, and local standard-of-care). Placebos were not used. Study drugs were Remdesivir, Hydroxychloroquine, Lopinavir-Ritonavir and Interferon (given with Lopinavir, until July 4). Hydroxychloroquine and Lopinavir were discontinued for futility on June 18 and July 4, 2020, respectively; Interferon is ceasing on October 16.

Daily doses were those already used for other diseases, but to maximize any efficacy without undue cardiac risk Hydroxychloroquine dosage was based on that for amoebic liver abscess, rather than the lower dosage for malaria.[4] (Hydroxychloroquine slightly prolongs QT, and unduly high or rapid dosage might cause arrhythmias or hypotension.) All treatments were stopped at discharge; otherwise, regimens were:

Remdesivir (intravenous): Day 0, 200mg; days 1-9, 100mg.

Hydroxychloroquine (oral): Hour 0, four tablets; Hour 6, four tablets; Hour 12, begin two tablets twice daily for 10 days. Each tablet contained 200mg Hydroxychloroquine sulphate (155mg base/tablet; a little-used alternative involved 155mg chloroquine base/tablet).

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

Lopinavir (oral): Two tablets twice daily for 14 days. Each tablet contained 200mg Lopinavir (plus 50mg Ritonavir, to slow hepatic clearance of Lopinavir). Other formulations were not provided, so ventilated patients received no study Lopinavir while unable to swallow.

Interferon (mainly subcutaneous): Three doses over six days of 44µg subcutaneous Interferon-ß1a; where intravenous interferon was available, patients on high-flow oxygen, ventilators or ECMO were instead to be given 10µg intravenously once daily for six days.

ENDPOINTS

The protocol-specified primary objective was to assess effects on in-hospital mortality (ie, mortality during the original episode of hospitalization; follow-up ceased at discharge) not only in all patients but also in those with moderate COVID and in those with severe COVID (subsequently defined as ventilated when randomized).

The protocol-specified secondary outcomes were initiation of ventilation and hospitalization duration. Although no placebos were used, appropriate analyses of these non-fatal outcomes can still be reliably informative. The CATCO add-on study in Canada and the Discovery add-on study in Europe (mostly France) recorded additional outcomes that will be reported elsewhere.

SAMPLE SIZE

The protocol stated "The larger the number entered the more accurate the results will be, but numbers entered will depend on how the epidemic develops… it may be possible to enter several thousand hospitalised patients with relatively mild disease and a few thousand with severe disease, but realistic, appropriate sample sizes could not be estimated at the start of the trial." The Executive Group, blind to any findings, decided the timing of release of interim results.

STATISTICAL ANALYSES

The four main sets of analyses involve the evenly randomized pairwise comparisons of each study drug vs its controls. The controls for those randomly allocated one particular drug were those patients who could by chance have been randomly allocated that drug (at that moment, in that hospital), but instead got allocated standard of care. If, for a particular study entrant, more than one study drug was available, allocation to standard of care would put that patient into the control group for each of them. Hence, there is partial overlap between the four control groups. Each comparison between a study drug and its controls, however, is evenly randomized (50/50) and unbiased, as both groups are affected equally by any differences between countries or hospitals and by any time trends in patient characteristics or standard of care.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

All analyses relate mortality to allocated treatment (ie, they are intent-to-treat analyses). The overall mortality analyses were of all randomised patients (drug vs its control), and the only protocol-specified subgroup analyses are those considering separately patients with moderate and with severe COVID (ie, already ventilated; the type of ventilation was not recorded at study entry.)

Unstratified Kaplan-Meier methods plot 28-day risk. Death rate ratios (RRs) and p-values are from log-rank analyses, stratified for 3x2=6 strata of age and ventilation at entry. If the stratified log-rank Observed minus Expected number of deaths is O-E with variance V, $\log_e$RR is calculated as (O-E)/V with variance 1/V and a Normal distribution.[8] The few currently uncertain death times were taken as day 7. Analyses censored patients with outcome not yet reported at day 0, and censored the few inter-hospital transfers at transfer. They did not censor patients discharged alive, as analyses were of mortality during the initial hospitalisation. Forest plots (with 95% CIs only for overall results, otherwise 99% CIs) and chi-squared statistics (sum of $[O-E]^2/V$, with no p-value given) help interpret any apparent heterogeneity of treatment RRs between subgroups. Analyses used SASv9.4 and Rv4.02.

The Discussion includes meta-analyses of the major trial results, based on the inverse-variance-weighted average of b=$\log_e$RR from each stratum of each trial, using odds ratios where hazard or death rate ratios were unavailable. (This weighted average is derived from the sums of [O-E] and of V over strata.[8]) In general, the more deaths in a stratum the larger V is and, correspondingly, the smaller is the variance of $\log_e$RR, so the more weight that stratum gets. The variance attributed to the result in each stratum and to the overall weighted average reflects only the play of chance at randomization. Homogeneity of different RRs is not needed for this weighted average to be informative.

OVERSIGHT AND FUNDING

The trial is registered (ISRCTN83971151, NCT04315948), with protocol approved by local and WHO ethics committees. Study conduct accorded with Helsinki Declaration and Good Clinical Practice principles, and national trial regulations. Consent forms were signed and retained by patients, but noted for records. Consent was generally prospective but could (where locally approved) be retrospective. The only exclusions were patients without clear consent to follow-up. All other randomized patients were included ("intent-to-treat analyses"). WHO is global co-sponsor and governments national co-sponsors, with trial governance by the International Steering Committee's Executive Group (EG). External statistical analyses for the independent Data and Safety Monitoring Committee (DSMC) were unseen by the EG or WHO, with two exceptions. After outside evidence of Hydroxychloroquine and Lopinavir futility, the EG requested unblinded analyses of them. Second, after deciding blindly to report all interim results, the EG revised this manuscript, drafted by the WHO trial team and external statisticians.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

Participating countries covered almost all local costs and WHO covered all other study costs, receiving no extra funding. Collaborators, committee members, data analysts and data management systems charged no costs, and drugs were donated. No donor unduly (see end-material) influenced analyses, manuscript preparation, or submission. The Writing Group vouch for protocol fidelity and data accuracy and completeness.

RESULTS

From March 22 to October 4, 2020, 11,330 patients were entered from 405 hospitals in 30 countries in all 6 WHO regions. Of these, 64 (0.6%) had no, or uncertain, consent to follow-up, leaving 11,266 for intent-to-treat analyses: 2750 allocated Remdesivir, 954 Hydroxychloroquine, 1411 only Lopinavir-ritonavir, 2063 Interferon, and 4088 no study drug (Figure 1; reporting is 97% complete for those entered >1 month earlier, and 99.7% complete for those entered >3 months earlier). All 3 patients with COVID refuted are included, and survived.

Table 1 shows patient characteristics: 9120 (81%) age <70 years, 6985 (62%) male, 2768 (25%) with diabetes, 916 (8%) already ventilated, and 7002 (62%) randomized on days 0-1. For each drug, patient characteristics were well balanced by the unstratified 50/50 randomization between it and its controls. Deaths were at median day 8 (IQR 4-14) and discharges at median day 8 (IQR 5-13). With 1253 deaths, the Kaplan-Meier estimate of 28-day mortality was 11.8%. This risk depended on several factors, particularly age (20% if ≥70 years, 6% if <50 years) and ventilation (39% if ventilated, otherwise 10%).

Table 1 also describes compliance. For Remdesivir the scheduled treatment period was 10 days (or to prior death or discharge). Of those allocated Remdesivir, 98.5% began treatment. Midway through this period 96% were still taking it (as against only 2% of the Remdesivir controls). Likewise, for other drugs compliance midway was high (94-95%) and crossover low (2-6%). Study treatments ceased on schedule. Absolute treatment vs control differences in use of corticosteroids and other non-study treatments were small (Table S2).

For each pairwise drug comparison, Figure 2 gives unstratified Kaplan-Meier analyses of 28-day in-hospital mortality (listing below the x-axis numbers at risk and dying in each week, and numbers dying after day 28), along with death rate ratios (RRs) stratified for age and ventilation. Figure 3 gives RRs in subgroups of age stratified by ventilation and of ventilation stratified by age, and overall RRs stratified by both.

Taking Figures 2 and 3 together, no study drug had any definite effect on mortality, either overall (each p>0.10) or in any subgroup defined by age or ventilation at entry (or other entry characteristics, or geographic region, or corticosteroid use: Figures S6-S9). Death rate ratios (with 95% CIs, and drug vs control numbers of deaths thus far reported) were: Remdesivir RR=0.95 (0.81-1.11, p=0.50; 301/2743 vs 303/2708), Hydroxychloroquine RR=1.19 (0.89-1.59, p=0.23; 104/947 vs 84/906), Lopinavir RR=1.00 (0.79-1.25, p=0.97; 148/1399 vs

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

146/1372) and Interferon RR=1.16 (0.96-1.39, p=0.11; 243/2050 vs 216/2050). Unstratified comparisons yielded similarly null findings (Figure 2), as did analyses excluding corticosteroid users and multivariate sensitivity analyses estimating simultaneously the effects of all 4 study drugs (Table S3).

If ventilation prevents oral administration of Lopinavir or other study drugs then this could reduce any effects on mortality of allocation to those drugs, but the pre-planned analyses of mortality in patients not already ventilated at entry also indicated no definite protective effect of any study drug (Figure 3).

The pre-planned study outcomes were death, ventilation and time to discharge. No study drug appreciably reduced initiation of ventilation in those not already ventilated. The numbers, study drug vs control, with ventilation initiated after randomization were: Remdesivir 295v284, Hydroxychloroquine 75v66, Lopinavir 124v119, Interferon 209v210 (Table S1).

In this open-label trial, patients who would be considered fit for discharge might be kept in somewhat longer just because they were being given a study drug, but this difficulty can be circumvented. Each of the 3 study treatments scheduled to last >7 days *increased* the percentages remaining in hospital at day 7. If one of these 3 drugs had accelerated recovery then the sizes of these increases should have differed, but they did not: the increases were strikingly similar. The proportions still hospitalized at day 7, study drug vs control, were Remdesivir 69%v59%, Hydroxychloroquine 64%v54%, Lopinavir 68%v59% (Table 1). The medically informative result is the lack of any material difference between these 3 increases.

Supplementary analyses by treatment allocation (Tables S2-S3, Figures S2-S9) tabulate co-medication (finding only small absolute differences), provide a multi-variable Cox regression fitting all 4 treatment effects simultaneously (yielding mortality RRs like those in Figure 3), subdivide 28-day mortality graphs (like those in Figure 2) by ventilation at entry, and give subgroup analyses of mortality RRs by many patient characteristics and by corticosteroid use (identifying no noteworthy subgroup-specific or geographic variation).

All active treatment ended within ≤14 days, and the numbers of deaths during this 14-day period with any cardiac cause mentioned on the electronic death record was Remdesivir 7v8, Hydroxychloroquine 4v2, Lopinavir 6v3, and Interferon 6v8 (Figure S11). Although many COVID deaths involved multi-organ failure, no study drug death was attributed to renal or hepatic disease.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

DISCUSSION

The main outcomes of mortality, initiation of ventilation and hospitalization duration were not clearly reduced by any study drug. The mortality findings cannot have been appreciably biased by the open-label design without placebos, or by variation in patient characteristics or local care. The effects on ventilation initiation are unlikely to have been materially biased, and although allocation to 10 days of medication can delay discharge while medication is being given, the striking similarity of this delay with 3 different daily medications is evidence that none had a pharmacological effect that appreciably reduced time to recovery. Although ACTT-1, with placebo control, reported Remdesivir moderately reduced time to recovery, in the present study there were no material effects on ventilation initiation or time to discharge.

The chief aim was to help determine whether any of 4 re-purposed antivirals could at least moderately affect in-hospital mortality, and whether any effects differed between moderate and severe disease. The results should be considered in the context of all the evidence on mortality from properly randomized trials, but for Remdesivir and for Interferon this study provides more than three-quarters of that evidence.

There are 4 trials of Remdesivir vs the same management without it: Solidarity (604 deaths in about 5000 randomized), ACTT-1 (136 deaths in about 1000) and two smaller trials (41 deaths).[5-7] Figure 4 gives mortality results from each trial, subdivided by initial respiratory support. (These like-vs-like comparisons allow for the proportion already on high-flow oxygen or ventilation at entry into ACTT-1 having been, by chance, somewhat lower with Remdesivir than with placebo.) Combining data appropriately from all 4 trials,[8] the Remdesivir vs control death rate ratio (RR) is 0.91 (95% CI 0.79-1.05).

Interpretation should chiefly reflect not the p-value (p=0.21) or point estimate (RR=0.91) but the confidence interval (0.79-1.05), which shows the range of death rate ratios comfortably compatible with the weighted average of the findings from all trials. This absolutely excludes the suggestion that Remdesivir can prevent a substantial fraction of all deaths. The confidence interval is comfortably compatible with prevention of a small fraction of all deaths, but is also comfortably compatible with prevention of no deaths (which would be consistent with the apparent lack of any reduction by Remdesivir in the initiation of ventilation or the duration of hospitalization in Solidarity).

The statistical uncertainties are much greater if attention is restricted to particular subgroups or time periods.[9] If Remdesivir has no effect on mortality then chance could still produce somewhat favourable findings in a subgroup of the results for all trials, with more striking findings in a selected subgroup of a particular trial (as in the one subgroup of ACTT-1 where the death rate ratio appeared to be 0.30: Figure 4). Although both ACTT-1 and Solidarity envisaged the possibility of different degrees of benefit in lower- and higher-risk patients, the

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

particular lower-risk/higher-risk subdivision of the ACTT-1 findings in Figure 4 was unplanned. (The ACTT-1 protocol specified separate analyses of those not requiring *any* oxygen, with only 3/75 vs 3/63 deaths in ACTT-1, 11/661 vs 13/664 in Solidarity, and 5/384 vs 4/200 in SIMPLE; overall RR=0.82, but with wide confidence interval 0.43-1.55.) Thus, although the all-trials subtotals in Figure 4 suggest some benefit in low-risk patients and some hazard in high-risk inpatients (with the absolute benefit in low-risk appearing somewhat smaller than the absolute hazard in high-risk), neither subtotal should be considered in isolation from the other subtotal, or from the CI for the total.

For Hydroxychloroquine and Lopinavir, Solidarity found no definite evidence of benefit or of hazard in any subgroup. The only other substantial trial of these two drugs is Recovery,[10,11] which for these drugs is larger than Solidarity. Combination of log-rank analyses from these two relatively large trials (by the meta-analysis methods used in Figure 4) consolidate the findings of both.

For Hydroxychloroquine, the joint mortality RR (combining 2 trials) was 1.11, 95% CI 0.99-1.24, with no apparent benefit whether ventilated or not. This CI excludes any material benefit from this Hydroxychloroquine regimen in hospitalized COVID. It is compatible with some hazard, but does not demonstrate hazard. Despite concerns that the loading dose could be temporarily cardiotoxic, in neither trial was there any excess mortality during the first few days, when blood levels were highest. Neither trial recorded dosage/kg, obesity, or cardiac parameters, and cardiac deaths were too few to be reliably informative. A recent meta-analysis identified 27 small randomized Hydroxychloroquine trials (total 167 deaths, RR=1.00, 0.71-1.42);[12] combining all 29 trials, RR=1.10, 0.99-1.22, again excluding any material benefit.

For Lopinavir (always co-administered with Ritonavir), the joint mortality RR (combining Solidarity, Recovery and the only informative smaller trial[13]) was 1.02, 95% CI 0.91-1.14. Although Lopinavir tablets could not be swallowed by ventilated patients, there was no apparent benefit in analyses restricted to those not already being ventilated at entry. This CI indicates no material effect on mortality, and excludes a 10% proportional reduction. An add-on study within Solidarity, Discovery, recorded many clinical parameters, identifying an unexpected increase in creatinine (perhaps because blood levels are higher than in similarly-dosed HIV patients[14,15]), but Solidarity and Recovery recorded no renal or hepatic deaths with Lopinavir.

For Interferon-β1a no large mortality trials have been reported. Based on about 4000 patients, the mortality RR in Solidarity was 1.16, 0.96-1.39; p=0.11 (or 1.12, 0.83-1.51, without Lopinavir co-administration: Figure S9). This does not demonstrate hazard, but the lower confidence limit does exclude a moderate mortality reduction in these circumstances. About half the interferon-allocated patients (and half their controls) received corticosteroids,[16] but the interferon vs control mortality RR seemed unaffected by corticosteroids. Most

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

interferon was subcutaneous, and subcutaneous and intravenous interferon have different pharmacokinetics,[17] but the clinical relevance of this is unclear. Randomization to Interferon is ceasing in Solidarity on October 16, but other evidence will emerge: a report that nebulized Interferon-β1a might be highly effective involved only about 100 COVID patients (NCT04385095), but the ongoing placebo-controlled ACTT-3 trial of subcutaneous Interferon-β1a aims to involve 1000 (NCT04492475).

For each of these 4 repurposed non-specific antivirals, several thousand patients have now been randomized in various trials. The unpromising overall findings from the regimens tested suffice to refute early hopes, based on smaller or non-randomized studies, that any will substantially reduce inpatient mortality, initiation of ventilation or hospitalisation duration. Narrower confidence intervals would be helpful (particularly for Remdesivir), but the main need is for better treatments. Solidarity is still recruiting about 2000 patients per month, and efficient factorial designs will allow it to assess further treatments, such as immune-modulators and specific anti-SARS-Cov-2 monoclonal antibodies.

The chief acknowledgement is to the thousands of patients and their families who participated in this trial, and the hundreds of medical staff who randomized and cared for the patients. The Ministries of Health of the participating Member States and their national institutions provided critical implementation support. The views expressed are those of the Writing Group, not necessarily those of WHO. NJ White et al[4] provided unpublished Hydroxychloroquine pharmacokinetic data, the Recovery trial[10,11] shared log-rank statistics, the ACTT-1 trial[5] shared subgroup hazard ratios, and Bin Cao shared Wuhan trial[6] details.

MS preparation, revision and submission was controlled by the WHO trial team and the writing committee. There were no funders for the main Solidarity trial, but the Discovery add-on study received EU Horizon 2020 research and innovation program grant 101015736. Participating countries covered almost all local costs and WHO covered all other study costs, receiving no extra funding. Collaborators, committee members, data analysts and data management systems charged no costs, and drugs were donated. Castor EDC donated and managed their cloud-based clinical data capture and management system, blind to study findings. Anonymized data handling and analysis was by the Universities of Berne, Bristol and Oxford. Remdesivir was donated by Gilead Sciences, Hydroxychloroquine by Mylan, Lopinavir by Abbvie, Cipla and Mylan, and Interferon β1a by Merck KGaA (subcutaneous) and Faron (intravenous).

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

REFERENCES

1. World Health Organization, R&D Blueprint. A coordinated global research roadmap: 2019 novel coronavirus. Geneva, Switzerland March 2020 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/coordinated-global-research-roadmap.pdf?sfvrsn=21b0f5c4_1&download=true (accessed October 3, 2020).
2. World Health Organization, R&D Blueprint. Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19 (accessed October 3, 2020).
3. World Health Organization, R&D Blueprint. An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care https://www.who.int/publications/m/item/an-international-randomised-trial-of-additional-treatments-for-covid-19-in-hospitalised-patients-who-are-all-receiving-the-local-standard-of-care (accessed October 3, 2020).
4. White NJ, Watson JA, Hoglund RM, Chan XHS, Cheah PY, Tarning J. COVID-19 prevention and treatment: A critical analysis of chloroquine and hydroxychloroquine clinical pharmacology. PLoS Med 2020;17(9):e1003252.
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — preliminary report. N Engl J Med 2020 doi:10.1056/NEJMc2022236.
6. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395:1569-78. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
7. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(11):1048-57. doi:10.1001/jama.2020.16349.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687–1717.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

9. Peto R. Current misconceptions: that subgroup-specific trial mortality results often provide a good basis for individualising patient care. British Journal of Cancer (2011) 104, 1057-58 doi:10.1038/bjc.2011.79.

10. RECOVERY collaborative group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. N Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2022926 (online October 8, 2020).

11. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4 (Online October 5, 2020).

12. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: an international collaborative meta-analysis of randomized trials. medRxiv preprint, posted September 18, 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.16.20194571 .

13. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med 2020;382:1787-99. doi:10.1056/NEJMoa2001282.

14. Venisse N, Peytavin G, Bouchet S et al. Concerns about pharmacokinetic (PK) and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) studies in the new therapeutic area of COVID-19 infection. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104866 Antiviral Res 181 (2020) 104866.

15. Gregoire N, Le Turnier P, Gaborit BJ ey al. Lopinavir pharmacokinetics in COVID-19 patients. J Antimicrob Chemother doi:10.1093/jac/dkaa195.

16. Jalkanen J, Pettilä V, Huttunen T, et al. Glucocorticoids inhibit type I IFN beta signaling and the upregulation of CD73 in human lung. Inten Care Med 2020 Oct;46(10):1937-40. doi: 10.1007/s00134-020-06086-3.

17. Jalkanen J, Hollmén M, Jalkanen S. Interferon beta-1a for COVID-19: critical importance of the administration route. Crit Care 2020;24:Article 335. doi: 10.1186/s13054-020-03048-5.

Table 1. Entry characteristics by random allocation, and compliance with that allocation

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852; This version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity.
All rights reserved. No reuse allowed without permission.

Excludes 64 with unknown consent to follow-up. Comparisons are of each study drug vs concurrent allocation to the same treatment without it. As the control groups overlap, the total number (11,266) is less than the sum of the numbers in the pairwise comparisons.

	All in any intent-to-treat analysis				Remdesivir vs its control		Hydroxychloroquine vs its control		Lopinavir vs its control		Interferon vs its control*	
	Entered No.	%	No. died	28-d KM%	Active	Control	Active	Control	Active	Control	Active	Control
All participants	11266	100	1253	11.8	2743	2708	947	906	1399	1372	2050	2050
Entry characteristics												
Age (years)												
<50	3995	35	237	6.2	961	952	335	317	511	501	720	697
50-69	5125	45	618	12.8	1282	1287	410	396	597	596	934	973
70+	2146	19	398	20.4	500	469	202	193	291	275	396	380
Respiratory support												
No oxygen at entry	3204	28	78	2.5	661	664	345	341	528	539	482	490
On oxygen at entry	7146	63	844	12.8	1828	1811	517	483	759	719	1429	1430
Already ventilated	916	8	331	39.0	254	233	85	82	112	114	139	130
Bilateral lung lesions												
No	1266	11	49	3.7	287	259	154	170	235	256	162	155
Yes	8832	78	1043	12.7	2175	2153	656	618	985	945	1723	1718
Not imaged at entry	1168	10	161	14.9	281	296	137	118	179	171	165	177
Prior days in hospital												
0	3289	29	319	9.8	724	712	296	281	423	403	678	677
1	3713	33	384	10.8	917	938	317	312	442	445	681	662
2+	4264	38	550	14.6	1102	1058	334	313	534	524	691	711
Geographic location												
Europe** or Canada	2488	22	188	7.8	715	698	286	267	349	350	254	244
Latin America§	1941	17	400	22.7	470	514	97	96	145	148	474	478
Asia and Africa†	6837	61	665	10.3	1558	1496	564	543	905	874	1322	1328
Other characteristics												
Male	6985	62	852	13.0	1706	1725	574	535	851	802	1303	1278
Current smoking	830	7	93	11.8	178	161	92	82	141	124	136	138
History of – Diabetes	2768	25	379	14.7	707	666	199	205	341	324	489	537
- Heart disease	2337	21	319	14.7	571	567	193	194	289	290	427	456
- Chronic lung disease	635	6	102	17.2	151	145	62	66	95	87	114	109
- Asthma	529	5	56	11.5	139	139	41	46	65	56	75	97
- Chronic liver disease	135	1	21	17.2	36	41	15	14	15	23	11	22
Compliance with allocated treatment												
% who were taking the study drug midway through its scheduled duration‡					95.8	1.6	94.6	5.6	93.6	2.0	93.7	1.9
% of those reported as discharged who were still in hospital on: Day 7					69	59	64	54	68	59	55	51
Day 14					22	19	23	20	31	22	19	18
Day 21					9	8	11	10	12	11	8	7

Notes: The few with a particular characteristic unknown are merged with the largest category of that characteristic.

"28-d KM %" is the Kaplan-Meier 28-day % risk of in-hospital death. "No. died" includes any in-hospital deaths after day 28.

* Interferon randomisation was interferon + Lopinavir vs Lopinavir until 4 July, then it was interferon vs standard of care.

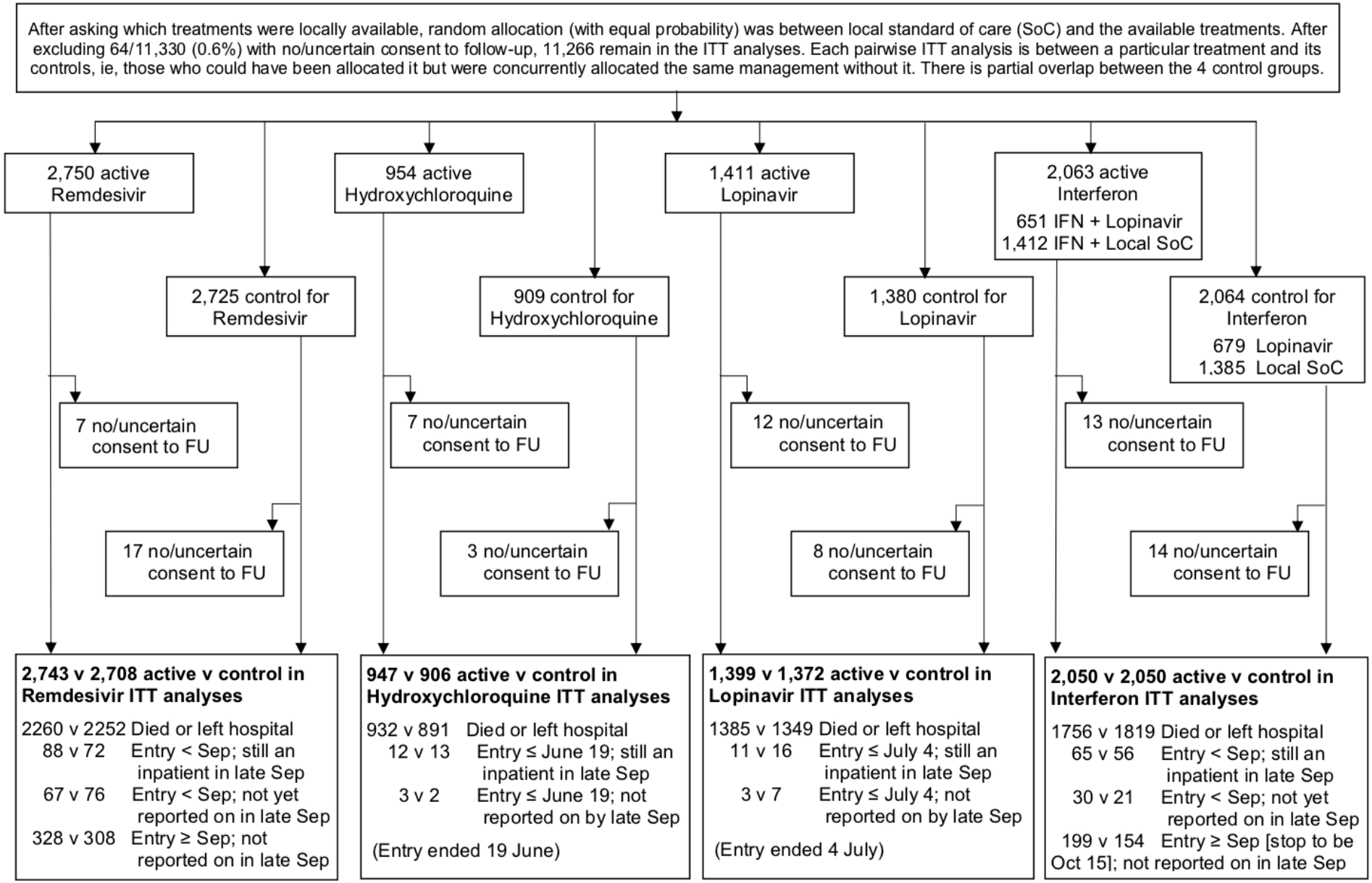
** Albania, Austria, Belgium, Finland, France, Ireland, Italy, Lithuania, Luxembourg, Macedonia, Norway, Spain, Switzerland.

§ Argentina, Brazil, Colombia, Honduras, Peru.

† Egypt, India, Indonesia, Iran, Kuwait, Lebanon, Malaysia, Pakistan, Philippines, Saudi Arabia, South Africa.

‡ Compliance is calculated only among those who died or were discharged alive, and is defined as the % taking the study drug midway through its scheduled duration (or midway through the time from entry to death or discharge, if this is shorter).

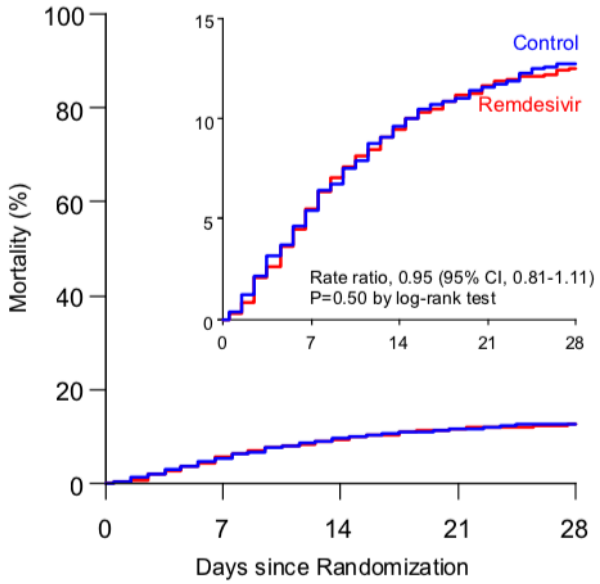
Figure 1. WHO Solidarity Trial – information to October 4, 2020 on entry, follow-up (FU) and intent-to-treat (ITT) analyses



medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817; this version posted October 19, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

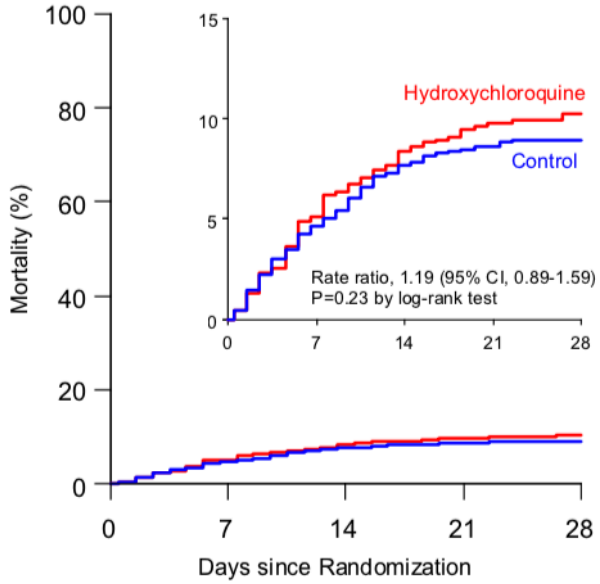
Figure 2. Effects of (a) Remdesivir, (b) Hydroxychloroquine, (c) Lopinavir, and (d) Interferon on 28-day mortality

Kaplan-Meier graphs of in-hospital mortality. The inset shows the same data on an expanded y-axis.



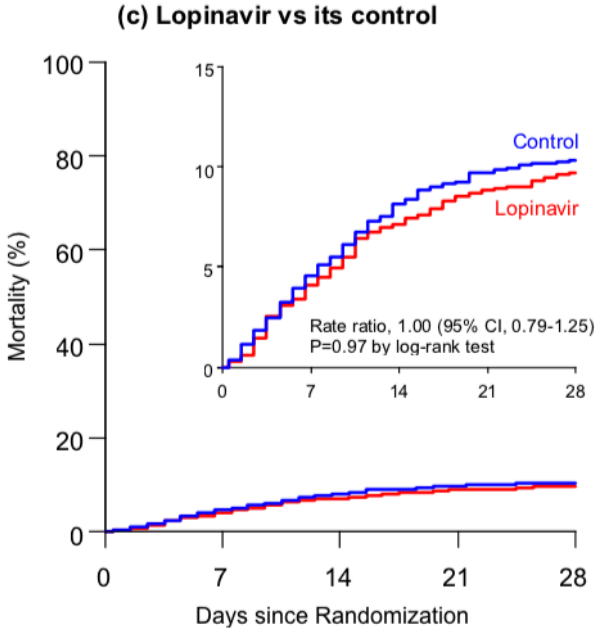
Numbers at risk at the start of each week, and numbers dying

Remdesivir	2743	129	2159	90	2029	48	1918	18	1838	16
Control	2708	126	2138	93	2004	43	1908	27	1833	14



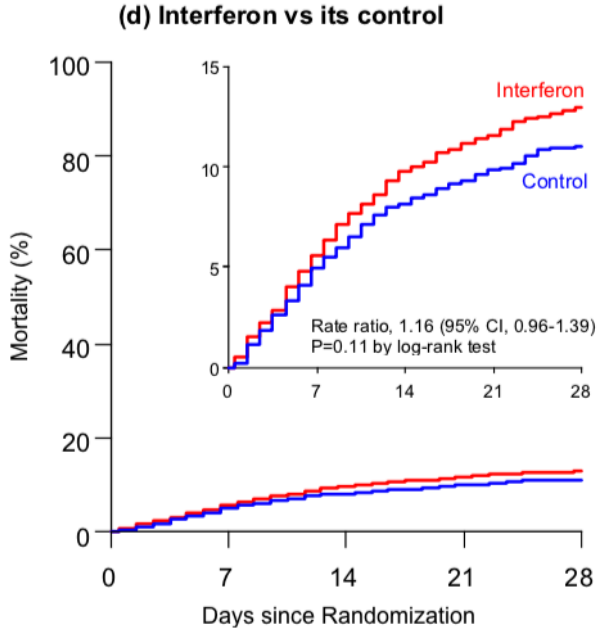
Numbers at risk at the start of each week, and numbers dying

Hydroxyc .	947	48	889	31	854	13	838	6	833	6
Control	906	42	853	27	823	8	814	4	809	3



Numbers at risk at the start of each week, and numbers dying

Lopinavir	1399	57	1333	42	1282	24	1257	15	1243	10
Control	1372	62	1293	48	1239	21	1216	10	1203	5



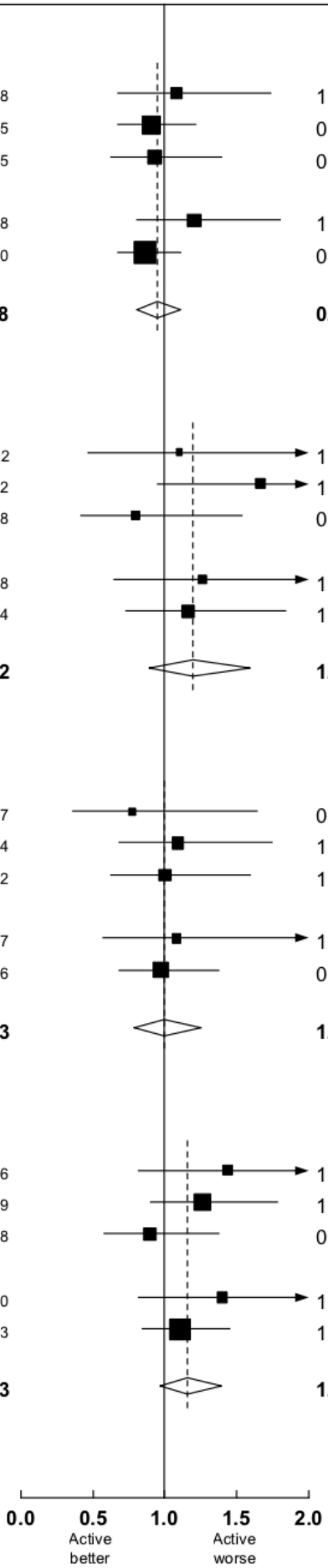
Numbers at risk at the start of each week, and numbers dying

Interferon	2050	101	1669	73	1554	31	1483	24	1410	14
Control	2050	91	1725	58	1636	31	1563	21	1498	15

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817 this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint
All rights reserved. No reuse allowed without permission.

Figure 3. Rate ratios of any death, stratified by age and respiratory support at entry, (a) Remdesivir, (b) Hydroxychloroquine, (c) Lopinavir, (d) Interferon, each vs its control

	Deaths reported / Patients randomized in ITT analyses (28-day risk, K-M%)		Active-group deaths: log-rank statistics		Ratio of death rates (RR), & 99% CI (or 95% CI, for total)
	Active	Control	O-E	Variance	Active : Control
(a) Remdesivir					
Age at entry					
<50	61/961 (6.9)	59/952 (6.8)	2.3	29.8	1.08 [0.67-1.73]
50-69	154/1282 (13.8)	161/1287 (14.2)	-7.6	77.5	0.91 [0.68-1.21]
70+	86/500 (20.5)	83/469 (21.6)	-2.9	41.5	0.93 [0.63-1.39]
Respiratory support at entry					
Ventilated	98/254 (43.0)	71/233 (37.8)	7.6	40.8	1.20 [0.80-1.80]
Not ventilated	203/2489 (9.4)	232/2475 (10.6)	-15.8	108.0	0.86 [0.67-1.11]
Total	**301/2743 (12.5)**	**303/2708 (12.7)**	**-8.3**	**148.8**	**0.95 [0.81-1.11]**
Heterogeneity around total χ^2_3: 3.9					**2p = 0.50**
(b) Hydroxychloroquine					
Age at entry					
<50	19/335 (5.7)	19/317 (5.8)	0.9	9.2	1.10 [0.47-2.57]
50-69	55/410 (12.1)	31/396 (7.1)	10.8	21.2	1.66 [0.95-2.91]
70+	30/202 (14.0)	34/193 (17.8)	-3.5	15.8	0.80 [0.42-1.53]
Respiratory support at entry					
Ventilated	35/85 (39.2)	27/82 (32.3)	3.4	14.8	1.26 [0.65-2.46]
Not ventilated	69/862 (7.4)	57/824 (6.6)	4.7	31.4	1.16 [0.73-1.84]
Total	**104/947 (10.2)**	**84/906 (8.9)**	**8.1**	**46.2**	**1.19 [0.89-1.59]**
Heterogeneity around total χ^2_3: 5.0					**2p = 0.23**
(c) Lopinavir					
Age at entry					
<50	20/511 (3.6)	27/501 (4.9)	-3.0	11.7	0.77 [0.36-1.64]
50-69	66/597 (9.8)	57/596 (9.1)	2.7	30.4	1.09 [0.68-1.74]
70+	62/291 (20.4)	62/275 (22.7)	0.0	30.2	1.00 [0.63-1.60]
Respiratory support at entry					
Ventilated	35/112 (28.1)	35/114 (28.7)	1.3	16.7	1.08 [0.57-2.03]
Not ventilated	113/1287 (8.1)	111/1258 (8.7)	-1.6	55.6	0.97 [0.69-1.37]
Total	**148/1399 (9.7)**	**146/1372 (10.3)**	**-0.4**	**72.3**	**1.00 [0.79-1.25]**
Heterogeneity around total χ^2_3: 1.2					**2p = 0.97**
(d) Interferon					
Age at entry					
<50	48/720 (7.5)	35/697 (5.3)	7.5	20.6	1.44 [0.82-2.54]
50-69	122/934 (14.3)	108/973 (11.4)	13.3	56.9	1.26 [0.90-1.78]
70+	73/396 (19.9)	73/380 (20.9)	-4.0	35.8	0.89 [0.58-1.38]
Respiratory support at entry					
Ventilated	55/139 (42.4)	40/130 (33.8)	7.7	23.0	1.40 [0.82-2.40]
Not ventilated	188/1911 (10.9)	176/1920 (9.5)	9.1	90.3	1.11 [0.84-1.45]
Total	**243/2050 (12.9)**	**216/2050 (11.0)**	**16.8**	**113.3**	**1.16 [0.96-1.39]**
Heterogeneity around total χ^2_3: 4.8					**2p = 0.11**

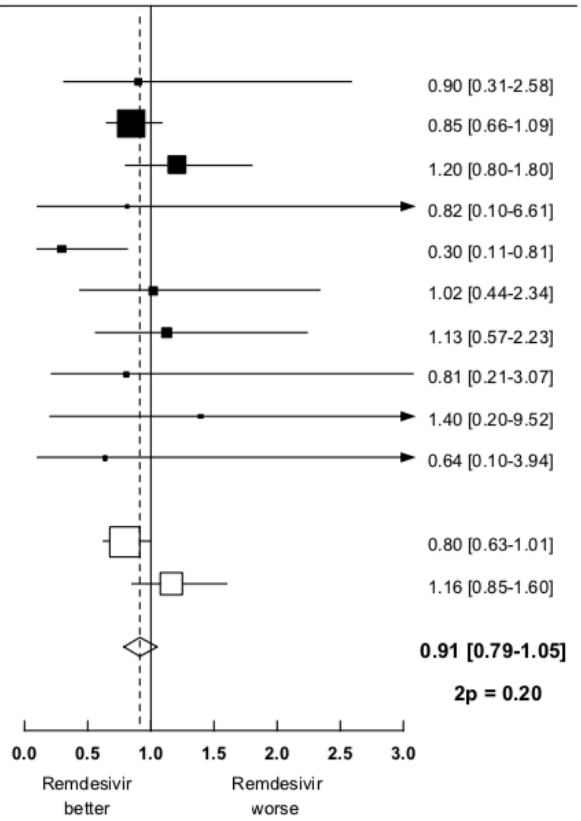


99% or 95% confidence interval (CI), K-M Kaplan-Meier.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817 this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint
All rights reserved. No reuse allowed without permission.

Figure 4. Remdesivir vs control – Meta-analysis of mortality in trials of random allocation of hospitalised COVID-19 patients to Remdesivir or the same treatment without it

Trial name, and initial respiratory support	Deaths reported / Patients randomized in ITT analyses (28-day risk, K-M%) Remdesivir	Control	Remdesivir deaths: Observed-Expected (O-E)*	Var (O-E)	Ratio of death rates (RR), & 99% CI (or 95% CI, for total) Remdesivir : Control
Solidarity: no O_2	11/661 (2.0)	13/664 (2.1)	-0.6	6.0	0.90 [0.31-2.58]
Solidarity: low/hi-flow O_2	192/1828 (12.2)	219/1811 (13.8)	-16.9	101.8	0.85 [0.66-1.09]
Solidarity ventilation	98/254 (43.0)	71/233 (37.8)	7.6	40.8	1.20 [0.80-1.80]
ACTT: no O_2	3/75 (4.1)	3/63 (4.8)	-0.3	1.5	0.82 [0.10-6.61]
ACTT: low-flow O_2	9/232 (4.0)	25/203 (12.7)	-8.0	6.7	0.30 [0.11-0.81]
ACTT: hi-flow O_2 or non-invasive ventilation	19/95 (21.2)	20/98 (20.4)	0.2	9.6	1.02 [0.44-2.34]
ACTT: invasive ventilation	28/131 (21.9)	29/154 (19.3)	1.7	14.3	1.13 [0.57-2.23]
Wuhan: low-flow O_2	11/129 (8.5)	(7/68) x2† (10.3)	-0.8	3.7	0.81 [0.21-3.07]
Wuhan: hi-flow O2 or ventilation	11/29 (37.9)	(3/10) x2† (30.0)	0.6	1.8	1.40 [0.20-9.52]
SIMPLE: no O_2	5/384 (1.3)	(4/200) x2† (2.0)	-0.9	2.0	0.64 [0.10-3.94]
Subtotals					
Lower risk groups (with no ventilation)	231/3309 (7.0)	282/3277 (8.6)	-27.6	121.6	0.80 [0.63-1.01]
Higher risk groups	156/509 (30.6)	126/505 (25.0)	10.1	66.5	1.16 [0.85-1.60]
Total	**387/3818 (10.1)**	**408/3782 (10.8)**	**-17.5**	**188.2**	**0.91 [0.79-1.05]**
					2p = 0.20



-■-/-□- 99% or ◇ 95% confidence interval (CI), K-M Kaplan-Meier.

* Log-rank O-E for Solidarity, O-E from 2x2 tables for Wuhan and SIMPLE, and w.$\log_e$HR for ACTT strata (with the weight w being the inverse of the variance of $\log_e$HR, which is got from the HR's CI). RR is got by taking $\log_e$RR to be (O-E)/V with Normal variance 1/V. Subtotals or totals of (O-E) and of V yield inverse-variance-weighted averages of the $\log_e$RR values.

† For balance, controls in the 2:1 studies count twice in the control totals and subtotals.

4. Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy)

Trial record **1 of 1** for: NCT04315948

Previous Study | Return to List | Next Study

Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy)

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Know the risks and potential benefits of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our disclaimer for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04315948

Recruitment Status : Recruiting
First Posted : March 20, 2020
Last Update Posted : July 22, 2020

See **Contacts and Locations**

Sponsor:
Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France

Information provided by (Responsible Party):
Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France

Study Description

Go to

Brief Summary:

This study is a multi-centre, adaptive, randomized, open clinical trial of the safety and efficacy of treatments for COVID-19 in hospitalized adults. The study is a multi-centre/country trial that will be conducted in various sites in Europe with Inserm as sponsor. Adults (≥18 year-old) hospitalized for COVID-19 with SpO2 ≤ 94% on room air OR acute respiratory failure requiring supplemental oxygen or ventilatory support will be randomized between 4 treatment arms, each to be given in addition to the usual standard of care (SoC) in the participating hospital: SoC alone versus SoC + Remdesivir versus SoC + Lopinavir/Ritonavir versus SoC (this treatment arm has been ceased since June 29, 2020) + Lopinavir/Ritonavir plus interferon ß-1a versus SoC (this treatment arm has been ceased since June 29, 2020) + Hydroxychloroquine (this treatment arm has been ceased since May 24, 2020). Randomization will be stratified by European region and severity of illness at enrollment (moderate disease: patients NOT requiring non-invasive ventilation NOR high flow oxygen devices NOR invasive mechanical ventilation NOR ECMO and severe disease: patients requiring non-invasive ventilation OR high flow oxygen devices OR invasive mechanical ventilation OR ECMO). The interim trial results will be monitored by a Data Monitoring Committee, and if at any stage evidence emerges that any one treatment arm is definitely inferior then it will be centrally decided that that arm will be discontinued. Conversely, if good evidence emerges while the trial is continuing that some other treatment(s) should also be being evaluated then it will be centrally decided that one or more extra arms will be added while the trial is in progress. The primary objective of the study is to evaluate the clinical efficacy and safety of different investigational therapeutics relative to the control arm in patients hospitalized with COVID-19, the primary endpoint is the subject clinical status (on a 7-point ordinal scale) at day 15.

Condition or disease	Intervention/treatment	Phase
Corona Virus Infection	Drug: Remdesivir Drug: Lopinavir/ritonavir Drug: Interferon Beta-1A Drug: Hydroxychloroquine Other: Standard of care	Phase 3

Detailed Description:

This study is a multi-centre, adaptive, randomized, open clinical trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults. The study is a multi-centre/country trial that will be conducted in various sites in Europe with Inserm as sponsor. Adults (≥18 year-old) hospitalized for COVID-19 with SpO2 ≤ 94% on room air OR acute respiratory failure requiring supplemental oxygen or ventilatory support will be randomized between 4 treatment arms, each to be given in addition to the usual standard of care (SoC) in the participating hospital: SoC alone versus SoC + Remdesivir versus SoC + Lopinavir/Ritonavir versus SoC (this treatment arm has been ceased since June 29, 2020) + Lopinavir/Ritonavir plus interferon ß-1a versus SoC (this treatment arm has been ceased since June 29, 2020) + Hydroxychloroquine (this treatment arm has been ceased since May 24, 2020). Randomization will be stratified by European region and severity of illness at enrollment (moderate disease: patients NOT requiring non-invasive ventilation NOR high flow oxygen devices NOR invasive mechanical ventilation NOR ECMO and severe disease: patients requiring non-invasive ventilation OR high flow oxygen devices OR invasive mechanical ventilation OR ECMO). The interim trial results will be monitored by a Data Monitoring Committee, and if at any stage evidence emerges that any one treatment arm is definitely inferior then it will be centrally decided that that arm will be discontinued. Conversely, if good evidence emerges while the trial is continuing that some other treatment(s) should also be being evaluated then it will be centrally decided that one or more extra arms will be added while the trial is in progress. The primary objective of the study is to evaluate the clinical efficacy and safety of different investigational therapeutics relative to the control arm in patients hospitalized with COVID-19, the primary endpoint is subject clinical status (on a 7-point ordinal scale) at day 15. The secondary objectives of the study are to evaluate 1) the clinical efficacy of different investigational therapeutics through 28 days of follow-up as compared to the control arm as assessed by clinical severity (7-point ordinal scale, national early warning score, oxygenation, mechanical ventilation), hospitalization, mortality through 28 days of follow-up, in-hospital mortality and 90-day mortality 2) the safety of different investigational therapeutics through 28 days of follow-up as compared to the control arm as assessed by the cumulative incidence of serious adverse events (SAEs), the cumulative incidence of Grade 3 and 4 adverse events (AEs), the discontinuation or temporary suspension of antiviral drugs (for any reason), and the changes in blood white cell count, haemoglobin, platelets, creatinine, blood electrolytes, prothrombine time and international normalized ratio (INR), glucose, total bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) over time.

Study Design

Go to

Study Type :	Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment :	3100 participants
Allocation:	Randomized
Intervention Model:	Parallel Assignment
Intervention Model Description:	From March 22, 2020 to May 24, 2020, the study randomized participants 1:1:1:1:1 to standard of care alone (control) or with investigational product added. From May 24, 2020 to June 29, 2020, the study randomized participants 1:1:1:1 to standard of care alone (control) or with investigational product added. Since June 29, 2020, the study will randomize participants 1:1 to standard of care alone (control) or with investigational product added. If additional arms are added to or dropped from the trial, randomization will proceed with an equal probability of assignment to each of the remaining arms.
Masking:	None (Open Label)
Masking Description:	• the treatment arm SOC + hydroxychloroquine has been ceased since May 24, 2020; • the treatment arm SOC + lopinavir / Ritonavir and lopinavir / ritonavir + interferon ß-1a has been ceased since June 29, 2020
Primary Purpose:	Treatment
Official Title:	Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of COVID-19 in Hospitalized Adults
Actual Study Start Date :	March 22, 2020
Estimated Primary Completion Date :	March 2023
Estimated Study Completion Date :	March 2023

Arms and Interventions

Go to

Arm	Intervention/treatment
Experimental: Remdesivir Remdesivir will be administered as a 200 mg intravenous loading dose on Day 1, followed by a 100 mg once-daily intravenous maintenance dose for the duration of the hospitalization up to a 10 days total course. n=620	Drug: Remdesivir The lyophilized formulation of Remdesivir is a preservative-free, white to off-white or yellow, lyophilized solid containing 100 mg of Remdesivir to be reconstituted with 19 mL of sterile water for injection and diluted into IV infusion fluids prior to IV infusion. Following reconstitution, each vial contains a 5 mg/mL Remdesivir concentrated solution with sufficient volume to allow withdrawal of 20 mL (100 mg of remdesivir). It is supplied as a sterile product in a single-use, 30 mL, Type 1 clear glass vial. Other: Standard of care Standard of care.
Experimental: Lopinavir/ritonavir (stopped on June 29, 2020) Lopinavir/ritonavir (400 lopinavir mg/100 mg ritonavir) will be administered every 12 h for 14 days in tablet form. For patients who are unable to take medications by mouth, the lopinavir/ritonavir (400 lopinavir mg/100 mg ritonavir) will be administered as a 5-ml suspension every 12 h for 14 days via a pre-existing or newly placed nasogastric tube. n=620	Drug: Lopinavir/ritonavir The oral tablets of lopinavir/ritonavir contain 200 mg lopinavir, 50 mg ritonavir. They have a yellow colour, film-coated, ovaloid shape debossed with the "a" logo and the code KA. The oral solution for patients who cannot swallow is a light yellow to orange colored liquid containing 400 mg lopinavir and 100 mg ritonavir per 5 mL (80 mg lopinavir and 20 mg ritonavir per mL). Other: Standard of care Standard of care.

Experimental: Lopinavir/ritonavir plus Interferon ß-1a (stopped on June 29) Lopinavir/ritonavir (400 lopinavir mg/100 mg ritonavir) will be administered every 12 h for 14 days in tablet form. For patients who are unable to take medications by mouth, the lopinavir/ritonavir (400 lopinavir mg/100 mg ritonavir) will be administered as a 5-ml suspension every 12 h for 14 days via a pre-existing or newly placed nasogastric tube. Interferon ß1a will be administered subcutaneously at the dose of 44 µg for a total of 3 doses in 6 days (day 1, day 3, day 6). n=620	Drug: Lopinavir/ritonavir The oral tablets of lopinavir/ritonavir contain 200 mg lopinavir, 50 mg ritonavir. They have a yellow colour, film-coated, ovaloid shape debossed with the "a" logo and the code KA. The oral solution for patients who cannot swallow is a light yellow to orange colored liquid containing 400 mg lopinavir and 100 mg ritonavir per 5 mL (80 mg lopinavir and 20 mg ritonavir per mL). Drug: Interferon Beta-1A IFN-ß-1a is supplied as a sterile solution containing no preservative available in a prefilled syringe. It will be provided as a single-dose prefilled graduated syringe with 44 µg per 0.5 mL. The liquid should be clear to slightly yellow. Do not use if the liquid is cloudy, discolored or contains particles. Use a different syringe. Other: Standard of care Standard of care.
Experimental: Hydroxychloroquine (stopped on May 24, 2020) Hydroxychloroquine will be administered orally as a loading dose of 400 mg twice daily for one day followed by 400 mg once daily for 9 days. The loading dose of hydroxychloroquine through a nasogastric tube will be increased to 600 mg twice a day for one day, followed by a maintenance dose of 400 mg once a day for 9 days n=620	Drug: Hydroxychloroquine Hydroxychloroquine is supplied as film-coated 200 mg tablets. Hydroxychloroquine sulfate tablets are presented as white or whitish, peanut-shaped, oblong or round film-coated tablets containing 200 mg of hydroxychloroquine sulfate (equivalent to 155 mg base). Other: Standard of care Standard of care.
Active Comparator: Standard of care Standard of care. n=620	Other: Standard of care Standard of care.

Outcome Measures

Go to

Primary Outcome Measures :

1. Percentage of subjects reporting each severity rating on a 7-point ordinal scale [Time Frame: Day 15]

    a. Not hospitalized, no limitations on activities

    b. Not hospitalized, limitation on activities;

    c. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen;

    d. Hospitalized, requiring supplemental oxygen;

    e. Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices;

    f. Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO;

    g. Death.

Secondary Outcome Measures :

1. Percentage of subjects reporting each severity rating on a 7-point on an ordinal scale [Time Frame: Days 3, 5, 8, 11, 15 and 29]
    - Time to an improvement of one category from admission on an ordinal scale.
    - Time to an improvement of two categories from admission on an ordinal scale.
    - Time to discharge (categories 1 or 2 of ordinal scale) from admission.
    - Subject clinical status on an ordinal scale at days 3, 5, 8, 11, and 29.
    - Mean change in the ranking on an ordinal scale from baseline to days 3, 5, 8, 11, 15 and 29 from baseline.

2. The time to discharge or to a NEWS of ≤ 2 and maintained for 24 hours, whichever occurs first. [Time Frame: Days 3, 5, 8, 11, 15 and 29]
    - Change from baseline to days 3, 5, 8, 11, 15, and 29 in NEWS.

3. Number of oxygenation free days in the first 28 days [Time Frame: 29 days]
4. Incidence of new oxygen use, non-invasive ventilation or high flow oxygen devices during the trial. [Time Frame: 29 days]
5. Duration of new oxygen use, non-invasive ventilation or high flow oxygen devices during the trial. [Time Frame: 29 days]

6. Ventilator free days in the first 28 days [Time Frame: 29 days]
7. Incidence of new mechanical ventilation use during the trial. [Time Frame: 29 days]
8. Hospitalization [Time Frame: 29 days]
    - Duration of hospitalization (days).

9. Mortality [Time Frame: In hospital, Day 28, Day 90]

   Rate of mortality

10. Cumulative incidence of serious adverse events (SAEs) [Time Frame: 29 days]
11. Cumulative incidence of Grade 3 and 4 adverse events (AEs) [Time Frame: 29 days]
12. Number of participants with a discontinuation or temporary suspension of study drugs (for any reason) [Time Frame: 29 days]
13. Changes from baseline in blood white cell count [Time Frame: 29 days]
14. Changes from baseline in haemoglobin [Time Frame: 29 days]
15. Changes from baseline in platelets [Time Frame: 29 days]
16. Changes from baseline in creatinine [Time Frame: 29 days]
17. Changes from baseline in blood electrolytes (including kaliemia) [Time Frame: 29 days]
18. Changes from baseline in prothrombine time [Time Frame: 29 days]
19. Changes from baseline in international normalized ratio (INR) [Time Frame: 29 days]
20. Changes from baseline in glucose [Time Frame: 29 days]
21. Changes from baseline in total bilirubin [Time Frame: 29 days]
22. Changes from baseline in alanine aminotransferase (ALT) [Time Frame: 29 days]
23. Changes from baseline in aspartate aminotransferase (AST) [Time Frame: 29 days]

Other Outcome Measures:

1. Percent of subjects with SARS-CoV-2 detectable in nasopharyngeal sample [Time Frame: Days 3, 5, 8, 11, 15, 29]
2. Quantitative SARS-CoV-2 virus in nasopharyngeal sample [Time Frame: Days 3, 5, 8, 11, 15, 29]
3. Quantitative SARS-CoV-2 virus in blood [Time Frame: Days 3, 5, 8 and 11]
4. Plasma concentration of lopinavir [Time Frame: Days 1, 3, 5, 8 and 11]

    - On Day 1, plasma concentration 4 hours after the first administration (peak), and before the second administration (trough at H12)
    - On Days 3, 5, 8 and 11, trough plasma concentration (before dose administration) while hospitalized

5. Plasma concentration of hydroxychloroquine [Time Frame: Days 1, 3, 5, 8 and 11]
    - On Day 1, plasma concentration 4 hours after the first administration (peak), and before the second administration (trough at H12)
    - On Days 3, 5, 8 and 11, trough plasma concentration (before dose administration) while hospitalized

Eligibility Criteria

Go to

Information from the National Library of Medicine

NIH NLM

Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the contacts provided below. For general information, Learn About Clinical Studies.

Ages Eligible for Study:	18 Years and older (Adult, Older Adult)
Sexes Eligible for Study:	All
Accepts Healthy Volunteers:	No

Criteria

Inclusion Criteria:

- Adult ≥18 years of age at time of enrolment.
- Has laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection as determined by PCR, or other commercial or public health assay in any specimen < 72 hours prior to randomization.
- Hospitalized patients with illness of any duration, and at least one of the following:
  - Clinical assessment (evidence of rales/crackles on exam) AND SpO2 ≤ 94% on room air, OR
  - Acute respiratory failure requiring mechanical ventilation and/or supplemental oxygen.
- Women of childbearing potential must agree to use contraception for the duration of the study. Acceptable birth methods control are listed in section 7.3

Exclusion Criteria:

- Refusal to participate expressed by patient or legally authorized representative if they are present
- Spontaneous blood ALT/AST levels > 5 times the upper limit of normal.
- Stage 4 severe chronic kidney disease or requiring dialysis (i.e. eGFR < 30 mL/min)
- Pregnancy or breast-feeding.
- Anticipated transfer to another hospital, which is not a study site within 72 hours.

- Patients previously treated with one of the antivirals evaluated in the trial (i.e. remdesivir, interferon ß-1a, lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine) in the past 29 days
- Contraindication to any study medication including allergy

The following exclusion criteria are non applicable since lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir plus interferon ß-1a or hydroxychloroquine arm were stopped:

- Use of medications that are contraindicated with lopinavir/ritonavir i.e. drugs whose metabolism is highly dependent on the isoform CYP3A with narrow therapeutic range (e.g. amiodarone, colchicine, simvastatine).
- Use of medications that are contraindicated with hydroxychloroquine: citalopram, escitalopram, hydroxyzine, domperidone, pipéraquine.
- Human immunodeficiency virus infection under highly active antiretroviral therapy (HAART).
- History of severe depression or attempted suicide or current suicidal ideation

Contacts and Locations

Go to

Information from the National Library of Medicine

NIH NLM

To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the contact information provided by the sponsor.

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): ***NCT04315948***

Contacts

Contact: Florence Ader, MD +33 (0)4 72 07 15 60 florence.ader@chu-lyon.fr

Contact: Hélène Espérou, MD +33 1 44 23 60 70 helene.esperou@inserm.fr

Locations

Show 40 study locations

Sponsors and Collaborators

Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France

Investigators

Study Chair: Florence Ader, MD Hospices Civils de Lyon

5. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 : results on an open-label non-randomized clinical trial

Int J Antimicrob Agents. 2020 Jul; 56(1): 105949. PMCID: PMC7102549
Published online 2020 Mar 20. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 PMID: 32205204

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial

Philippe Gautret,[a,b,$] Jean-Christophe Lagier,[a,c,$] Philippe Parola,[a,b] Van Thuan Hoang,[a,b,d] Line Meddeb,[a] Morgane Mailhe,[a] Barbara Doudier,[a] Johan Courjon,[e,f,g] Valérie Giordanengo,[h] Vera Esteves Vieira,[a] Hervé Tissot Dupont,[a,c] Stéphane Honoré,[i,j] Philippe Colson,[a,c] Eric Chabrière,[a,c] Bernard La Scola,[a,c] Jean-Marc Rolain,[a,c] Philippe Brouqui,[a,c] and Didier Raoult[a,c,*]

Author information Copyright and License information Disclaimer

See editorial "Publishing in face of the COVID-19 pandemic" in *Int J Antimicrob Agents*, volume 56 on page 106081.

This article has been cited by other articles in PMC.

Associated Data

Supplementary Materials

Abstract

Go to:

Background

Chloroquine and hydroxychloroquine have been found to be efficient on SARS-CoV-2, and reported to be efficient in Chinese COV-19 patients. We evaluate the effect of hydroxychloroquine on respiratory viral loads.

Patients and methods

French Confirmed COVID-19 patients were included in a single arm protocol from early March to March 16th, to receive 600mg of hydroxychloroquine daily and their viral load in nasopharyngeal swabs was tested daily in a hospital setting. Depending on their clinical presentation, azithromycin was added to the treatment. Untreated patients from another center and cases refusing the protocol were included as negative controls. Presence and absence of virus at Day6-post inclusion was considered the end point.

Elsevier Public Health Emergency Collection Elsevier Public Health Emergency Collection Elsevier Pu

ublic Health Emergency Collection — Elsevier Public Health Emergency Collection — Elsevier Public Health Emerg

Results

Six patients were asymptomatic, 22 had upper respiratory tract infection symptoms and eight had lower respiratory tract infection symptoms.

Twenty cases were treated in this study and showed a significant reduction of the viral carriage at D6-post inclusion compared to controls, and much lower average carrying duration than reported in the litterature for untreated patients. Azithromycin added to hydroxychloroquine was significantly more efficient for virus elimination.

Conclusion

Despite its small sample size, our survey shows that hydroxychloroquine treatment is significantly associated with viral load reduction/disappearance in COVID-19 patients and its effect is reinforced by azithromycin.

Key words: 2019-nCoV, SARS-CoV-2, COVID-19, Hydroxychloroquine, Azithromycin, Clinical trial

1. Introduction

Go to:

In late December 2019, an outbreak of an emerging disease (COVID-19) due to a novel coronavirus (later named SARS-CoV-2) started in Wuhan, China and rapidly spread in China and outside [1,2]. The WHO declared the epidemic of COVID-19 as a pandemic on March 12th 2020 [3]. According to a recent Chinese study, about 80% of patients present with mild disease and the overall case-fatality rate is about 2.3% but reaches 8.0% in patients aged 70 to 79 years and 14.8% in those aged ≥80 years [4]. However, there is probably an important number of asymptomatic carriers in the population, and thus the mortality rate is probably overestimated. France is now facing the COVID-19 wave with more than 4500 cases, as of March 14th 2020 [5]. Thus, there is an urgent need for an effective treatment to treat symptomatic patients but also to decrease the duration of virus carriage in order to limit the transmission in the community. Among candidate drugs to treat COVID-19, repositioning of old drugs for use as antiviral treatment is an interesting strategy because knowledge on safety profile, side effects, posology and drug interactions are well known [6,7].

A recent paper reported an inhibitor effect of remdesivir (a new antiviral drug) and chloroquine (an old antimalarial drug) on the growth of SARS-CoV-2 *in vitro,* [8] and an early clinical trial conducted in Chinese COVID-19 patients, showed that chloroquine had a significant effect, both in terms of clinical outcome and viral clearance, when compared to controls groups [9,10]. Chinese experts recommend that patients diagnosed with mild, moderate and severe cases of COVID-19 pneumonia and without contraindications to chloroquine, be treated with 500 mg chloroquine twice a day for ten days [11].

jency Collection — Elsevier Public Health Emergency Collection — Elsevier Public Hea

Hydroxychloroquine (an analogue of chloroquine) has been demonstrated to have an anti-SARS-CoV activity *in vitro* [12]. Hydroxychloroquine clinical safety profile is better than that of chloroquine (during long-term use) and allows a higher daily dose [13] and has fewer concerns regarding drug-drug interactions [14]. Our team has a very comprehensive experience (over 20 years) in successfully treating patients with chronic diseases due to intracellular bacteria (Q fever due to *Coxiella burnetii* and Whipple's disease due to *Tropheryma whipplei*) with long-term hydroxychloroquine treatment (600 mg/day for 12 to 18 months) [15,16]. We therefore started to conduct a clinical trial aiming at assessing the effect of hydroxychloroquine on SARS-CoV-2-infected patients after approval by the French Ministry of Health. In this report we describe our early results, focusing on virological data in patients receiving hydroxychloroquine as compared to a control group.

2. Study population and Methods

Go to:

2.1. Setting

This ongoing study is coordinated by The Méditerranée Infection University Hospital Institute in Marseille. Patients who were proposed a treatment with hydroxychloroquine were recruited and managed in the Marseille centre. Controls without hydroxychloroquine treatment were recruited in Marseille, Nice, Avignon and Briançon centers, all located in Southern France.

2.2. Patients

Hospitalized patients with confirmed COVID-19 were included in this study if they fulfilled two primary criteria: i) age >12 years; ii) PCR documented SARS-CoV-2 carriage in nasopharyngeal sample at admission regardless of their clinical status.

Patients were excluded if they had a known allergy to hydroxychloroquine or chloroquine or had another known contraindication to treatment with the study drug, including retinopathy, G6PD deficiency and QT prolongation. Breastfeeding and pregnant patients were excluded based on their declaration and pregnancy test results when required.

ıth Emergency Collection — Elsevier Public Health Emergency Collection — Elsevier Public Health Emergency Col

2.3. Informed consent

Before being included in the study, patients meeting inclusion criteria had to give their consent to participate to the study. Written informed signed consent was obtained from adult participants (≥ 18 years) or from parents or legal guardians for minors (<18 years). An information document that clearly indicates the risks and benefits associated with the participation to the study was given to each patient. Patients received information about their clinical status during care regardless of whether they participate in the study or not. Regarding patient identification, a study number was assigned sequentially to included participants, according to the range of patient numbers allocated to each study centre. The study was conducted in accordance with the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines of good clinical practice, the Helsinki Declaration, and applicable standard operating procedures.

The protocol, appendices and any other relevant documentation were submitted to the French National Agency for Drug Safety (ANSM) (2020-000890-25) and to the French Ethic Committee (CPP Ile de France) (20.02.28.99113) for reviewing and were approved on 5th and 6th March, 2020, respectively. This trial is registered in EU Clinical Trials Register with number 2020-000890-25.

2.4. Procedure

Patients were seen at baseline for enrollment, initial data collection and treatment at day-0, and again for daily follow-up during a 14 day period. Each day, patients received a standardized clinical examination and when possible, a nasopharyngeal sample was collected. All clinical data were collected using standardized questionnaires. All patients in the Marseille center were proposed oral hydroxychloroquine sulfate 200 mg, three times per day for ten days (in this preliminary phase, we did not enroll children in the treatment group based on data indicating that children develop mild symptoms of COVID-19 [4]). Patients who refused the treatment or had an exclusion criteria, served as controls in the Marseille centre. Patients in other centers did not receive hydroxychloroquine and served as controls. Symptomatic treatment and antibiotics as a measure to prevent bacterial super-infection was provided by investigators based on clinical judgment. Hydroxychloroquine was provided by the National Pharmacy of France on nominative demand.

2.5. Clinical classification

Patients were grouped into three categories: asymptomatic, upper respiratory tract infection (URTI) when presenting with rhinitis, pharyngitis, or isolated low-grade fever and myalgia, and lower respiratory tract infections (LRTI) when presenting with symptoms of pneumonia or bronchitis.

2.6. PCR assay

SARS-CoV-2 RNA was assessed by real-time reverse transcription-PCR [17].

lection — Elsevier Public Health Emergency Collection — Elsevier Public Health Emergency Collection —

2.7. Hydroxychloroquine dosage

Native hydroxychloroquine has been dosed from patients' serum samples by UHPLC-UV using a previously described protocol [18]. The peak of the chromatogram at a retention time of 1.05 min corresponds to hydroxychloroquine metabolite. The serum concentration of this metabolite is deduced from UV absorption, as for hydroxychloroquine concentration. Considering both concentrations provides an estimate of initial serum hydroxychloroquine concentration.

2.8. Culture

For all patients, 500 µL of the liquid collected from the nasopharyngeal swab were passed through a 0.22-µm pore sized centrifugal filter (Merck millipore, Darmstadt, Germany), then were inoculated in wells of 96-well culture microplates, of which 4 wells contained Vero E6 cells (ATCC CRL-1586) in Minimum Essential Medium culture medium with 4% fetal calf serum and 1% glutamine. After centrifigation at 4,000 g, the microplates were incubated at 37°C. Plates were observed daily for evidence of cytopathogenic effect. Presumptive detection of the virus in the supernatant was done using SU5000 SEM (Hitachi) then confirmed by specific RT-PCR.

2.9. Outcome

The primary endpoint was virological clearance at day-6 post-inclusion. Secondary outcomes were virological clearance over the time of the study period and clinical follow-up (body temperature, respiratory rate, lenght of stay in hospital and mortality), and occurrence of side-effects.

2.10. Statistics

Assuming a 50% efficacy of hydroxychloroquine in reducing the viral load at day 7, an 85% power, a type I error rate of 5% and 10% loss to follow-up, we calculated that a total of 48 COVID-19 patients (ie, 24 cases in the hydroxychloroquine group and 24 in the control group) would be required for the analysis (Fleiss with CC). Statistical differences were evaluated by Pearson's chi-square or Fisher's exact tests as categorical variables, as appropriate. Means of quantitative data were compared using Student's t-test. Analyses were performed in Stata version 14.2.

4. Discussion

Go to:

For ethical reasons and because our first results are so significant and evident we decided to share our findings with the medical community, given the urgent need for an effective drug against SARS-CoV-2 in the current pandemic context.

Elsevier Public Health Emergency Collection

We show here that hydroxychloroquine is efficient in clearing viral nasopharyngeal carriage of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients in only three to six days, in most patients. A significant difference was observed between hydroxychloroquine-treated patients and controls starting even from day3 post-inclusion. These results are of great importance because a recent paper has shown that the mean duration of viral shedding in patients suffering from COVID-19 in China was 20 days (up to 37 days for the longest duration) [19]

Very recently, a Chinese team published results of a study demonstrating that chloroquine and hydroxychloroquine inhibit SARS-CoV-2 *in vitro* with hydroxychloroquine (EC50=0.72%μM) found to be more potent than chloroquine (EC50=5.47%μM) [14]. These *in vitro* results corroborate our clinical results. The target values indicated in this paper [14] were reached in our experiments. The safer dose-dependent toxicity profile of hydroxychloroquine in humans, compared to that of chloroquine [13], allows using clinical doses of hydroxychloroquine that will be over its EC50 observed *in vitro* [14].

Our preliminary results also suggest a synergistic effect of the combination of hydroxychloroquine and azithromycin. Azithromycin has been shown to be active *in vitro* against Zika and Ebola viruses [20], [21], [22] and to prevent severe respiratory tract infections when administrated to patients suffering from viral infection [23]. This finding should be further explored to know whether a combination is more effective especially in severe cases. Speculated potential risk of severe QT prolongation induced by the association of the two drugs has not been established yet but should be considered. As for each treatment, the cost benefits of the risk should be evaluated individually. Further studies on this combination are needed, since such combination may both act as an antiviral therapy against SARS-CoV-2 and prevent bacterial super-infections.

The cause for a failure of hydroxychloroquine treatment should be investigated by testing the isolated SARS-CoV-2 strains of the non-respondents and analyzing their genome, and by analyzing the host factors that may be associated with the metabolism of hydroxychloroquine. The existence of hydroxychloroquine failure in two patients (mother and son) is more suggestive of the last mechanism of resistance.

Such results are promising and open the possibility of an international strategy to decision-makers to fight this emerging viral infection in real-time even if other strategies and research including vaccine development could be also effective, but only in the future. We therefore recommend that COVID-19 patients be treated with hydroxychloroquine and azithromycin to cure their infection and to limit the transmission of the virus to other people in order to curb the spread of COVID-19 in the world. Further works are also warranted to determine if these compounds could be useful as chemoprophylaxis to prevent the transmission of the virus, especially for healthcare workers. Our study has some limitations including a small sample size, limited long-term outcome follow-up, and dropout of six patients from the study, however in the current context, we believe that our results should be shared with the scientific community.

ic Health Emergency Collection — Elsevier Public Health Emergency Collection

3. Results (detailed results are available in supplementary Table 1)

Go to:

3.1. Demographics and clinical presentation

We enrolled 36 out of 42 patients meeting the inclusion criteria in this study that had at least six days of follow-up at the time of the present analysis. A total of 26 patients received hydroxychloroquine and 16 were control patients. Six hydroxychloroquine-treated patients were lost during the follow-up of the survey because of early cessation of treatment. Reasons are as follows: three patients were transferred to intensive care unit, including one transferred on day2 post-inclusion who was PCR-positive on day1, one transferred on day3 post-inclusion who was PCR-positive on days1-2 and one transferred on day4 post-inclusion who was PCR-positive on day1 and day3; one patient died on day3 post inclusion and was PCR-negative on day2; one patient decided to leave the hospital on day3 post-inclusion and was PCR-negative on days1-2; finally, one patient stopped the treatment on day3 post-inclusion because of nausea and was PCR-positive on days1-2-3. The results presented here are therefore those of 36 patients (20 hydroxychloroquine-treated patients and 16 control patients). None of the control patients were lost during follow-up. Basic demographics and clinical status are presented in Table 1 . Overall, 15 patients were male (41.7%), with a mean age of 45.1 years. The proportion of asymptomatic patients was 16.7%, that of patients with URTI symptoms was 61.1% and that of patients with LRTI symptoms was 22.2%. All patients with LRTI symptoms had confirmed pneumonia by CTScan. Hydroxychloroquine-treated patients were older than control patients (51.2 years vs. 37.3 years). No significant difference was observed between hydroxychloroquine-treated patients and control patients with regard to gender, clinical status and duration of symptoms prior to inclusion (Table 1). Among hydroxychloroquine-treated patients six patients received azithromycin (500mg on day1 followed by 250mg per day for the next four days) to prevent bacterial super-infection and were kept under daily electrocardiogram control. Clinical follow-up and occurrence of side-effects will be described in a further paper at the end of the trial.

Elsevier Public Health Emergency Collection

Table 1

Characteristics of the study population.

	Age (years)			Male gender		Clinical status				Time betwee of symptoms inclusion (da	
	Mean ± SD	t	p-value	n (%)	p-value	Asymptomatic	URTI	LRTI	p-value	Mean ± SD	t
Hydroxychloroquine treated patients (N=20)	51.2 ± 18.7	-1.95	0.06	9 (45.0)	0.65	2 (10.0)	12 (60.0)	6 (30.0)	0.30	4.1 ± 2.6	-0.15
Control patients (N=16)	37.3 ± 24.0			6 (37.5)		4 (25.0)	10 (62.5)	2 (12.5)		3.9 ± 2.8	
All patients (36)	45.1 ± 22.0			15 (41.7)		6 (16.7)	22 (61.1)	8 (22.2)		4.0 ± 2.6	

Open in a separate window

URTI: upper tract respiratory infection, LRTI: lower tract respiratory infection

3.2. Hydroxychloroquine dosage

Mean hydroxychloroquine serum concentration was 0.46 µg/ml±0.2 (N=20).

3.3. Effect of hydroxychloroquine on viral load

The proportion of patients that had negative PCR results in nasopharyngeal samples significantly differed between treated patients and controls at days 3-4-5 and 6 post-inclusion (Table 2). At day6 post-inclusion, 70% of hydroxychloroquine-treated patients were virologically cured compared to 12.5% in the control group (p= 0.001).

ic Health Emergency Collection — Elsevier Public Health Emergency Collection — Elsevier Public Health Emergen

Table 2

Proportion of patients with virological cure (negative nasopharyngeal PCR) by day, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and in COVID-19 control patients.

	Day3 post inclusion			Day4 post inclusion			Day5 post inclusion			Day
	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Nu n pati nu p
Hydroxychloroquine treated patients (N=20)	10/20	50.0	0.005	12/20	60.0	0.04	13/20	65.0	0.006	14/2
Control patients (N=16)	1/16	6.3		4/16	25.0		3/16	18.8		2/16

Open in a separate window

[a]control patients from centers other than Marseille did not undergo daily sampling, but were sampled every other day in most cases, they were considered positive for PCR when actually positive the day(s) before and the day(s) after the day(s) with missing data.

When comparing the effect of hydroxychloroquine treatment as a single drug and the effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination, the proportion of patients that had negative PCR results in nasopharyngeal samples was significantly different between the two groups at days 3-4-5 and 6 post-inclusion (Table 3). At day6 post-inclusion, 100% of patients treated with a combination of hydroxychloroquine and azithromycin were virologically cured compared to 57.1% of patients treated with hydroxychloroquine only, and 12.5% in the control group ($p<0.001$). These results are summarized in Fig. 1, Fig. 2 . Drug effect was significantly higher in patients with symptoms of URTI and LRTI, as compared to asymptomatic patients with $p<0.05$ (data not shown).

ncy Collection — Elsevier Public Health Emergency Collection — Elsevier P

Table 3

Proportion of patients with virological cure (negative nasopharyngeal PCR) by day, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine only, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin combination, and in COVID-19 control patients.

	Day3 post inclusion			Day4 post inclusion			Day5 post inclusion			Day
	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Nu n pati nu p
Control patients	1/16	6.3	0.002	4/16	25.0	0.05	3/16	18.8	0.002	2/16
Hydroxychloroquine treatment only	5/14	35.7		7/14	50.0		7/14	50.0		8/14
Hydroxychloroquine and azithromycin combined treatment	5/6	83.3		5/6	83.3		6/6	100		6/6

Open in a separate window

ublic Health Emergency Collection — Elsevier Public Health Emergency Collection

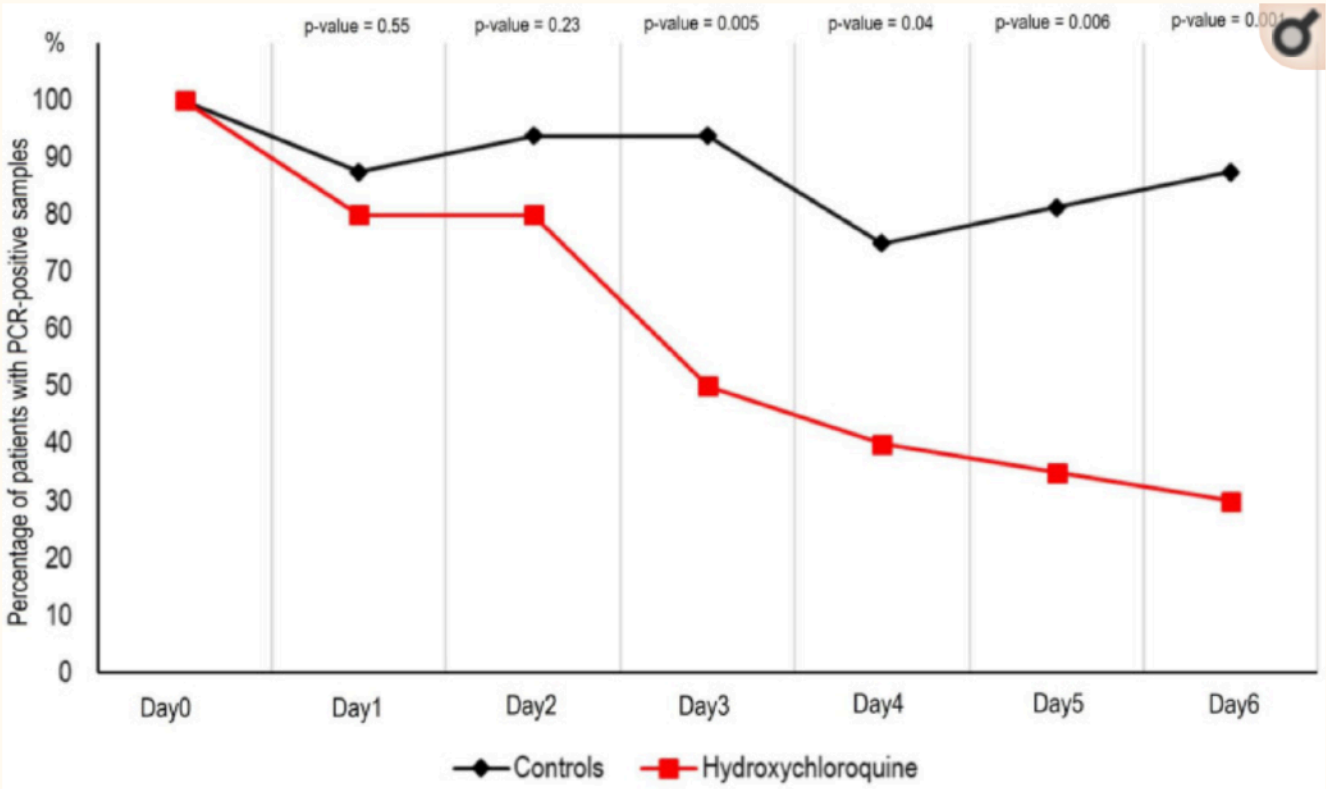


Fig. 1

Percentage of patients with PCR-positive nasopharyngeal samples from inclusion to day6 post-inclusion in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and in COVID-19 control patients.

Elsevier Public Health Emergency Collection
Elsevier Public Health Emergency Collection

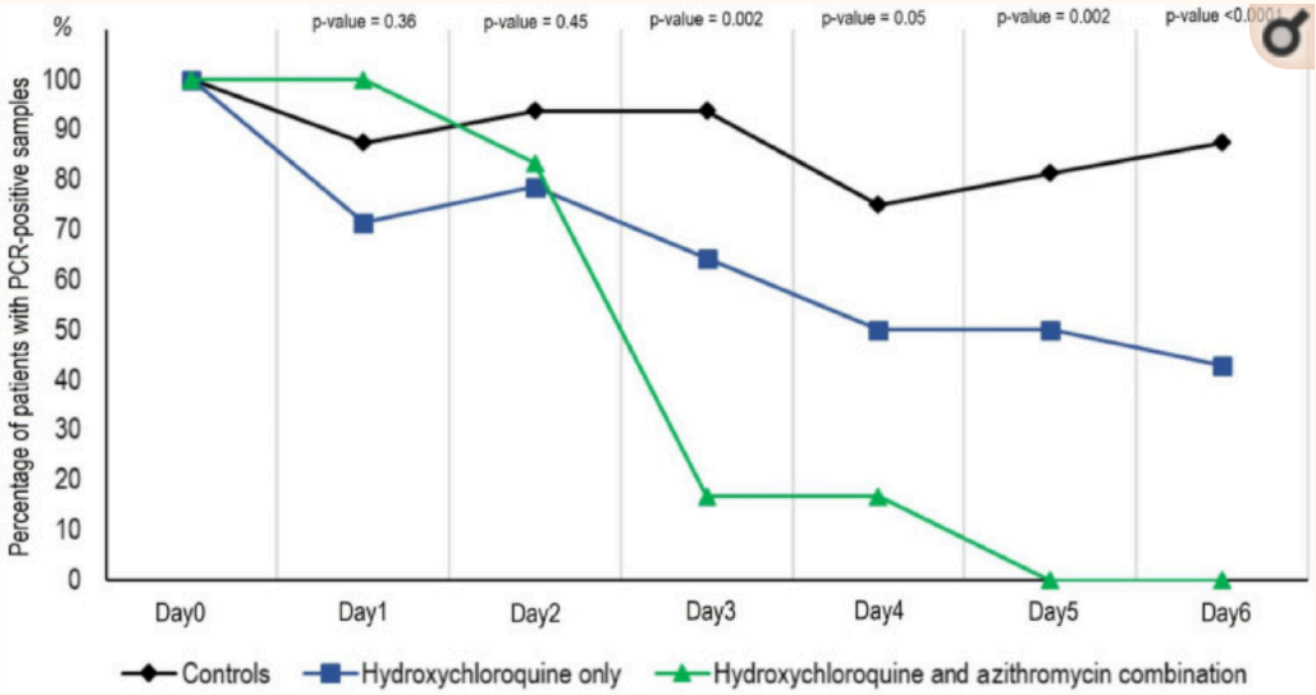


Fig. 2

Percentage of patients with PCR-positive nasopharyngeal samples from inclusion to day6 post-inclusion in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine only, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin combination, and in COVID-19 control patients.

Of note, one patient who was still PCR-positive at day6-post inclusion under hydroxychloroquine treatment only, received azithromycin in addition to hydroxychloroquine at day8-post inclusion and cured her infection at day-9 post inclusion. In contrast, one of the patients under hydroxychloroquine and azithromycin combination who tested negative at day6 post-inclusion was tested positive at low titer at day8 post-inclusion.

3.4. Cultures

We could isolate SARS-CoV-2 in 19 out of 25 clinical samples from patients.

Elsevier Public Health Emergency Collection — Elsevier Public Health Emergency Collection — Elsevier Publi

Acknowledgements

Go to:

We thank Céline Boschi, Stéphanie Branger, Véronique Filosa, Géraldine Gonfrier, Nadège Palmero, Magali Richez and all the clinical, technical and paramedical staff of the hospitalization units and laboratories for their support in this difficult context.

Declarations

Funding: This work was supported by the French Government under the « Investissements d'avenir » (Investments for the Future) program managed by the Agence Nationale de la Recherche (ANR, fr: National Agency for Research), (reference: Méditerranée Infection 10-IAHU-03).

Competing Interests: None declared.

Ethical Approval: French Ethic Committee (CPP Ile de France) (20.02.28.99113).

Notes

Go to:

Editor: Dr. Po-Ren Hsueh

Footnotes

Go to:

Given his role as Editor in Chief of this journal, Jean Marc Rolain had no involvement in the peer-review of this article and has no access to information regarding its peer-review. Full responsibility for the peer-review process for this article was delegated to P.R. Hsueh.

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

Appendix. Supplementary material

Go to:

Click here to view.(77K, pdf)Image, application 1

References

Go to:

1. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020 Feb 17 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924. [Epub ahead of print] [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

lic Health Emergency Collection — Elsevier Public Health Emergency Collection — Elsevier Public Health Emerge

2. Wang L.S., Wang Y.R., Ye D.W., Liu Q.Q. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence" Int J Antimicrob Agents. 2020 [Epub ahead of print] [Google Scholar]

3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. [https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020]

4. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Feb 24 doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. Santé Publique France. Infection au nouveau Coronavirus (SARS-CoV-2), COVID-19, France et Monde [https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde]

6. Colson P., Rolain J.M., Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. Int J Antimicrob Agents. 2020 Feb 15 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105923. [Epub ahead of print] [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

7. Colson P., Rolain J.M., Lagier J.C., Brouqui P., Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020 [Epub ahead of print] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

8. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020:10–0282. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

9. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020 Feb 19 doi: 10.5582/bst.2020.01047. [Epub ahead of print] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

10. Chinese Clinical Trial Registry. http://www.chictr.org.cn/searchproj.aspx?title=%E6%B0%AF%E5%96%B9&officialname=&subjectid=&secondaryid=&applier=&studyleader=&ethicalcommitteesanction=&sponsor=&studyailment=&studyailmentcode=&studytype=0&studystage=0&studydesign=0&minstudyexecutetime=&maxstudyexecutetime=&recruitmentstatus=0&gender=0&agreetosign=&secsponsor=&regno=&regstatus=0&country=&province=&city=&institution=&institutionlevel=&measure=&intercode=&sourceofspends=&createyear=0&isuploadrf=&whetherpublic=&btngo=btn&verifycode=&page=1.

ency Collection — Elsevier Public Health Emergency Collection — Elsevier Public Health Emergency Collection

11. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia] Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Mar 12;43(3):185–188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

12. Biot C., Daher W., Chavain N., Fandeur T., Khalife J., Dive D. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. J Med Chem. 2006;49:2845–2849. [PubMed] [Google Scholar]

13. Marmor M.F., Kellner U., Lai T.Y., Melles R.B., Mieler W.F., American Academy of Ophthalmology Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision) Ophthalmology. Jun 2016;123(6):1386–1394. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058. Epub 2016 Mar 16. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Clin Infect Dis. 2020 Mar 9 doi: 10.1093/cid/ciaa237. pii: ciaa237[Epub ahead of print] [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

15. Raoult D., Houpikian P., Tissot Dupont H., Riss J.M., Arditi-Djiane J., Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. Arch Intern Med. 1999 Jan 25;159(2):167–173. [PubMed] [Google Scholar]

16. Lagier J.C., Raoult D. Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. Curr Opin Infect Dis. Dec 2018;31(6):463–470. doi: 10.1097/QCO.0000000000000489. [x] Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Mar 12;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Amrane S., Tissot-Dupont H., Doudier B., Eldin C., Hocquart M., Mailhe M. Rapid viral diagnosis and ambulatory management of suspected COVID-19 cases presenting at the infectious diseases referral hospital in Marseille, France, - January 31st to March 1st, 2020: A respiratory virus snapshot. Travel Med Infect Dis. 2020 [Epub ahead of print] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

18. Armstrong N., Richez M., Raoult D., Chabriere E. Simultaneous UHPLC-UV analysis of hydroxychloroquine, minocycline and doxycycline from serum samples for the therapeutic drug monitoring of Q fever and Whipple's disease. J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2017;1060:166–172. [PubMed] [Google Scholar]

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

VARENNE Léa

MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES : ENTRE OBLIGATIONS RÉGLEMENTAIRES ET URGENCE SANITAIRE

RÉSUMÉ :

Un proverbe chinois dit *« Une méthode fixe n'est pas une méthode »*. Pourtant, l'Homme a oeuvré pendant des siècles afin de formaliser la méthodologie des essais cliniques au sein des différents référentiels réglementaires. La formalisation des idées, la structuration des étapes et la mise en place de standards méthodologiques ont permis, au fil des siècles, d'aboutir à un consensus scientifique international sur les obligations à respecter. Non sans utilité, ces prérogatives à respecter permettent d'assurer la sécurité des patients au sein de l'essai mais également l'obtention de résultats fiables et robustes afin que la communauté scientifique et médicale puisse reposer sur un socle de connaissances solides.

Cependant, cette fermeté d'application ne peut être appliquée en temps d'urgence sanitaire. Quand le temps manque, quand des vies sont en jeu, il est impératif de déployer tous les moyens nécessaires afin que la mise en place des essais cliniques puisse être facilitée ; telles pourraient être formulées les leçons à tirer de la situation actuelle. Ainsi, adaptabilité des protocoles, raccourcissement des délais d'instruction et compression de certaines étapes préliminaires semblent essentiels. Parallèlement, les capacités d'expertise des instances réglementaires doivent être renforcées afin qu'aucune dérive ne puisse être réalisée, que le développement des essais soit justifié et que les résultats obtenus soient à la fois utilisables et porteurs de sens.

Une fois la crise actuelle passée, il sera absolument primordial de formaliser ces leçons au sein des textes réglementaires nationaux et européens pour que si une telle situation se répète, chercheurs et scientifiques soient en mesure de collaborer sur une base réglementaire commune tout en connaissant les limites et les possibilités spécifiques à ce contexte.

MOTS-CLÉS : Essais cliniques, méthodologie, cadre réglementaire, urgence sanitaire, crise sanitaire, autorités compétentes

FILIÈRE : Industrie