

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**  
**UNIVERSITÉ DE TOURS**  
**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2022

N° 87

**THÈSE D'EXERCICE**  
**pour le**  
**DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par  
LINÉ Claire,  
Née le 19 juin 1995 à Tours (37)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 NOVEMBRE 2022

**Organisation et gestion pharmaceutique des essais cliniques en situation de  
crise sanitaire : exemple des recherches promues par l'Assistance Publique –  
Hôpitaux de Paris dans le cadre de la crise sanitaire COVID-19**

JURY

PRÉSIDENTE :

Pr Isabelle DIMIER-POISSON : Professeur des Universités, Responsable de l'Équipe BIOMAP (UMR INRAE-Université 1282), Faculté de Pharmacie Philippe Maupas, Université de Tours.

MEMBRES :

Dr Annick TIBI : Pharmacien, Directrice du Département Essais Cliniques de l'AGEPS (AP-HP), Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie Paris Descartes, Université Paris Cité.

Dr Stéphanie GERMON : Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie Philippe Maupas, Université de Tours.

Dr Marwan STAITIÉ : Pharmacien, Responsable de la Pharmacie, des Affaires Règlementaires et de la Pharmacovigilance à Biotrial, Rennes.

**ANNEE : 2022 - 2023**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD**

## **ENSEIGNANTS**

### ***12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ***

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

### ***6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS***

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

### ***2 PROFESSEURS ÉMERITES***

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### ***34 MAITRES DE CONFÉRENCES***

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 3 AHU (Assistant-Hospitalier-Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

### 3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### 1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

### 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## **SERMENT DE GALIEN**

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*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.*

*Date : 18 novembre 2022*

*L'étudiant*

*Claire LINÉ*

*Le Doyen de la Faculté*

*Professeur Denys BRAND*

## REMERCIEMENTS

À ma présidente de jury, Isabelle Dimier-Poisson,  
Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et de juger mon travail.

À mes directrices de thèse, Isabelle Dimier-Poisson et Annick Tibi, et mon jury de thèse,  
Vos partages d'expertise et vos conseils ont permis la rédaction de cette thèse. Je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apportée.

Au Département des Essais Cliniques de l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé,  
Merci pour votre accueil et votre disponibilité pour encadrer les missions qui m'ont été confiées durant mon année d'alternance.

Aux équipes de Dermatec et de LyREC,  
Pour m'avoir donné goût à la recherche clinique durant mon tout premier stage en entreprise.

A l'Unité de Biopharmacologie Clinique Oncologique du CHRU Bretonneau de Tours,  
Merci de m'avoir fait confiance durant mon externat de pharmacie et de m'avoir aiguillée dans mon parcours professionnel.

A Sara Brookes, Razia Meer-Baloch, et tous les enseignants du programme Postgraduate de l'Université de Birmingham,  
Vos connaissances du monde de la recherche clinique et votre accompagnement m'ont permis d'acquérir des connaissances solides dans la gestion des essais cliniques au niveau européen. Je suis reconnaissante pour cette expérience unique.

A Anne Dione, Doyenne de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Laval (QC, Canada),  
Pour m'avoir permis d'étudier au sein de votre faculté et de découvrir la gestion et l'organisation pharmaceutique au Canada.

A Marwan Staitié et au département des opérations cliniques de Biotrial,  
Merci pour votre bienveillance et le soutien que vous m'apportez quotidiennement. Votre disponibilité et votre bonne humeur me permettent d'évoluer avec confiance dans mon travail.

A mes parents, Dominique et Christine Liné,  
Pour leur soutien infaillible, leurs conseils et leur aide. Merci de m'avoir toujours offert le meilleur et de m'avoir soutenue dans tous mes projets. Je suis profondément reconnaissante pour tout ce que vous m'apportez.

A mon compagnon et ma famille,  
Pour tous les moments partagés et tous ceux à venir. Merci d'être toujours là pour moi et de me faire avancer au quotidien.

Enfin, à mes ami(e)s et ma promotion à la faculté de pharmacie de Tours,  
Sans vous mes années étudiantes n'auraient pas été les mêmes. J'ai eu la chance de lier des  
amitiés durables durant mes études. Je vous suis reconnaissante pour tout ce que nous  
avons partagé pendant toutes ces années.

# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES .....	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	9
INTRODUCTION .....	11
<b>I. L'organisation et la gestion des essais cliniques en France .....</b>	<b>12</b>
1) Le cadre réglementaire .....	12
a) Historique : de la naissance des essais cliniques vers la nécessité d'une réglementation..	12
b) La législation des essais cliniques en France et en Europe .....	15
c) Les changements en cours .....	20
2) Le promoteur : un acteur majeur .....	22
a) Définition, rôles et obligations du promoteur .....	22
b) Les déclinaisons pratiques des obligations du promoteur au niveau des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) .....	23
c) Les déclinaisons pratiques des obligations du promoteur au niveau des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : focus sur la ligne directrice 13 .....	26
<b>II. Les conséquences de l'arrivée de la crise sanitaire COVID-19 sur les recherches biomédicales ..</b>	<b>31</b>
1) Le contexte de la crise sanitaire COVID-19 en France .....	31
a) L'arrivée de la crise sanitaire COVID-19 .....	31
b) Les conséquences de la crise COVID-19 sur le monde de la recherche .....	33
c) Les questionnements soulevés sur le devenir des recherches .....	34
2) Les adaptations réglementaires des autorités compétentes face à la crise sanitaire COVID-19 .....	35
a) L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) .....	35
b) L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) .....	40
3) Les principales mesures prises par l'AP-HP pour ses essais cliniques face à la crise sanitaire COVID-19 .....	42
<b>III. L'application des adaptations réglementaires au niveau des recherches biomédicales promues par l'AP-HP .....</b>	<b>45</b>
1) La promotion des essais cliniques portant sur la COVID-19 .....	45
2) Le bilan des essais thérapeutiques portant sur la COVID-19 .....	48
a) Essais thérapeutiques en réanimation .....	49
b) Essais thérapeutiques en hospitalisation .....	49
c) Essais thérapeutiques en ville .....	50
d) Essais thérapeutiques sur la prévention .....	50

e)	Essais thérapeutiques sur les séquelles .....	50
f)	Essais thérapeutiques sur la vaccination COVID-19.....	51
3)	Exemples de recherches portant sur la COVID-19 .....	52
a)	En ville : l'étude CAMOVID.....	52
b)	En hospitalisation : CORIMUNO-TOCI 1 .....	57
c)	En réanimation : NICOVID-REA .....	63
4)	Réflexion globale .....	67
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>70</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>71</b>



## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1. Récapitulatif des obligations réglementaires des différentes RIPH .....	p.19
Figure 1. Essais thérapeutiques en réanimation (n=14).....	p.49
Figure 2. Essais thérapeutiques en hospitalisation (n=12).....	p.49
Figure 3. Essais thérapeutiques en vaccination (n=6).....	p.51
Figure 4. Comprimés de FOIPAN® (mésylate de camostat) sous blisters de 10 unités.....	p.54
Figure 5. Coffret du bras actif (mésylate de camostat) de l'étude CAMOVID .....	p.55
Figure 6. Coffret du bras placebo de l'étude CAMOVID.....	p.55

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

### A

AEC	Autorisation d'Essai Clinique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AGEPS	Agence Générale des Équipements et Produits de Santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ARC	Attachés de Recherche Clinique

### B

BI	Brochure investigateur
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication

### C

CAPNET	Comité Ad hoc de Pilotage National des Essais Thérapeutiques et autres recherches
CCPPRB	Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CIC	Centres d'investigations cliniques
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comités de Protection des Personnes
(e)CRF	Cahier d'observations (électronique)
CMO	Contract Manufacturing Organization (organisme prestataire de service)
CRO	Contract Research Organization (organisme prestataire de service)
CSP	Code de la Santé Publique
CTD	Common Technical Document
CTIS	Clinical Trial Information System

### D

DEC	Département Essais Cliniques (de l'AGEPS)
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS	Direction Générale de la Santé
DM	Dispositif médical

DPI	Dossier Patient Informatisé
DRCI	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
<b>E</b>	
EMA	European Medicines Agency
EIG	Effet indésirable grave
EP-HP	Établissement pharmaceutique – Hôpitaux de Paris
<b>F</b>	
FAQ	Foire aux questions
<b>H</b>	
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
<b>I</b>	
ICH	The International Council for Harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
<b>M</b>	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MSA	Modification substantielle pour autorisation
MSI	Modification substantielle pour information
MUS	Mesure Urgente de Sécurité
<b>O</b>	
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
<b>P</b>	
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
<b>Q</b>	
QP	Qualified Person
<b>R</b>	
RAS	Rapport Annuel de Sécurité
RCP	Résumé des Caractéristiques Produit
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
<b>S</b>	
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
SIGREC	Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
<b>T</b>	
TNS	Traitement nicotinique de substitution
<b>V</b>	
VHP	Voluntary Harmonisation Procedure

## INTRODUCTION

Au XXème siècle, l'essor des nouvelles technologies scientifiques fut à l'origine du développement croissant des industries pharmaceutiques. Les découvertes scientifiques réalisées pendant et après la Seconde Guerre Mondiale laissèrent ainsi entrevoir des possibilités de traitements pour de nombreuses pathologies. Rapidement, une multitude de nouvelles molécules furent découvertes et testées plus ou moins éthiquement. Il devint alors indispensable d'encadrer ces recherches par des essais cliniques, afin de garantir sécurité des patients mais également la qualité des données recueillies. En effet, aujourd'hui, tout médicament expérimental, tel que défini par l'article L5121-1-1 du Code de la Santé Publique, doit faire l'objet de recherches précliniques et cliniques avant son autorisation de mise sur le marché. Ainsi, le développement d'un nouveau médicament est régi par de nombreuses législations et s'étend sur une période de quelques mois à plusieurs années en fonction des caractéristiques du produit, notamment s'il s'agit d'une nouvelle molécule ou d'un repositionnement. Cependant, ces étapes de développement peuvent être beaucoup trop longues et conséquentes en situation de crise sanitaire.

En effet, suite à l'apparition du SARS-CoV-2 à l'origine d'une pandémie déclarée par l'Organisation Mondiale de la Santé le 11 mars 2020, le besoin médical urgent ne permettait pas d'attendre plusieurs années avant de définir une stratégie thérapeutique. La croissance exponentielle des contaminations, puis des décès, imposa une réorganisation de la société civile mais également du système de santé, dont la gestion des essais cliniques. De nombreuses adaptations ont ainsi été mises en place afin, d'une part, d'assurer la continuité des soins, mais également d'identifier au plus vite des molécules permettant d'améliorer l'état de santé des patients.

C'est dans cette effervescence que le Département Essais Cliniques de l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé a, dès le début de la crise sanitaire, mis en place de nombreux essais cliniques afin de répondre à cette urgence médicale, tout en assurant le devenir de ses études préalables. Cette thèse a pour but de détailler comment l'organisation et la gestion pharmaceutique des recherches promues par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris se sont organisées et adaptées au cadre de la crise sanitaire COVID-19.

## **I. L'organisation et la gestion des essais cliniques en France**

### **1) Le cadre réglementaire**

#### *a) Historique : de la naissance des essais cliniques vers la nécessité d'une réglementation*

Selon les historiens, la recherche clinique est un concept très ancien. On le retrouve pour la première fois décrit par le philosophe et médecin perse Avicenne, en 1025, dans son ouvrage *Canon de la médecine*. Il établit sept règles permettant d'évaluer l'effet des médicaments sur les maladies (1). Il a notamment suggéré que le remède soit évalué dans son utilisation courante, sur une maladie sans complications, et que le temps d'action et la reproductibilité de l'effet du traitement soient étudiés. Cependant, il fallut attendre sept siècles avant que James Lind mène, en 1747, ce qui est considéré aujourd'hui comme le premier essai clinique (2). Il divisa 12 marins atteints de scorbut en six groupes de deux et administra une substance différente à chaque groupe : cidre, acide sulfurique, vinaigre, concoction d'herbes et d'épices, eau de mer et agrumes. Seul le dernier groupe guérit rapidement et le problème fut identifié a posteriori lors de la découverte des propriétés de la vitamine C. Cet essai clinique fit apparaître pour la première fois la notion de « groupe contrôle » (ou « groupe témoin »). En 1853, John Snow, médecin britannique, reprit cette idée et démontra que le choléra est une maladie contagieuse lors de l'épidémie de Londres. Il répartit plus de 300 000 personnes des deux sexes en deux groupes et leur fit boire, à leur insu, soit de l'eau des égouts de Londres provenant d'un quartier à forte transmission, soit de l'eau pure. Il utilisa ainsi le principe de groupe contrôle pour valider son hypothèse, mais ne se soucia pas de la notion d'éthique puisque les participants n'étaient pas informés de leur inclusion dans une étude ni des risques potentiels encourus.

Un siècle plus tard, en 1865, Claude Bernard, biologiste éminent et professeur de médecine au Collège de France, publia *l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* qui posa les fondements de la médecine moderne. Selon lui, tout raisonnement scientifique doit s'appuyer sur une succession de trois phases : l'observation d'un fait, l'émission d'une hypothèse et l'expérience permettant de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse (3). De plus, ses réflexions sur les intérêts et les limites des modèles animaux, l'expérimentation sur des sujets humains et le développement de la médecine clinique, font de son ouvrage un texte fondateur de la recherche clinique.

Dès le XIX<sup>ème</sup> siècle, plusieurs expérimentations sont réalisées avec une méthodologie reposant sur l'existence d'un groupe témoin suffisamment large pour que l'on puisse en dégager des conclusions. Louis Pasteur confirma plus tard l'importance d'un groupe contrôle dans plusieurs expériences testant les prémices de la vaccination. Il introduisit également l'expérimentation animale comme préalable à l'étude des traitements, en utilisant lui-même différents groupes d'animaux pour prédire les effets de la vaccination sur l'Homme (4). Le 6 juillet 1885, il inocula avec succès un vaccin antirabique chez un garçon de neuf ans, Joseph Meister, mordu quatorze fois par un chien enragé. Peu de temps plus tard, en 1897, Almroth Wright, bactériologiste et immunologiste britannique, administra le premier vaccin anti-typhoïdique chez 2 835 volontaires de l'armée des Indes. C'est le premier essai clinique vaccinal à large échelle de l'histoire.

Au début du XXème siècle, la pratique de la médecine se voulut plus scientifique et objective avec l'usage de « preuves d'efficacité ». Les scientifiques souhaitèrent se détacher des essais cliniques menés de manière douteuse qui ternissaient la confiance envers les nouvelles thérapies. A la fin des années 1920, la « médecine fondée sur les faits » (« evidence-based medicine ») naquit aux États-Unis et en Grande-Bretagne. Elle se définit comme « l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures preuves existantes pour fonder les décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient, intégrant chaque expertise clinique avec les meilleures données cliniques disponibles issues des recherches » (5). Cependant, si le versant méthodologique progressa rapidement, la notion de protection des personnes n'apparut pas avant les années 1930 et il fallut attendre la fin de la Seconde Guerre Mondiale pour qu'une prise de conscience internationale s'opère en matière d'éthique des expérimentations humaines.

Les horreurs de l'expérimentation médicale nazie menée sur l'Homme durant la Seconde Guerre Mondiale amenèrent les différents pays à se concerter afin de définir des principes éthiques. Ceux-ci furent décrits en 1947, par le Tribunal international de Nuremberg, dans un texte de dix règles, universellement connu sous le nom de « **Code de Nuremberg** ». Il regroupe ainsi les conditions que doivent satisfaire les expérimentations pratiquées sur l'être humain pour être considérées comme « acceptables », notamment le consentement volontaire du sujet.

Si la protection des patients est au cœur du Code de Nuremberg, en réaction directe à la découverte des expérimentations médicales illicites pratiquées durant la Seconde Guerre Mondiale, ce n'est cependant pas le point de départ de la réflexion éthique et juridique sur l'expérimentation humaine. En effet, il récapitule des principes éthiques reconnus et acceptés très antérieurement au jugement. Cependant, il constitue bien le premier texte à prétention internationale sur le sujet. C'est sur les critères de ce Code que les médecins nazis furent condamnés pour leurs actes. Ainsi, le tribunal ne les a pas jugés sur des règles inventées sur le moment, ce qui aurait été contraire aux principes du droit pénal, mais selon les règles d'usage, connues et communément acceptées.

De plus, la rivalité scientifique durant cette période ajouta une grande confusion dans l'expérimentation et la présentation des résultats. La documentation était abondante mais peu structurée, sous forme de rapports et non d'articles scientifiques. La précipitation et la volonté d'obtenir des résultats rapidement entraînèrent beaucoup d'approximations et de mauvaises pratiques.

En 1947, le principe de placebo fut introduit aux États-Unis par Palmer pour prouver l'efficacité de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose. Il justifie l'utilisation d'un placebo par « le bénéfice à long terme apporté par une réponse claire plutôt que la persistance d'un doute sur l'efficacité et le risque d'un produit mal étudié » (6). En Grande-Bretagne, la streptomycine se faisait rare et ce genre de problème éthique ne se posait pas autant, c'est ainsi qu'eut lieu en 1947-1948 ce qui est considéré comme le premier essai clinique randomisé conforme aux standards scientifiques encore aujourd'hui en application (7). Il s'appuya à la fois sur un groupe de contrôle et une randomisation, tout en étant multicentrique. Il constituera un modèle pour les essais à venir, les notions d'essai contrôlé et d'essai randomisé ayant été définies lors de cette étude, même s'il fallut attendre 1950 pour que soient ajoutés le double aveugle et l'usage courant d'un placebo.

Suivit, en 1948, la Déclaration universelle des droits de l'Homme qui décrit les principes de liberté, sécurité, égalité et dignité humaine, puis, en 1949, l'Association Médicale Mondiale dont l'objectif

est de parvenir à un consensus sur les plus hautes normes d'éthique médicale et de compétence professionnelle, et de promouvoir l'indépendance professionnelle des médecins (8). Face aux questions soulevées par le développement de la recherche médicale et les nouveaux moyens thérapeutiques, elle rédige des recommandations pour guider les recherches portant sur l'Homme.

Au début des années 1960 éclata le scandale sanitaire de la thalidomide (Softenon®), largement prescrit comme sédatif et anti-nauséeux au cours de la grossesse et à l'origine de plus de 12 000 naissances avec malformations congénitales. La thalidomide fut commercialisée par Grünenthal en 1957 comme hypnotique, après que les tests de toxicité sur l'homme et l'animal n'ont pas démontré de toxicité particulière. Le groupe pharmaceutique réalisa une campagne publicitaire auprès des médecins afin d'augmenter les volumes de vente et d'étendre son indication aux nausées de la femme enceinte, bien qu'il n'ait pas été testé sur cette population. Dès 1960, les risques de neuropathies périphériques et de malformations congénitales furent connus, cependant il fallut attendre fin 1962 pour que le médicament soit retiré du marché. Ce scandale a conduit à développer le concept de pharmacovigilance et a démontré la nécessité d'avoir recours à des essais pré-cliniques et cliniques fiables et standardisés avant la mise sur le marché.

En 1964, l'Association Médicale Mondiale élabore la « **Déclaration d'Helsinki** » énonçant les principes éthiques fondamentaux applicables à toute forme de recherche impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables. Elle distingue l'expérimentation thérapeutique effectuée au cours d'un acte de soin chez un patient, de l'expérimentation non thérapeutique réalisée dans le but d'étendre les connaissances scientifiques. Elle reprend ainsi les dispositions du Code de Nuremberg en développant la protection des personnes se prêtant à la recherche. En effet, elle insiste sur la nécessité de l'information du sujet et de son consentement éclairé à participer à une recherche. Elle s'adresse particulièrement aux médecins qui doivent « agir dans le meilleur intérêt du patient » (9).

Cependant, même si la Déclaration d'Helsinki définit les principes éthiques des recherches médicales sur les êtres humains, ces dernières se situent alors toujours dans un vide juridique. En effet, sa principale limite est qu'il s'agit de règles de bonne conduite faites aux médecins, qui sont libres de les suivre ou non. Elle tente de résoudre le conflit de valeurs existant entre la mission du médecin (veiller à la santé de l'être humain) et les progrès de la médecine fondés sur l'expérimentation pouvant comporter un risque pour le sujet de la recherche (10). Cependant, elle n'a pas de valeur juridique opposable aux essais cliniques menés à cette période.

Lors de la première révision de la Déclaration d'Helsinki à Tokyo en 1975, quatre nouveaux principes fondamentaux furent introduits :

- La nécessité de soumettre un protocole expérimental à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseil ;
- La nécessité d'une déclaration des principes éthiques et du respect des principes contenus dans la Déclaration d'Helsinki révisée ;
- L'évaluation soigneuse des risques et des avantages prévisibles de la recherche pour le patient sain ou malade, avant le début de la recherche ;
- La nécessité de la publication exacte des résultats de la recherche.

Cette révision fut à l'origine des adaptations réglementaires mises en place par les autorités les années suivantes, notamment avec l'introduction des comités d'éthique de la recherche. La

Déclaration d'Helsinki, dont le dernier amendement date d'octobre 2013, fut révisée plusieurs fois lors d'assemblées générales.

### *b) La législation des essais cliniques en France et en Europe*

Suite à l'essor de la recherche clinique et la nécessité d'une réglementation, en 1965, la **Directive européenne 65/65/CEE** institue que les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ne sont désormais recevables que si elles sont accompagnées de comptes rendus d'essais cliniques poursuivis dans le respect du protocole initial. Son obtention nécessite trois expertises : analytique, pharmaco-toxicologique et clinique. La mise en place d'essais pré-cliniques et cliniques avant commercialisation devient alors obligatoire. La responsabilité d'entreprendre des essais chez l'Homme revient à l'expert clinicien, inscrit sur une liste officielle dressée par le Ministère de la Santé, qui fonde sa décision sur les résultats des études pré-cliniques. L'arrêté du 16 décembre 1975 précise qu'il est nécessaire que les essais cliniques s'effectuent, dans la mesure du possible, sous forme d'essais contrôlés en double insu et que les critères d'évaluation doivent être assez précis pour permettre une analyse statistique des résultats (11).

La seconde moitié des années 1970 voit mûrir les fondamentaux de la qualité des essais cliniques. Il est d'abord question de contrôle qualité visant les données au moment de leur enregistrement, et de la survenue et le diagnostic des événements indésirables, notamment en réaction au scandale de la thalidomide. Puis, au cours de la décennie suivante, le souci de la qualité des essais cliniques va se complexifier et acquérir un statut officiel. Le ministère des Affaires sociales et de l'Emploi diffuse, en 1987, un avis concernant les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour les essais cliniques médicamenteux destiné aux promoteurs et aux investigateurs. Les BPC ont pour but de garantir la sécurité et la protection des personnes se prêtant aux recherches, ainsi que la crédibilité (intégrité, authenticité, précision, exactitude et possibilité de vérifier) des résultats, et la confidentialité des données à caractère personnel recueillies. Cependant, l'application des BPC n'est alors pas obligatoire et demeure de l'ordre d'un conseil aux médecins.

Puis, le 20 décembre 1988 est promue la **loi dite « Huriet-Sérusclat »**, qui fixe pour la première fois un cadre légal à tous les essais cliniques interventionnels, médicamenteux et non-médicamenteux, en France :

- Elle a institué une protection obligatoire des patients avec notamment un devoir d'information écrit et l'obligation de recueillir leur consentement libre, éclairé et écrit. Cela signifie que les patients ne doivent faire l'objet d'aucune pression, qu'ils doivent être informés du but, de la durée, de la méthode, des bénéfices attendus et des risques, et que le consentement doit être exprimé clairement à l'écrit. Elle définit également les sanctions légales pénales prévues en cas de non-respect de la volonté du patient.
- Elle introduit aussi le concept de « promoteur », personne physique ou morale qui prend l'initiative et assume la responsabilité légale de l'étude, et d'« investigateur », médecin qui dirige la recherche et assume la responsabilité scientifique. Le promoteur a notamment pour obligation de souscrire un contrat d'assurance spécifique à la recherche.
- Comme conseillé dans la première révision de la Déclaration d'Helsinki, le protocole d'un essai clinique doit désormais être soumis à l'avis d'un comité éthique appelé Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB), depuis

remplacé par les Comités de Protection des Personnes (CPP). Cependant, l'avis émis par le CCPPRB reste alors consultatif et ne permet pas de stopper à lui seul la mise en place d'un essai clinique.

- Elle précise que les patients doivent se prêter à l'expérimentation à titre gratuit. Le remboursement des frais de déplacement n'est pas considéré comme une rémunération.

Avec la loi Huriot-Sérusclat, la France a ainsi véritablement été pionnière dans la réglementation des essais cliniques. Elle fixe pour la première fois un cadre légal et définit les acteurs de la recherche, leurs obligations et les sanctions encourues en cas de non-respect. De plus, rendre obligatoire l'information et le consentement écrits des patients, ainsi que la soumission du protocole à un comité indépendant, a grandement contribué à la sécurité des patients et à leur volonté de participer aux recherches médicales.

En 1989, l'Europe, le Japon et les États-Unis décidèrent d'unifier la qualité des données recueillies dans les essais cliniques afin de faciliter l'enregistrement et la commercialisation des médicaments dans le monde. La Conférence Internationale sur l'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) fut créée en 1990 à Bruxelles. Elle rassemble les autorités réglementaires et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis, pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Son objectif est d'unifier les pratiques en termes de sécurité, qualité et efficacité des médicaments enregistrés, de la manière la plus économique possible. Dans ce cadre, l'ICH a harmonisé les BPC en 1991, donnant lieu à des directives qui ont à leur tour permis aux états de fonder leurs lois respectives. Elle a également produit le dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA) renfermant les termes internationalement reconnus facilitant la réglementation des produits médicaux, et gère le Common Technical Document (CTD), format de dossier permettant la soumission des demandes d'AMM dans le monde. En 2015, l'ICH a subi plusieurs réformes et a changé son nom en Conseil International pour l'Harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain, tout en devenant une entité juridique en Suisse en tant qu'association à but non lucratif.

Le 4 avril 2001, afin d'harmoniser les pratiques sur le territoire européen, l'Union Européenne publia la **Directive « Recherche clinique » 2001/20/CE**. Son but principal est d'assurer un niveau de sécurité élevé et des droits pour les patients se prêtant aux recherches médicales, ainsi que de garantir la fiabilité des résultats des essais cliniques (12). Elle fixe ainsi un cadre légal européen à la recherche clinique afin d'harmoniser les pratiques entre les États Membres, notamment avec la création d'une base européenne d'enregistrement des essais cliniques, la base EudraCT, et de pharmacovigilance, la base EudraVigilance. En effet, elle impose l'enregistrement de l'essai sur la base EudraCT, après l'obtention de son autorisation dans chaque État Membre, chaque autorisation nationale devant être donnée par une autorité nationale et au moins un comité d'éthique. Cependant, une directive, à la différence d'un règlement, est un texte européen qui doit être transposé en droit national et de nombreuses divergences persistent.

En France, la loi Huriot-Sérusclat, dont cette directive s'est inspirée, posait déjà un cadre qui dépassait largement le champ d'application du médicament, et considérait, avec les mêmes niveaux d'exigence, toutes les recherches interventionnelles sur la personne humaine (dispositifs médicaux, chirurgie, sciences cognitives et comportementales, constitution de collections de produits biologiques d'origine humaine...). De plus, le champ d'application de cette directive reste limité aux



essais médicamenteux alors que la loi Huriet-Sérusclat portait déjà sur l'ensemble des essais cliniques.

La Directive européenne 2001/20/CE fut ainsi transposée dans la législation française par la **Loi de Santé Publique n°2004-806** du 9 août 2004 (appelée également Loi Huriet modifiée), entrée en vigueur en 2006. Elle définit les recherches biomédicales comme « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales » (article L.1121-1). Comme la loi Huriet-Sérusclat qu'elle révisait, elle s'applique uniquement aux recherches interventionnelles. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), remplacée en 2012 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), a désormais un rôle renforcé dans la surveillance des essais cliniques. Les CPP, qui viennent remplacer les CCPPRB, voient également leurs compétences et leurs missions s'élargir. Ainsi, pour qu'un essai clinique puisse se dérouler en France, il doit obligatoirement recevoir à la fois une autorisation de l'ANSM et un avis favorable d'un CPP tiré au sort aléatoirement.

De plus, l'innovation de la loi de 2004 a été de prévoir une loi quinquennale fixant les objectifs de la politique de santé publique et les principaux plans d'action prévus. Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), créé par cette même loi, a pour mission d'évaluer la réalisation de ces objectifs, de contribuer au suivi annuel de leur mise en place, ainsi qu'à la conception et à l'évaluation des politiques et des stratégies de prévention. Cela a permis de définir une politique de santé publique ambitieuse et rigoureuse, soutenant notamment la recherche clinique.

Le 8 avril 2005, l'Union Européenne publia la **Directive 2005/28/CE** concernant les Bonnes Pratiques Cliniques. Cette dernière fut transposée dans le droit français par la **Décision du 24 novembre 2006** fixant les principes et lignes directrices relatifs à l'application des BPC pour les recherches portant sur des médicaments à usage humain, ainsi que les exigences pour l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments. En pratique, elle constitue un ensemble d'exigences de qualité requis dans la conduite des essais cliniques. Elle a notamment pour objectifs la protection des droits et la sécurité des personnes se prêtant à la recherche, ainsi que la confidentialité et la crédibilité des résultats de ces recherches (13). Cette décision inscrit ainsi officiellement les BPC dans la législation française, les rendant désormais obligatoires.

Cependant, malgré le développement de la recherche clinique en France, les différentes lois montrèrent peu à peu leurs limites. Ainsi, dix ans après la mise en application de la directive européenne qui avait entraîné de profondes modifications dans la mise en place des essais cliniques (remplacement d'un régime de déclaration par un régime d'autorisation, mise en place de bases de données européennes), la France connaît à nouveau une période de transformation importante du cadre réglementaire de la recherche clinique. En effet, le 5 mars 2012, la **loi n°2012-300, dite loi Jardé**, est promulguée. La principale modification apportée par cette loi est une nouvelle classification des recherches en fonction du risque encouru par les personnes incluses (approche basée sur le risque). La recherche sur l'Homme, anciennement appelée recherche biomédicale (interventionnelle et non interventionnelle), est désormais nommée recherche impliquant la personne humaine (RIPH).

La loi Jardé classe ainsi les RIPH selon trois catégories :

- **RIPH 1** : définies comme les recherches interventionnelles à haut risque. En pratique, cela concerne les recherches qui comportent une intervention sur la personne humaine non

réalisée en soin courant et non dénuée de risque (par exemple, les recherches portant sur des médicaments sans AMM ou testant de nouvelles techniques thérapeutiques).

- **RIPH 2** : définies comme les RIPH à risque et contraintes minimales. Cela concerne les recherches qui comportent l'ajout d'une ou plusieurs interventions par rapport à la pratique courante (prélèvement sanguin, imagerie non invasive, recueil d'urine...). L'Arrêté du 3 mai 2018 fixe la liste des recherches concernées, toute autre étude interventionnelle non mentionnée dans cette liste ou portant sur un médicament à usage humain rentrant alors obligatoirement dans la catégorie RIPH 1.
- **RIPH 3** : concernent les recherches non interventionnelles ou observationnelles. A l'inverse de la loi Huriet modifiée qui n'encadrait que les recherches interventionnelles, la loi Jardé inclut ces études et les définit comme les recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits sont utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance. Cela concerne par exemple les observations portant sur l'observance des traitements, la tolérance post-AMM, l'évaluation prospective de techniques chirurgicales... L'Arrêté du 12 avril 2018 fixe les recherches rentrant dans cette catégorie.
- Toutes les recherches qui ne correspondent pas aux critères des catégories mentionnées ci-dessus sont dites « Hors Loi Jardé ». Cela concerne notamment les recherches rétrospectives sur des données récupérées dans le cadre du soin et n'impliquant pas la personne humaine.

Toutes les RIPH sont désormais enregistrées sous un numéro de recherche nécessaire pour les soumissions réglementaires. Cependant, les modalités de soumission aux autorités compétentes sont modifiées selon la classification de l'étude (voir tableau 1). Par exemple, la soumission du protocole à l'ANSM n'est obligatoire que pour les RIPH 1, même si cette dernière conserve un droit de regard sur les RIPH 2 et 3 via les CPP et une lettre d'information du promoteur. L'ANSM évalue la sécurité des personnes se prêtant à la recherche (qualités des produits, conditions d'utilisation) et la méthodologie de l'étude (pertinence de la recherche, évaluation bénéfices/risques) pour se prononcer sur son autorisation ou non. A l'inverse, les CPP, coordonnés par la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, se prononcent sur toutes les RIPH. Le CPP est désigné par tirage au sort. Il évalue notamment la protection des personnes, la procédure d'obtention du consentement, l'adéquation entre les objectifs et les moyens mis en œuvre, et les modalités de recrutement et d'indemnisation des patients. En cas d'avis défavorable du CPP, le promoteur peut demander l'avis d'un deuxième CPP, également désigné de manière aléatoire. A noter que les RIPH 2 et 3 peuvent également faire l'objet d'une procédure d'évaluation allégée avec un bureau spécifique au CPP constitué de 5 membres.

De plus, les RIPH 1 et 2, basées sur la collecte de données personnelles, sont tenues de respecter certaines obligations de protection des données. La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) est chargée de les faire respecter. Ainsi, pour démarrer une recherche, les RIPH 1 et 2 doivent respecter une méthodologie de référence, la MR-001, et les RIPH 3 la MR-003. Les recherches Hors Loi Jardé multicentriques doivent respecter la MR-004 alors que les monocentriques font l'objet d'une déclaration. Ces méthodologies de référence imposent notamment de ne collecter que les données strictement nécessaires à la recherche. Le promoteur matérialise cet engagement par une déclaration internet à la CNIL.

Par ailleurs, dans la continuité des lois précédentes qui exigeaient une assurance pour les recherches interventionnelles, seules les RIPH 1 et 2 nécessitent une assurance obligatoire.

Autre nouveauté, les recueils de consentement sont allégés dans certains cas. En effet, les RIPH 1 nécessitent l'obtention obligatoire du consentement écrit du sujet, alors que pour les RIPH 2 le consentement peut être écrit ou verbal, même si la forme écrite est privilégiée. Les RIPH 3 requièrent quant à elles le recueil de non-opposition plutôt que le consentement. En cas de retrait du consentement au cours de l'étude, les données collectées avant le retrait peuvent être utilisées.

De plus, la Loi Jardé renforce la pharmacovigilance des essais cliniques avec l'introduction de la notion d'effet indésirable grave inattendu (ou SUSAR), correspondant à tout effet indésirable relatif à la recherche dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concordent pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou dans la brochure investigateur (BI). De plus, pour les essais portant sur la première administration chez l'Homme ou portant sur le volontaire sain, tout effet indésirable grave (EIG) est désormais constitutif d'un fait nouveau. Les responsabilités de l'investigateur sont ainsi alourdies avec l'obligation de déclarer sans délai les EIG des RIPH 1 et 2 au promoteur, qui doit lui-même notifier sans délai les EIG, SUSAR et faits nouveaux à l'ANSM. Pour toutes les RIPH, un rapport annuel de sécurité décrivant les effets indésirables et EIG est également émis.

**Tableau 1. Récapitulatif des obligations réglementaires des différentes RIPH**

	<b>RIPH 1</b>	<b>RIPH 2</b>	<b>RIPH 3</b>	<b>Hors Loi Jardé</b>
<i>Type d'études</i>	Recherches interventionnelles à haut risque	Recherches interventionnelles à risque et contraintes minimales	Recherches non interventionnelles	Toutes les recherches qui n'entrent pas dans les autres catégories
<i>Identification de la recherche</i>	Numéro EudraCT	ID-RCB		Non applicable
<i>ANSM</i>	Demande d'autorisation	Lettre d'information		
<i>Soumission au CPP</i>	Obligatoire			Non applicable
<i>Déclaration à la CNIL</i>	Engagement de conformité à la MR-001		Engagement de conformité à la MR-003	Engagement de conformité à la MR-004
<i>Assurance</i>	Obligatoire		Non applicable	
<i>Consentement</i>	Écrit	Écrit ou oral	Non-opposition	Non applicable
<i>Pharmacovigilance</i>	EIG sans délai + EI		Suivi classique sans déclaration spécifique à l'ANSM	Non applicable

Malgré les changements notables qu'elle apporte, la loi Jardé est longtemps restée sans texte réglementaire d'application. En janvier 2016, suite à la survenue de « l'essai de Rennes » et le décès d'un volontaire sain (14), elle fut modifiée avant son application officielle par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 afin de corriger ses « erreurs », renforcer la sécurité des personnes (notamment avec une diminution de la durée de validité des autorisations des lieux de recherches), et anticiper le règlement européen adopté en 2014. Cela a également amené à accélérer la publication, le 16 novembre 2016, du décret d'application n°2016-1537, permettant la mise en application rapide de la loi Jardé ainsi modifiée.

### *c) Les changements en cours*

La directive européenne 2001/20/CE élaborée en 2001 avait pour objectifs principaux : de donner un cadre légal communautaire à la recherche clinique, d'harmoniser les pratiques entre États Membres, et de mettre à disposition des outils de communication entre États Membres (création des bases européennes EudraCT et EudraVigilance). La directive prévoyait une évaluation de son impact 5 ans après sa mise en œuvre. Ainsi, ces travaux d'évaluation ont débuté lors de la conférence du 3 octobre 2007 organisée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA, European Medicines Agency) à la demande de la Commission Européenne. Au cours de cette conférence, la directive a été largement critiquée pour avoir entraîné une diminution significative de l'attractivité de l'Europe pour la mise en place d'essais cliniques et avoir ainsi eu un impact négatif sur le développement de nouveaux traitements. Afin d'obtenir une image plus claire, la Commission Européenne a lancé en une étude portant sur l'impact de la législation européenne sur la recherche clinique. Cette étude a confirmé l'hétérogénéité des réglementations nationales, les lourdeurs administratives et l'augmentation de la charge de travail pour la mise en œuvre des essais cliniques en Europe. Les délais de mise en place se sont notamment allongés de 24% en 3 ans (15). Il devint par exemple rapidement nécessaire d'accélérer les démarches réglementaires avec différentes modalités de soumissions en fonction du type d'essai clinique. En effet, la réglementation avait la particularité d'imposer le même type d'exigence pour tout essai portant sur un médicament à usage humain et donc ne prévoyait pas de possibilité de gestion dérogatoire des essais en fonction de leurs risques.

Ainsi, face à ce constat, la Commission Européenne a élaboré une proposition législative pour 2012. Cette dernière prend la forme d'un **Règlement Européen n°536/2014** relatif aux essais cliniques de médicament à usage humain, adopté le 16 avril 2014 et paru au Journal Officiel le 27 mai 2014. Il abroge ainsi la Directive européenne 2001/20/CE. De plus, l'adoption d'un règlement plutôt que d'une directive permet d'éviter les transpositions nationales, sources de divergences potentielles. Ce règlement prévoit notamment :

- Une nouvelle classification des études par une approche basée sur les risques, avec trois catégories d'essais : essai à faible intervention, essai non à faible intervention et essai de médicament de thérapie innovante. Les exigences réglementaires sont adaptées à chacune de ces catégories. Cela ouvre ainsi la porte à des essais de faibles risques avec des contraintes de mise en application allégées.
- La mise en place d'un portail européen (CTIS) permettant l'évaluation rapide, centralisée et coordonnée des demandes d'autorisation d'essais cliniques et de modifications, dès lors que cet essai est conduit dans au moins un État Membre. Cela permet le dépôt d'un dossier

unique de demande d'autorisation par le promoteur et accessible par les autorités nationales compétentes (ANSM en France) et les comités d'éthique (CPP en France).

- Une évaluation coordonnée des aspects scientifiques entre les États Membres concernés par un même essai, avec un rapporteur et un co-rapporteur (similaire à la procédure décentralisée pour les AMM), même si l'autorisation reste nationale. De plus, chaque État Membre doit également évaluer les aspects éthiques de l'étude. Ainsi, chaque examen est composé d'une évaluation scientifique (partie I) et éthique (partie II). L'ANSM a au mieux 60 jours pour se prononcer sur la validité d'un essai clinique contre 45 jours pour le CPP, sachant qu'une disposition d'« accord tacite » a été adoptée. Cela signifie qu'en l'absence de réponse des autorités au-delà de ce délai, l'essai est considéré comme accepté. Ainsi, il y a un seul avis de la tutelle sanitaire, quel que soit le nombre de pays en Europe où l'essai sera conduit, alors que les avis éthiques restent gérés sur une base nationale.

L'entrée en vigueur de ce règlement, initialement prévue pour 2016, puis 2018, est applicable depuis le 31 janvier 2022, avec notamment la mise à disposition du portail européen pour la soumission et l'évaluation des dossiers (16) (17). Pour faciliter la transition, l'ancienne et la nouvelle législation cohabiteront pendant une période de transition de trois ans (jusqu'au 31 janvier 2025).

En France, l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 avait déjà permis d'anticiper le règlement européen en ajoutant les points suivant à la loi Jardé :

- Lors du recueil du consentement, le promoteur peut demander à la personne se prêtant à la recherche d'accepter que ses données soient utilisées lors de recherches ultérieures à des fins scientifiques. La personne garde le droit de retirer son consentement à tout moment.
- Le promoteur peut inclure des patients en situation d'urgence sans obtenir leur consentement préalable. Si, à son réveil, le patient refuse de participer à l'essai, le promoteur peut utiliser les données obtenues avant ce refus, sauf si la personne s'y oppose.

Bien que le règlement soit applicable depuis peu de temps, plusieurs difficultés ont déjà été soulevées. Ainsi, les représentants des CPP ont exprimé leurs inquiétudes pour procéder à l'évaluation éthique des projets de recherche dans des délais compatibles avec les exigences réglementaires européennes. En effet, le dépassement du délai réglementaire de retour d'expertise (passant de 60 jours actuellement à 45 jours pour les CPP) vaut désormais comme accord tacite et non plus comme rejet. Dans l'intérêt des volontaires, il est inconcevable que des projets de recherche puissent être entrepris en l'absence de décision explicite quant à leur caractère éthique. En réponse, la loi n°2018-892 a été adoptée, modulant le tirage au sort des CPP afin qu'ils tiennent compte, pour l'attribution d'un dossier de recherche, de leur disponibilité et de leur compétence dans le domaine concerné (18). L'objectif est de permettre une plus grande réactivité des CPP dans l'examen des dossiers de recherche.

S'est aussi posée la difficulté de la langue utilisée pour les documents relatifs à la recherche. En effet, le règlement précise qu'ils doivent être dans la « langue communément comprise dans le secteur médical » soit en anglais. Or, les documents d'informations et de recueil du consentement doivent être écrits en langue nationale afin d'être remis aux patients. Afin de pallier ce problème, il a été convenu que seuls ces documents peuvent être soumis dans la langue nationale du pays demandeur.

Enfin, en France, le règlement européen, co-existe désormais avec la loi Jardé. Certaines dispositions prises par la loi Jardé s'alignent avec ce règlement, notamment l'intégration du risque dans la

classification des essais. Cependant, certains points sont contradictoires avec la mise en place du règlement. Par exemple, dans le texte de la loi Jardé, les études non interventionnelles sont incluses dans la définition des recherches impliquant la personne humaine et sont donc considérées comme des essais cliniques. Cette définition est contraire avec celle d'un « essai clinique » de la Directive 2001/20/CE et celle du Règlement Européen n°536/2014 qui excluent les études non interventionnelles. Ainsi, les recherches portant sur un médicament sont soumises au règlement européen, alors que toutes les autres recherches (recherches hors médicaments, les recherches à risques et contraintes minimales et les recherches non-interventionnelles) sont régies par la loi Jardé. La question se pose désormais pour le cas des RIPH 2 (à risques et contraintes minimales) portant sur un médicament : on ne sait toujours pas comment la France va décliner l'équivalent des RIPH 2 pour les études médicamenteuses. Va-t-elle imposer des clauses particulières ? Aucune information n'a encore été communiquée mais il faut s'attendre à une nouvelle période d'adaptation afin d'articuler au mieux ces réglementations.

En effet, les premiers retours d'expérience de soumission d'essais cliniques via la plateforme CTIS montrent que le nouveau système n'est pas encore maîtrisé par les autorités ni les CPP, avec une communication plutôt opaque des processus. La période de transition de 3 ans (jusqu'au 31 janvier 2025) devrait laisser le temps aux autorités, aux comités et aux promoteurs/CRO de s'adapter, maîtriser et communiquer, pour in fine permettre une harmonisation « imposée » et une accélération globale du processus de mise en place des essais cliniques se déroulant dans plusieurs États Membres.

## **2) Le promoteur : un acteur majeur**

Toute recherche impliquant la personne humaine nécessite un promoteur dont les responsabilités sont définies par la loi.

### *a) Définition, rôles et obligations du promoteur*

Le promoteur est une personne physique ou morale (société, institution) qui prend l'initiative de l'essai clinique (article R5141-3). Il en assume les responsabilités fixées par la loi ainsi que le financement (19). Il peut être un laboratoire ou une entreprise pharmaceutique, un fabricant de dispositif médical (DM), un prestataire de service, une association, un établissement de soin, un médecin... Il doit cependant être établi dans l'Union Européenne, ou avoir un représentant légal qui l'est.

En pratique, le promoteur est responsable de toute l'organisation, de la mise en place et du suivi de l'essai clinique, en conformité avec les BPC. Il s'assure du choix du design de la recherche, des contractualisations, de la qualité de l'approche scientifique, ainsi que de l'encadrement et de la mise en œuvre des activités de recherche.

Il doit notamment :

- Obtenir l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP, et les informer de toute modification substantielle apportée au protocole et de tout événement indésirable survenu au cours de la recherche (pharmacovigilance) ;

- Assurer le financement de la recherche (sauf pour les essais cliniques sans finalité commerciale c'est-à-dire les essais académiques qui peuvent faire l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie) ;
- Contracter une assurance en responsabilité civile pour couvrir les éventuelles conséquences dommageables de la recherche ;
- Choisir un investigateur principal (et coordonnateur si nécessaire) qualifié ;
- Fournir les documents nécessaires à l'étude (protocole, notice d'information, consentement, CRF, brochure investigateur...), rédigés collectivement ;
- Obtenir le consentement écrit des patients et les informer des modalités de la recherche ;
- Gérer le médicament expérimental et les éventuels médicaments auxiliaires (mise à disposition, étiquetage, certification, distribution, destruction, échantillothèque) ;
- Garantir la qualité de l'essai en recrutant les attachés de recherche clinique (ARC) chargés d'effectuer les contrôles de qualité (monitoring) ;
- Garantir la protection des données recueillies, notamment leur anonymat, et leur archivage.

Il peut déléguer à un organisme prestataire de services (CRO) certaines de ces tâches, mais il demeure responsable de la conformité de la recherche aux dispositions législatives, et de la qualité et de l'intégrité des données. Il doit notamment conduire des audits chez ces prestataires et établir des procédures opératoires standard détaillées pour faire respecter les BPC.

Ainsi, le promoteur est le garant légal de la sécurité des patients, de la qualité de l'essai et de sa confidentialité. Il doit pouvoir prendre des mesures urgentes de sécurité si nécessaire, comme la suspension de l'administration du médicament expérimental, ce qui implique une connaissance des événements indésirables graves en temps réel et leur analyse (gravité, causalité, caractère attendu/inattendu). Pour cela les investigateurs doivent notifier sans délai au promoteur tous les effets indésirables et accidents graves survenus au cours de la recherche, y compris des résultats d'examens biologiques anormaux. Les notifications doivent être anonymisées. Réciproquement, le promoteur doit transmettre aux investigateurs toute information susceptible d'affecter la sécurité des participants.

#### *b) Les déclinaisons pratiques des obligations du promoteur au niveau des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)*

Les Bonnes Pratiques Cliniques, définies par la Décision du 24 novembre 2006, constituent un ensemble d'exigences de qualité, internationalement reconnues, à respecter lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle qualité, l'audit, le recueil de données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches. Selon cette même décision, elles ont pour but de « concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à ces recherches ainsi qu'à la crédibilité et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces recherches. On entend par crédibilité l'intégrité, l'authenticité, la précision, l'exactitude et la possibilité de vérifier » (20).

Elles s'appliquent à l'ensemble des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, qui sont par définition des recherches interventionnelles, et à toute personne collaborant à ces recherches.

A noter que les BPC et la législation française et européenne ne se superposent pas en termes de contenu. En effet, le texte des BPC est la traduction de ces lois et règlements, sous forme d'un guide de bonnes pratiques, décrivant ainsi l'ensemble des obligations du promoteur et des acteurs de la recherche.

Comme vu précédemment, le promoteur est le responsable légal de l'essai clinique. Ainsi, il a notamment pour rôle de s'assurer que les BPC sont respectées au cours de la recherche. Ses obligations sont décrites dans la partie 5 « Promoteur » des BPC.

En pratique, ces obligations peuvent être décrites en suivant le déroulement chronologique d'une recherche biomédicale :

### **Conception et financement de la recherche**

Le promoteur doit faire appel à des personnes présentant les compétences appropriées (par exemple biostatisticiens, pharmaciens, médecins) afin de définir le but et les critères d'évaluation de la recherche. Il s'assure que les connaissances scientifiques disponibles, en particulier les résultats de précédents essais pré-cliniques et cliniques, justifient d'administrer le médicament à l'être humain dans les conditions prévues.

Le promoteur est également responsable du choix des investigateurs et des sites de la recherche. Il s'assure que les moyens humains, matériels et techniques sont adaptés aux investigations (analyse de biologie médicale, imagerie...). Le promoteur et l'investigateur principal signent ainsi le protocole afin de confirmer cet accord.

Pour les essais multicentriques, il doit veiller à ce que tous les investigateurs reçoivent les mêmes instructions quant au déroulement de la recherche.

De plus, le promoteur a également pour obligation d'assurer le financement de la recherche, ainsi que les indemnités de déplacement ou tout autre indemnité en cas de conséquences dommageables aux personnes se prêtant à cette recherche. Pour cela, il doit notamment souscrire une assurance en responsabilité civile. Il faut souligner qu'aucune contrepartie financière directe ou indirecte ne peut être proposée aux patients se prêtant à la recherche, excepté le remboursement des frais de déplacement pour les essais qui le justifient (par exemple pour une recherche sur une maladie rare). En effet, les participants ne doivent pas y voir un avantage financier mais un bénéfice potentiel pour leur santé et/ou qualité de vie. Les volontaires sains participant à un essai clinique peuvent en revanche percevoir une compensation allant jusqu'à 4500 euros par an.

Le promoteur doit également fournir gratuitement le(s) médicament(s) expérimental(aux) sauf dans le cas des recherches académiques, donc sans finalité commerciale, comme celles promues par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), qui peuvent faire l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie. Les entreprises pharmaceutiques sont également autorisées à faire des dons (médicaments auxiliaires, dispositifs médicaux...) notamment destinés à encourager la recherche clinique en France.

### **Autorisation de la recherche**

Le promoteur est responsable de la demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) aux autorités compétentes. Il doit obtenir l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP pour débiter l'étude ainsi que pour chaque modification substantielle au protocole.



### **Mise en place et conduite de la recherche**

Le promoteur définit le déroulement de la recherche (période d'inclusion, période de suivi, durée de l'étude). Le nombre de visites, ainsi que les informations recueillies et les actes réalisés durant ces visites, sont décrits dans le protocole précédemment soumis aux autorités compétentes. La modification du nombre ou du but de ces visites doit faire l'objet d'une modification substantielle. Dans la plupart des cas, ces visites ne peuvent avoir lieu que sur le site où se trouve l'investigateur, ce qui peut impliquer la prise en charge des trajets par le promoteur.

Le promoteur est également responsable des documents de la recherche (protocole, notice d'information au patient, formulaire de consentement, CRF, procédures spécifiques, brochure investigateur...), même si ceux-ci peuvent être élaborés en collaboration avec les investigateurs, le référent technique, des pharmaciens... Ils doivent être rédigés avant le début de l'étude.

Le promoteur s'assure de la mise en place et de l'ouverture des sites de recherches, ainsi que des informations communiquées durant celles-ci. A chaque inclusion, il doit veiller au recueil de l'accord écrit des personnes se prêtant à la recherche (via les visites de monitoring).

Si les données de la recherche, contenues dans des documents sources puis retranscrites dans un cahier d'observation (CRF en anglais, Case Report Form), peuvent faire l'objet d'un traitement informatique (eCRF), le promoteur doit alors veiller à la conformité de ces systèmes en matière d'intégrité, d'exactitude, de fiabilité et de confidentialité. Ils doivent notamment permettre de documenter toute modification de données, effectuer des sauvegardes, préserver l'insu le cas échéant, protéger l'accès contre les personnes non autorisées ou encore assurer l'anonymat des participants (numéro d'identification). Les données recueillies doivent être conservées par le promoteur durant toute la durée de l'étude puis d'archivage.

### **Médicament expérimental**

Le promoteur veille à ce que la fabrication, le conditionnement, l'importation, l'approvisionnement, la distribution, la gestion, la dispensation et la destruction des médicaments expérimentaux soient effectués conformément aux exigences législatives et réglementaires.

Il s'assure notamment que l'étiquetage et la mise en insu sont réalisés selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Une procédure de levée d'insu doit également être prévue si nécessaire.

Il détermine ainsi, en collaboration avec le fabricant, les conditions de stockage, la durée de péremption et procédure de reconstitution si besoin. Les documents relatifs à chaque lot, ainsi qu'une échantillothèque, doivent être conservés. Le promoteur est également responsable de la gestion des écarts concernant les conditions de stockage (canicule, médicaments à conserver au froid...).

En France, l'investigateur est responsable des médicaments expérimentaux, rôle qu'il délègue très majoritairement. En milieu hospitalier, la gestion des médicaments expérimentaux est confiée à la pharmacie à usage intérieur (PUI). Elle assure ainsi leur gestion, dispensation et comptabilité. Elle est par conséquent la seule habilitée à commander et recevoir des médicaments expérimentaux. Via les visites de monitoring sur site, le promoteur vérifie leur bonne gestion et dispensation.

Les transferts de médicaments expérimentaux d'un lieu de recherche (ou d'une PUI) à un autre sont possibles mais doivent rester exceptionnels, par exemple lors de la fermeture d'un site qui n'inclut pas ou plus de personnes.

## **Pharmacovigilance**

Le promoteur doit conserver des échantillons de chaque lot de médicaments expérimentaux (échantillothèque) afin de confirmer les éventuelles défauts. Le cas échéant, il est responsable du système de rappel de lots, des réclamations qualité et du retour des médicaments non conformes.

Étant responsable de la sécurité des participants, le promoteur doit être notifié de tout effet indésirable et accident grave survenus au cours de la recherche. Il évalue ensuite la sévérité de ces informations et prend les mesures nécessaires si besoin (rappel de lots, suspension d'administration, arrêt ou suspension de l'étude...). De la même façon, il doit notifier les investigateurs, l'ANSM et le CPP de toute information dont il a connaissance et qui remet en cause la sécurité des patients (suspicion d'effets indésirables graves, faits nouveaux...).

## **Assurance et contrôle de la qualité**

Le promoteur est responsable de la mise en place et du suivi d'un système qualité garantissant ainsi la conformité et la fiabilité des données recueillies et donc des résultats de la recherche. Des contrôles qualité doivent ainsi être effectués à toutes les étapes de la recherche. Pour cela, le promoteur fait appel à des attachés de recherche clinique (ARC) pour réaliser des visites de monitoring, dès la phase de sélection du centre. En pratique, cela consiste en une visite sur site par un ARC qui s'assure que la recherche se déroule selon le protocole et les BPC, garantissant ainsi la qualité des données recueillies et la sécurité des participants. L'ARC vérifie par exemple les critères d'inclusion des patients, le recueil du consentement, les documents sources, les stocks, le stockage des médicaments, les lots utilisés lors des dispensations, le maintien de l'insu, les éventuels effets indésirables... Après chaque visite, il rédige un rapport de monitoring pour le promoteur.

Ainsi, le promoteur a de nombreuses responsabilités. Dans la plupart des cas, il fait appel à des organismes prestataires de service (CRO et CMO) pour réaliser certaines de ces tâches, même s'il reste le responsable légal de la recherche. Il doit par conséquent lui-même conduire des audits chez ces prestataires de service afin de s'assurer du respect de ses procédures et de l'application des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et Bonnes Pratiques de Distribution (BPD).

### *c) Les déclinaisons pratiques des obligations du promoteur du niveau des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : focus sur la ligne directrice 13*

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « un des éléments de l'assurance qualité garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » (21). Les BPF sont ainsi un guide compilant les exigences nécessaires à la fabrication des médicaments certifiant de leur qualité et de leur sécurité. Elles constituent le référentiel qualité appliqué par l'ANSM.

Les BPF ont pour la première fois été élaborées dans les années 70, puis sont devenues opposables aux pays membres de l'Union Européenne par l'arrêté du 7 décembre 1992. Les BPF des médicaments à usage humain et vétérinaire sont détaillées au niveau européen dans le volume 4 du

référentiel Eudralex. En France, la version du 6 mai 2019 disponible sur le site de l'ANSM s'applique actuellement.

Les BPF balayent donc tous les aspects relatifs à la production et au contrôle qualité des médicaments, comprenant :

- Un processus de fabrication déterminé et des étapes critiques validées ;
- Des locaux, un stockage et un transport adaptés ;
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié ;
- Des installations suffisantes et qualifiées ;
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés ;
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de lot ;
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des réclamations ;
- Un système d'audit interne permettant la vérification de la mise en application et le monitoring des BPF.

Ainsi, l'ensemble des BPF est opposable au médicament commercialisé à l'exception de la ligne directrice 13 qui concerne les médicaments expérimentaux. En effet, un médicament faisant l'objet d'une recherche clinique ne peut par définition pas répondre aux mêmes exigences que ceux ayant une AMM, puisque leur fabrication représente un niveau de complexité supplémentaire (nouveau procédé, nécessité de créer des procédures spécifiques, conditionnement inhabituel...). De plus, les connaissances relatives à l'activité et à la toxicité du produit peuvent être incomplètes. Il est par ailleurs possible d'utiliser des médicaments déjà commercialisés (pour démontrer par exemple une nouvelle indication) et ayant subi un reconditionnement ou autre modification. Par conséquent, les personnes se prêtant à des recherches biomédicales peuvent courir un risque supplémentaire par rapport aux patients traités avec des médicaments déjà mis sur le marché. C'est pourquoi les autorités compétentes ont éprouvé le besoin de rédiger une ligne directrice spécifique, prenant en compte ce contexte particulier et définissant les aménagements applicables au circuit du médicament expérimental. Les procédures mises en place se veulent flexibles afin de permettre des modifications selon l'évolution des connaissances apportées par la recherche.

L'application des BPF à la production des médicaments expérimentaux est donc destinée à garantir d'une part la sécurité des personnes participant à l'étude, et d'autre part que les résultats de la recherche ne sont pas affectés par des conditions de fabrication non satisfaisantes. Elles permettent également de justifier toute modification apportée au médicament expérimental lors de son développement.

Les BPF des médicaments expérimentaux sont ainsi détaillées selon plusieurs grands axes :

### **Gestion de la qualité**

Le fabricant ou l'importateur du médicament expérimental doit mettre en place un système d'assurance de la qualité transmis au promoteur. Les instructions de fabrication sont susceptibles d'être modifiées lors du développement du produit.

### **Personnel**

Toutes les personnes impliquées dans la fabrication de médicaments expérimentaux doivent être correctement formées aux exigences spécifiques du produit. Les personnes responsables de la

production doivent être distinctes de celles responsables du contrôle qualité. L'ensemble des étapes de production est sous la responsabilité du pharmacien responsable.

### **Locaux et matériel**

La toxicité, l'activité et le potentiel sensibilisant des médicaments expérimentaux n'étant pas toujours complètement connus, les risques de contamination croisée doivent être minimisés. La conception du matériel et des locaux ainsi que les méthodes d'analyse et de contrôle doivent être appropriés à ces risques.

### **Documentation**

Tous les procédés de fabrication, de contrôle qualité, de conditionnement et de certification, ainsi que leurs modifications, doivent être documentés. Toute modification apportée doit prendre en compte les conséquences sur la qualité du produit.

### **Production**

Les processus et les méthodes de fabrication des médicaments expérimentaux ne peuvent être validés qu'à un niveau adapté au stade de développement du produit. Les spécifications du médicament et les instructions de fabrication sont donc susceptibles d'être modifiées lors de son développement. Cependant, toutes les étapes de conception et de mise au point du procédé doivent être documentées. A minima, les étapes critiques doivent être validées.

### **Mise en insu**

Des systèmes sont mis en place afin de garantir la mise en insu des produits, tout en prévoyant un procédé d'identification rapide du produit en cas d'urgence. La libération des médicaments mis en insu s'effectue notamment après vérification de la similitude d'aspect (jury de ressemblance) entre les produits testés.

### **Conditionnement**

Le conditionnement et l'étiquetage des médicaments expérimentaux sont plus complexes et sont susceptibles de donner lieu à davantage d'erreurs (également plus difficiles à détecter) que pour des produits commercialisés, en particulier lorsque des produits mis en insu de même apparence sont utilisés. De plus, il peut être nécessaire de manipuler en même temps différents produits sur la même ligne de conditionnement. Le risque de confusion, d'erreur ou de contamination croisée doit alors être minimisé et contrôlé.

Si un médicament doit subir des modifications, par exemple un changement de blister, la date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine peut ne plus être valable si le produit a été reconditionné dans un conditionnement différent, n'offrant pas une protection équivalente, ou n'étant pas compatible avec le médicament. Cette nouvelle date fait l'objet d'une justification et ne peut pas être postérieure à la date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine.

### **Étiquetage**

L'étiquetage des médicaments expérimentaux est obligatoire. Il garantit la protection des participants à la recherche, la traçabilité du produit, son identification et son usage adéquat. Il est spécifique au médicament expérimental et doit par exemple mentionner le nom et le code de la recherche biomédicale, le nom du promoteur, la forme pharmaceutique, la voie d'administration, le

dosage, le numéro de lot, la date de péremption, les conditions de stockage... Des informations supplémentaires, comme par exemple le mode d'emploi, peuvent être ajoutées. L'étiquetage doit être écrit dans la langue du pays où se déroule l'étude.

### **Contrôle de la qualité**

Les procédés n'étant pas nécessairement normalisés ni totalement validés, les contrôles qualité sont d'autant plus importants pour garantir la conformité de chaque lot. Des échantillons sont également conservés dans le double objectif de réaliser des contrôles analytiques et de conserver un échantillon du produit fini. On distingue :

- Les échantillons de référence : échantillon d'un lot de matière première, d'article de conditionnement, de produit dans son conditionnement primaire ou de produit fini, conservé pour être analysé si nécessaire. Quand leur stabilité le permet, des échantillons de référence des étapes intermédiaires critiques (par exemple celles nécessitant un contrôle analytique et une libération) ou des produits intermédiaires qui ne sont pas restés sous le contrôle effectif du fabricant (par exemple au cours du transport), doivent également être conservés.
- Et les échantillons modèles : échantillon d'un lot de produit fini dans son conditionnement final.

A noter qu'un échantillon modèle peut également servir d'échantillon de référence. Ils doivent être conservés pendant au moins 2 ans après la fin de la recherche.

### **Libération des lots**

La libération des médicaments expérimentaux en France n'a pas lieu tant que le pharmacien responsable n'a pas certifié que les exigences requises par le Code de la Santé Publique ont bien été appliquées. Il s'assure ainsi de la qualité de chaque lot de médicaments produit selon les bonnes pratiques en vigueur.

Les médicaments expérimentaux restent donc sous le contrôle du promoteur tant que la procédure de libération n'a pas été effectuée. Cette procédure de libération comprend les deux étapes suivantes :

- Certification par le pharmacien responsable ;
- Et libération par le promoteur pour utilisation dans le cadre de l'essai clinique.

### **Expéditions, retours et destruction**

Les médicaments expérimentaux doivent impérativement être expédiés conformément à leurs conditions de stockage. Les transferts des médicaments expérimentaux d'un lieu de recherche à un autre sont possibles mais doivent rester exceptionnels. De plus, le fabricant ou l'importateur doit conserver un inventaire des expéditions qu'il a effectuées, notamment des destinataires de ces expéditions.

Les médicaments utilisés, périmés, non conformes ou restant en cas d'arrêt ou à la fin d'une recherche peuvent être retournés au promoteur ou détruits sur site après son accord écrit.

### **Réclamations et rappels**

Le fabricant et le promoteur doivent définir un système d'enregistrement et de traitement des réclamations (défaut de fabrication, mauvaise conservation des médicaments...), ainsi qu'un système efficace de rappel de lots. Ils doivent également informer l'ANSM de tout problème pouvant être à

l'origine d'une défectuosité remettant en cause la sécurité des participants. Cela impose un relationnel particulier entre le fabricant et le promoteur puisque le fabricant ne décide pas seul du caractère acceptable ou inacceptable d'une réclamation ou d'un écart.

Le promoteur doit également mettre en place une procédure de levée de l'insu en urgence, lorsque cela est nécessaire, pour permettre un rappel rapide.

Face à toutes ces obligations, une parfaite compréhension et une formation adaptée à l'application des BPF pour les médicaments expérimentaux est donc indispensable. Il faut souligner la particularité de la ligne directrice 13, dont les contraintes existent pour tous les médicaments utilisés dans une recherche biomédicale, qu'ils aient une AMM ou qu'ils soient en développement (par exemple, ils doivent tous être étiquetés pour la recherche).

Ainsi, les BPF et les BPC se complètent parfaitement et doivent être appliquées et contrôlées en parallèle. Avec l'avancée des connaissances et le développement de la recherche clinique, leurs textes sont en évolution permanente et une vigilance constante de la part des affaires réglementaires, notamment par une veille documentaire sur internet, est nécessaire.

## **II. Les conséquences de l'arrivée de la crise sanitaire COVID-19 sur les recherches biomédicales**

### **1) Le contexte de la crise sanitaire COVID-19 en France**

#### *a) L'arrivée de la crise sanitaire COVID-19*

Le SARS-CoV-2 (coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) est un agent pathogène à l'origine d'une maladie infectieuse émergente apparue fin 2019 en Chine continentale : la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Le réservoir de virus est supposé animal, bien que l'espèce à l'origine de la transmission à l'Homme n'ait pas encore été identifiée. Les symptômes de cette maladie, quand ils sont présents, sont peu spécifiques : maux de tête, douleurs musculaires et fatigue, puis fièvre et signes respiratoires. La gravité des signes cliniques nécessite ainsi le maintien à l'hôpital pour environ 20% des malades dont 5% nécessitent une admission en réanimation (22).

En raison de sa contagiosité et de sa mortalité, ce virus est à l'origine d'une pandémie déclarée le 11 mars 2020 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Malgré la divergence des sources sur le sujet, il semblerait que le SARS-CoV-2 soit apparu pour la première fois chez l'Homme entre fin août et début novembre 2019. Les plus anciens cas connus, découverts rétrospectivement en analysant des archives de radiographies pulmonaires, ont été hospitalisés le 17 novembre 2019 à Wuhan en Chine et le 16 novembre 2019 à Colmar en France. Cependant, ces analyses a posteriori ne comportent pas d'analyses biologiques et ne permettent pas d'attester avec certitude de la présence du COVID-19 chez ces malades. Le premier signalement officiel par l'OMS d'un cas de pneumonie atypique ne sera réalisé que quelques semaines plus tard, le 31 décembre 2019 (23). Puis, le 11 janvier 2020, les autorités chinoises ont signalé le premier mort de l'épidémie, un homme de 61 ans.

En France, le premier cas avéré de COVID-19 est déclaré le 16 janvier 2020 : un touriste chinois de 80 ans. Le 24 janvier, trois autres cas sont confirmés à Bordeaux et Paris (24). Ils font alors partie des premiers cas européens, avec les malades testés en Italie, pays touché avant la France. Le 14 février, le touriste chinois hospitalisé à Paris depuis fin janvier meurt. Il s'agit du premier décès hors Asie.

La pandémie prit alors rapidement de l'ampleur. Face au caractère particulièrement contagieux du virus, le 17 février 2020, la ville de Wuhan et ses 11 millions d'habitants sont confinés pour une durée indéterminée. Le 26 février, les autorités françaises annoncent le premier décès d'un Français contaminé sur le territoire, un enseignant de 60 ans (24). Deux jours plus tard la France passe alors au « stade 2 » de l'épidémie, interdisant notamment les rassemblements de plus de 5 000 personnes. Le lendemain, le cap des 100 cas est passé, puis celui des 1 000 cas le 8 mars. Dans le monde, 56 pays sont alors touchés pour plus de 110 000 cas (25).

Afin d'essayer de limiter la propagation du virus, le gouvernement français passe au « stade 2 renforcé » et ferme ainsi les établissements scolaires de l'Oise et du Haut-Rhin, alors les départements les plus touchés, pour deux semaines. De plus, le 12 mars 2020, le Président de la République annonce officiellement la fermeture des crèches, écoles, collèges, lycées et universités de l'ensemble du territoire, pour une durée indéterminée. Malgré cela et face au nombre exponentiel de nouveaux cas, deux jours plus tard la France passe au « stade 3 » de l'épidémie en fermant également les lieux « non indispensables » et commerces non essentiels.

Le 16 mars 2020, dans une deuxième allocution télévisée, le président Emmanuel Macron annonce des mesures inédites de confinement national strict en France, pour une durée de deux semaines, et comprenant notamment :

- Une forte restriction des déplacements individuels (sauf exceptions) avec une attestation de déplacement justificative et sous peine d'amende ;
- Un recours au télétravail à 100% dès que possible ;
- La fermeture des frontières de l'espace Schengen ;
- La suspension des voyages entre pays non européens et européens ;
- Une nouvelle politique de préservation des masques pour les hôpitaux et les médecins ;
- Le report du second tour des élections municipales.

Ces mesures sont entrées en application dès le lendemain à midi, provoquant notamment des déplacements massifs de population entre les régions avant l'heure effective du confinement national.

Afin de lutter contre la propagation massive du virus, plusieurs pays décidèrent également de confiner leurs populations. Ainsi, le 25 mars 2020, on estime qu'environ 2,6 millions de personnes étaient confinées sur la planète. Cependant, en France, malgré les mesures mises en place, le seuil des 1 000 décès à l'hôpital est rapidement franchi. C'est pourquoi, le 27 mars le Premier Ministre annonce le prolongement du confinement national jusqu'au 15 avril. Trois jours plus tard, le seuil des 3 000 morts est dépassé en France, néanmoins loin derrière les 10 000 décès liés au COVID-19 recensés en Italie (26), pays européen alors le plus touché.

Début avril, malgré plus de 14 000 morts dont un enfant de 10 ans, et plus de 95 000 cas positifs, le nombre de patients en réanimation commence à diminuer lentement en France. L'épidémie reste malgré tout très présente en Nouvelle-Aquitaine avec au 11 avril plus de 3 000 cas recensés dans la région.

Au niveau mondial, l'Europe reste l'épicentre de la pandémie avec plus de 74 000 décès au 6 avril 2020, principalement en Espagne et en Italie. Cependant, les États-Unis est le pays le plus touché avec alors plus de 530 000 malades et près de 15 000 décès (27).

Le lundi 13 avril, durant une troisième allocution télévisée, le Président de la République, annonce une nouvelle fois le strict prolongement du confinement national jusqu'au 11 mai 2020. Cependant, face à la lente mais constante décroissance du nombre d'hospitalisations, la réouverture progressive des écoles et des commerces est envisagée après cette date.

Le 20 avril, la France dépasse le cap des 20 000 décès dus au COVID-19 mais le nombre de patients hospitalisés et admis en réanimation continue de diminuer lentement. Ainsi, les grandes lignes d'un plan de déconfinement par région sont peu à peu dévoilées. L'Île-de-France est par exemple une des quatre « zones rouges » où il n'y aura pas tout de suite de réouverture des collèges et des parcs. Cependant, les commerces pourront rouvrir et les sorties seront possibles sans attestation. Malgré tout, la France prolonge l'état d'urgence sanitaire jusqu'au 10 juillet.

Le 11 mai 2020, jour du déconfinement national, le nombre de cas de malades du COVID-19 décelés est passé sous la barre des 100 cas par jour. Néanmoins, le bilan total de décès depuis le début de la pandémie est lourd avec plus de 26 000 morts en France, bien qu'inférieur au Royaume-Uni (plus de 33 000 décès) et à l'Italie (plus de 30 000 décès) (28).



Les semaines suivantes la France se déconfinait ainsi petit à petit, tout en maintenant un état d'urgence sanitaire national et en imposant des contraintes différentes en fonction des taux de contamination des régions. Ce premier confinement marqua cependant profondément la population. En effet, jamais la France n'avait connu de période de confinement national lié à une pandémie. La peur et l'incertitude autour de ce virus inconnu et mortel ont en effet entraîné des mesures inédites auxquelles toute la population a dû s'adapter rapidement, par exemple en ayant recours massivement au télétravail.

Cette période, qualifiée plus tard de « première vague », fut ainsi marquée par de nombreuses remises en question, notamment dans le domaine de la recherche clinique. En effet, totalement non anticipée, elle obligea les professionnels de santé à s'adapter rapidement aux mesures sanitaires gouvernementales et à la réorganisation de la société civile. Les questionnements ainsi soulevés et les adaptations qui en découlent ont véritablement posé les bases de la gestion des essais cliniques en situation de crise sanitaire, notamment reprises durant les deuxième et troisième confinements en 2020 et 2021.

#### *b) Les conséquences de la crise COVID-19 sur le monde de la recherche*

Face à l'augmentation croissante du nombre de cas COVID puis à l'annonce du confinement national, il fallut réorganiser à la fois la société civile mais également le secteur médical, y compris la gestion des essais cliniques. En effet, ces nouvelles mesures eurent des conséquences directes sur le monde de la recherche puisque jamais auparavant des restrictions de déplacement n'avaient été imposées à une population entière et on n'avait alors aucun recul permettant d'anticiper la situation.

Tout d'abord, les patients, comme le reste de la population, devaient être protégés au maximum des sources de contaminations possibles. Les déplacements, notamment vers les hôpitaux, étaient alors limités au strict nécessaire, pouvant entraver la participation des patients aux recherches cliniques.

De plus, de nombreux secteurs hospitaliers furent fermés ou mobilisés pour prendre en charge des patients COVID, ainsi les médecins et autres professionnels de santé n'étaient parfois plus en mesure de pouvoir accueillir les patients participant aux essais cliniques. De la même façon, les services d'analyses biologiques (prise de sang, biopsie...) et d'imageries médicales nécessaires pour l'analyse des essais, furent détournés vers la prise en charge prioritaire des patients COVID.

Les ARCs, indispensables pour vérifier la conformité des études et la validité des données recueillies, furent également impactés dans leurs déplacements, pouvant compromettre le déroulement des études.

De la même façon, on craignait que les transporteurs ne puissent plus assurer la poursuite des approvisionnements en médicaments aux centres de recherche, à cause de problèmes de déplacements entre les régions/pays ou de contamination des personnels transporteurs. De plus, le contexte de très haut risque de tension et de rupture autour des médicaments faisait aussi envisager des problèmes de stocks.

Enfin, les différents acteurs de la recherche (investigateurs, ARCs, pharmaciens, transporteurs...) furent eux-mêmes également contaminés par la COVID-19, entravant davantage leurs activités.

Ainsi, cette soudaine désorganisation de la société d'une manière générale, et plus particulièrement du domaine médical, a par la force des choses entraîné des réflexions et des conséquences sur la conduite des essais cliniques en France.

### *c) Les questionnements soulevés sur le devenir des recherches*

Tout d'abord, s'est posée la question des essais en cours d'instruction : **devaient-ils être ouverts aux inclusions ?** Il convint en effet d'évaluer la nécessité de démarrer ces nouveaux essais cliniques, en prenant en compte le besoin médical face aux contraintes liées à la crise sanitaire, comme évoqué précédemment. Dans la quasi-totalité des cas, la réponse fut négative, et ce tout promoteur confondu (industriel ou académique). En effet, le manque de moyens techniques et personnels, ainsi que les risques liés aux déplacements des patients, ne permettaient pas de débiter de nouveaux essais dans des conditions adéquates et avec une balance bénéfice/risque favorable.

De la même façon, les promoteurs se sont interrogés sur l'ouverture de nouveaux centres pour les essais cliniques en cours : **de nouveaux centres devaient-ils continuer d'être ouverts aux inclusions ?** Là encore et pour les mêmes raisons, la quasi-totalité des promoteurs décidèrent de ne pas ouvrir de nouveaux centres qui n'avaient désormais plus les capacités d'accueil définies lors des visites de qualification de sites.

En parallèle, vint la question du devenir des études en cours de réalisation : **les sites devaient-ils continuer d'être ouverts aux inclusions ou a contrario fermés ?** La décision de suspendre ou de continuer une étude revint aux promoteurs, en concertation avec les équipes de recherche, et en prenant en considération les motifs éthiques et la sécurité des patients. En fonction des particularités de la recherche plusieurs cas étaient possibles : suspension de l'étude, maintien/fermeture des inclusions, fermeture des inclusions mais poursuite du traitement pour les patients inclus, maintien/report d'examens de laboratoire ou d'imagerie, poursuite de la mise en place des essais cliniques jugés prioritaires... Les réponses furent définies au cas par cas, en fonction des recherches, des alternatives thérapeutiques et des services concernés. Par exemple, il y eut beaucoup plus de maintien des inclusions dans le domaine de la cancérologie que dans d'autres domaines comme l'infectiologie ou la pneumologie, où les investigateurs étaient massivement mobilisés pour la prise en charge des patients COVID.

Enfin, qu'en est-il du devenir des patients déjà inclus dans les recherches : **comment continuer à assurer leurs suivis et leur permettre de poursuivre leurs traitements, le cas échéant ?** Pour les patients nécessitant une poursuite des approvisionnements en médicaments expérimentaux, certains promoteurs ont décidé de sur-stocker les produits sur les sites dès les premiers temps de la crise, de façon à éviter les conséquences d'éventuelles anomalies dans les systèmes de transports. S'est également ajoutée la question de la délivrance des médicaments expérimentaux aux patients, notamment dans le cas où les visites de suivi étaient annulées mais les patients continuaient de prendre leurs traitements. En effet, en France, les PUI doivent obligatoirement gérer et dispenser les médicaments expérimentaux des essais cliniques réalisés en milieu hospitalier. Cependant, dans ce contexte de crise sanitaire, les PUI n'étaient parfois plus en mesure de réaliser ces activités (manque de personnel, activités COVID prioritaires...) or un contrôle pharmaceutique de la délivrance des médicaments et de l'observance des patients est indispensable à la bonne conduite d'un essai

clinique. Des dérogations ont ainsi été mises en place par les autorités compétentes afin de pallier ce problème et de permettre aux patients de continuer à avoir accès aux soins (voir partie II. 2).

De plus, pour les études qui n'ont pas été stoppées : **comment assurer la sécurité des patients et la validité des données recueillies ?** En effet, les visites de monitoring et autres contraintes particulières dans le suivi des patients furent elles aussi impactées. Les promoteurs ont par exemple dû décider du niveau de monitoring adapté à chaque étude (maintien/suspension des visites sur site, mise en place de systèmes de contrôle alternatifs). Un des risques par exemple était de ne pas détecter un potentiel effet indésirable chez un patient en cas d'annulation d'une ou plusieurs visites de suivi et de ne pas déclarer cet événement aux autorités compétentes. Un renfort de la pharmacovigilance a ainsi été nécessaire avec notamment des adaptations concernant les visites de suivi (via visioconférence, modification du planning de visites de l'étude...).

Il fallut également déterminer la démarche à suivre en cas de contamination au COVID-19 par un patient inclus dans une étude. En effet, en plus des mesures de quarantaine et de signalement d'évènement indésirable, la poursuite du traitement et la sécurité du patient et des données de l'étude ont dû être évaluées.

Ainsi, le contexte inédit et instable de la « première vague » de la crise sanitaire COVID-19 a plongé la recherche clinique dans une situation de remise en question et d'adaptations. Face au bouleversement du confinement national, il fallut réévaluer chaque essai indépendamment afin de décider de son devenir, en prenant en considération les motifs éthiques et la sécurité des patients. Toutes les étapes du déroulement d'un essai clinique ont ainsi été impactées. Les structures pharmaceutiques ont dû s'adapter et créer des circuits pharmaceutiques alternatifs. Par conséquent, durant cette période charnière, le rôle des autorités sanitaires nationales et européennes fut primordial. Ces dernières décidèrent rapidement de mesures sanitaires strictes, se succédant néanmoins parfois avant leurs réelles applications, et entraînant des bouleversements majeurs pour toutes les étapes des études en cours ou en instruction.

## **2) Les adaptations règlementaires des autorités compétentes face à la crise sanitaire COVID-19**

### *a) L'Agence Européenne des Médicaments (EMA)*

Dès le début de la pandémie, l'EMA a pour double objectif : d'accélérer le développement de médicaments et de vaccins efficaces pour combattre et prévenir la propagation du virus, et s'assurer que l'évaluation et le suivi des médicaments ne sont pas perturbés afin que les patients en Europe continuent à avoir accès aux soins. Ainsi, le 20 mars 2020, l'EMA, la Commission européenne et le réseau CAM (Chefs des agences du médicament) ont publié des conseils aux promoteurs sur le déroulement des essais cliniques durant la pandémie (29). Ces lignes directrices, modifiées plusieurs fois depuis, fournissent des informations concrètes sur les déviations au protocole pouvant être nécessaires dans la conduite des essais cliniques dans ce contexte. Les États Membres sont ainsi encouragés à harmoniser leurs pratiques afin d'atténuer les perturbations dans le déroulement des recherches cliniques.

Ces lignes directrices comprennent notamment les recommandations suivantes (30) :

### **Mise en place de nouveaux essais cliniques**

Les États Membres sont encouragés à initier de nouveaux essais cliniques portant sur la COVID-19 afin de répondre au besoin médical. La faisabilité et la nécessité immédiate de démarrer ces recherches doivent néanmoins être justifiées par le promoteur en collaboration avec les investigateurs. Les risques supplémentaires encourus par les participants et les mesures d'atténuation de ces risques doivent également être abordés (balance bénéfices/risques). Les promoteurs peuvent notamment soumettre ces demandes d'évaluation par le biais d'une procédure accélérée VHP (Voluntary Harmonisation Procedure) permettant de réduire les délais d'examen des dossiers.

### **Modifications des essais en cours**

Les promoteurs doivent déterminer dans leur analyse de risque si les mesures envisagées sont appropriées dans le cadre de la crise sanitaire. Les adaptations mises en place avec l'accord des investigateurs peuvent notamment être :

- Le remplacement des visites en présentiel par des entretiens téléphoniques ou vidéos. La suspension complète des visites ne doit être envisagée qu'en cas d'extrême nécessité ;
- La suspension temporaire des études ;
- La suspension ou le ralentissement des inclusions ;
- L'extension de la durée d'étude ;
- La suspension de la mise en place de nouveaux sites ;
- La fermeture de sites de recherche ;
- Le transfert de patients vers un site situé dans une zone moins à risque de contamination ou plus proche de chez eux, en cas d'extrême nécessité seulement et à justifier selon la balance bénéfice/risque individuelle de chaque patient ;
- Changement du lieu de recueil des analyses biologiques et de réalisation des imageries médicales (par exemple, la possibilité de réaliser les prises de sang dans un laboratoire de ville...).

### **Pharmacovigilance**

Les promoteurs doivent continuer à fournir des rapports de sécurité aux autorités, conformément à la Directive Européenne 2001/20/CE. Lorsque les visites de suivi sont annulées ou décalées, il est nécessaire que les investigateurs continuent à recueillir les potentiels effets indésirables via des appels téléphoniques ou vidéos.

### **Évaluation des risques**

Toutes les décisions prises doivent être basées sur une évaluation des risques permettant d'assurer la sécurité des patients et des données de l'étude. Elles doivent être documentées dans le trial master file du promoteur.

### **Communication avec les autorités**

La soumission des nouveaux essais cliniques portant sur la COVID-19 et des modifications substantielles pour les essais en cours également impactés est prioritaire. Il est précisé qu'il appartient au promoteur d'évaluer si une modification doit être considérée comme « substantielle »

(c'est-à-dire lorsqu'elle a un impact potentiel sur la sécurité ou l'intégrité physique ou mentale du participant, ou sur la valeur scientifique de l'essai). Cela a un impact car seules les modifications substantielles doivent obligatoirement être soumises aux autorités sanitaires nationales.

De plus, dans certaines situations, une soumission à un comité éthique national est également nécessaire, conformément à la directive 2001/20/CE et aux lois nationales :

- En cas de « mesures urgentes de sécurité (MUS) » contre un danger immédiat (suspension de l'étude, transfert de patient, ouverture de sites...) : les mesures urgentes de sécurité ne nécessitent pas de notification préalable, mais doivent être transmises dès que possible. Le promoteur doit notamment justifier de ce retard.
- En cas de modifications substantielles ne nécessitant pas une action immédiate du promoteur ou de l'investigateur (modification du recueil du consentement, livraison de médicaments sur un autre lieu de recherche ou à domicile, visite de suivi à distance...) : les promoteurs doivent soumettre uniquement des demandes complètes et ne concernant que les changements nécessaires. La surdéclaration doit être évitée compte tenu de la capacité limitée des évaluateurs des autorités réglementaires et des comités d'éthique.
- En cas de modifications de procédures ou autres changements nécessaires pour faire face aux conséquences de la pandémie : les changements justifiables, liés à la COVID-19, ne concernant pas la sécurité et patient et n'ayant pas d'effet notable sur la balance bénéfices/risques ne nécessitent pas d'évaluation des autorités mais doivent leur être soumis dès que possible.

### **Communication entre le promoteur, les sites et les participants**

Les changements apportés par le promoteur dans la conduite des essais doivent être convenus avec les investigateurs et communiqués clairement aux sites. Les investigateurs peuvent également initier des MUS. Ces changements doivent être signalés dès que possible au promoteur, puis aux autorités compétentes.

### **Modification du recueil du consentement éclairé**

Sauf s'ils sont liés à la mise en œuvre de MUS, les changements dans les procédures de recueil de consentement éclairé devront être examinés et approuvés par un comité éthique national. Elles doivent rester conformes au protocole de l'essai ainsi qu'au cadre juridique national et européen.

Plusieurs aspects spécifiques doivent ainsi être envisagés :

- Si le consentement écrit du participant n'est pas possible, par exemple en raison d'un isolement physique suite à une infection par la COVID-19 : le consentement peut être donné oralement.
- Si les patients ne peuvent pas donner leur consentement, par exemple à cause de la sévérité de leurs symptômes : le consentement peut être obtenu via des représentants légaux.
- Si la situation met en jeu le pronostic vital du patient et qu'il n'est pas possible d'obtenir son consentement éclairé ou celui de son représentant légal : le consentement peut être obtenu ultérieurement.
- Si un nouveau consentement est nécessaire, par exemple dans le cas d'une modification substantielle : d'autres moyens de recueil de consentement doivent être envisagés comme un contact téléphonique ou vidéo permettant d'obtenir un consentement oral à documenter.

Les promoteurs doivent également évaluer la pertinence de recruter de nouveaux patients dans des essais en cours, compte tenu du détournement des disponibilités des investigateurs vers des patients COVID. La priorité absolue est ainsi accordée aux essais cliniques portant sur la prévention ou le traitement du COVID-19 et des maladies associées.

### **Modifications du mode de délivrance des médicaments expérimentaux**

Des changements dans la distribution et la délivrance des médicaments expérimentaux et non expérimentaux peuvent être nécessaires afin de minimiser les visites sur site et donc les déplacements des patients. Les promoteurs doivent évaluer les risques liés aux produits avant d'envisager ces modalités alternatives.

Plusieurs situations peuvent se présenter :

- Envoi de produits supérieur à ce qui avait été planifié afin d'anticiper les éventuelles ruptures de stocks ;
- Redistribution des produits vers un autre lieu de recherche ;
- Livraison des médicaments directement aux domiciles des patients. Dans ce cas, les patients doivent également disposer de toutes les informations écrites concernant le mode d'emploi et la posologie du traitement. Ces livraisons doivent être réalisées par les PUI ou par des transporteurs agréés et suivant un contrat défini.

Dans tous les cas, les conditions de stockage doivent être respectées ainsi que toutes les particularités relatives à l'essai (double aveugle, traçabilité...).

### **Modifications des procédures de monitoring**

Les activités de suivi et d'assurance qualité doivent être réévaluées temporairement afin de prendre en compte le contexte sanitaire. D'autres mécanismes de surveillance peuvent alors être nécessaires, la priorité étant de protéger les droits, la sécurité et le bien-être des participants aux essais. Une approche fondée sur l'évaluation des risques est recommandée, se concentrant sur certains sites ou certaines données et processus. Le promoteur doit ainsi déterminer quel niveau de monitoring est acceptable et quelles adaptations peuvent être mises en place sans augmenter la charge de travail des équipes de recherches déjà restreintes.

Les nouvelles mesures peuvent comprendre les adaptations suivantes :

- Visites de monitoring sur site (on-site monitoring) : l'annulation, le report ou l'espace des visites sur site sont possibles. Ces visites peuvent également être maintenues, sur certains sites ou tous, avec selon le degré d'urgence (par exemple, la vérification des données sources peut souvent être reportée) et la disponibilité du personnel présent sur site.
- Monitoring centralisé et examen central des données recueillies : les monitorings centralisés des données recueillies par des systèmes de saisie électroniques des données (eCRF, données de laboratoire d'imagerie ou résultats d'analyses...) sont vivement encouragés. Ils peuvent être mis en place afin d'aider ou de remplacer temporairement les monitorings sur site et ainsi limiter les déplacements.
- Monitoring hors site (off-site monitoring) : des activités supplémentaires de monitoring hors sites peuvent également être implémentées (telles que des appels téléphoniques, des visites vidéo, des courriels...) afin d'obtenir des informations sur l'avancement de l'essai clinique et échanger plus efficacement sur les éventuels problèmes.

- Vérification des données sources à distance (remote source data verification) : compte tenu de la nature persistante de la pandémie et de la nécessité de garantir la qualité des données recueillies et la sécurité des patients, la vérification des données sources à distance peut être envisagée. L'EMA le conseille notamment pour : les essais portant sur la COVID-19, sur des maladies ou situations mettant en jeu la vie des patients, incluant des patients vulnérables (mineurs, femmes enceintes, personnes en incapacité de donner leurs consentements...) et pour les essais pivot (phase III). Ce type de monitoring doit, entre autres, contrôler les éventuels événements indésirables (sécurité du patient), ainsi que la qualité des données sources qui permettront d'évaluer l'efficacité du traitement.  
Pour sécuriser cette approche, la CNIL a publié des recommandations provisoires pour le contrôle qualité des essais cliniques pendant la crise sanitaire (31). En effet, des mesures de protection des données sont obligatoires pour tout monitoring à distance puisqu'ils concernent des données sources non anonymisées. Ce document publié par la CNIL fut actualisé plusieurs fois et applicable jusqu'au 31 décembre 2021.

### **Modifications des procédures d'audit**

Les audits sur site doivent, dans la mesure du possible, être reportés à une date ultérieure. Des audits à distance peuvent également être envisagés, après accord avec l'investigateur et si ces audits sont jugés essentiels, par exemple les audits enquêtant sur des déviations graves au protocole ou à la législation applicable.

### **Déviations au protocole**

Le contexte sanitaire de la pandémie COVID-19 est susceptible d'induire plus de déviations au protocole qu'en temps normal. Le promoteur doit gérer ces déviations conformément à ses procédures standards. Il doit notamment analyser périodiquement le nombre et le type de déviations afin de déterminer s'il est nécessaire de modifier le protocole.

### **Remboursement des dépenses exceptionnelles**

Compte tenu du caractère exceptionnel de la situation, la mise en œuvre de mesures urgentes de sécurité peut entraîner des dépenses imprévues devant être prises en charge par le promoteur. En effet, ce dernier est entre autres responsable du financement de la recherche. En cas de dépenses imprévues par les personnes participant à l'étude, le promoteur doit ainsi assurer leur remboursement. Des compensations financières supplémentaires peuvent également être accordées aux sites/investigateurs, par exemple pour couvrir le coût des transporteurs permettant les livraisons de médicaments expérimentaux à domicile, et doivent être documentées.

Ainsi, l'EMA veut répondre aux interrogations des promoteurs en posant les bases des principales adaptations envisageables et en proposant des moyens pour limiter leurs potentiels risques en termes de qualité et sécurité. Cependant, dans l'Union Européenne, les essais cliniques sont autorisés et supervisés au niveau national. Les promoteurs doivent donc vérifier les législatives et directives spécifiques qui complètent ou, dans certains cas, priment sur ces lignes directrices. En effet, les recommandations élaborées par l'EMA ne peuvent pas se substituer aux exigences légales nationales.

## *b) L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)*

Dans la continuité des propositions européennes établies collectivement et publiées par la Commission Européenne, l'ANSM demande dès le début de la crise sanitaire de réévaluer la pertinence de l'initiation ou de la poursuite d'un essai clinique, et le cas échéant, d'en adapter les modalités de mise en place. Elle propose ainsi, en lien avec la Direction Générale de la Santé (DGS) et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), un guide des modifications envisageables dans la conduite de la recherche pour répondre aux contraintes induites par la pandémie. Ces recommandations, publiées sous la forme d'une « Foire aux questions » dont la première version date du 20 mars 2020 (le même jour que la publication des conseils aux promoteurs par l'EMA), proposent des solutions pratiques pour la mise en place des adaptations nécessaires aux essais en cours durant la pandémie (32). En effet, cette FAQ détaille les questions relatives à la poursuite ou non des essais mais aussi les modifications envisageables dans la conduite des recherches pour répondre aux contraintes induites par la pandémie. Ces questions sont issues d'un dialogue entre les promoteurs et les équipes de recherche. A noter que les adaptations décrites sont considérées à titre exceptionnel et tous les essais cliniques rebasculeront dans les conditions de suivi antérieures à l'issue de la crise sanitaire.

De plus, elle rappelle la priorité donnée aux essais relatifs à la prise en charge des patients infectés par SARS-CoV-2, même si d'autres études peuvent être maintenues si la situation clinique le justifie. Ainsi, la poursuite des inclusions peut être considérée dans les situations de besoin médical non couvert. Pour les patients en cours de traitement dans le cadre d'un essai clinique, il convient d'évaluer les risques associés à une interruption des traitements mais également à leur poursuite en contexte épidémique de tension sur les équipes de recherche. La priorité est donnée aux patients présentant des pathologies évolutives menaçant leur pronostic vital.

A noter que dans un contexte de mesures exceptionnelles, l'ANSM insiste sur l'importance de veiller au respect des Bonnes Pratiques Cliniques et notamment sur l'importance d'une traçabilité optimale des éventuelles déviations au protocole induites par le contexte épidémique.

Cette FAQ est ainsi divisée en plusieurs catégories :

- **Mesures de suspension** : Une décision de suspension des inclusions peut être justifiée par le contexte de l'étude et/ou l'indisponibilité des équipes (promoteur ou investigateurs). Le promoteur doit alors informer l'ANSM et le CPP par une modification substantielle pour information (MSI). La poursuite ou la suspension des traitements en cours doit également être précisée et justifiée. En cas de décision par le promoteur d'interruption des traitements expérimentaux, il doit informer l'ANSM et le CPP par une mesure urgente de sécurité (MSU) lui permettant de ne pas attendre le retour des institutions avant l'arrêt, puis par une modification substantielle pour autorisation (MSA).
- **Lieux de recherche** : Un patient peut changer de lieu de recherche pour décharger un centre en tension ou afin de limiter ses déplacements après l'obtention de son accord ainsi que celui des investigateurs des deux lieux de recherche. Le transfert des cahiers d'observations et des informations relatives au patient doit également être réalisé. De plus, de nouveaux lieux de recherche peuvent être ouverts plus rapidement par une MSA (dérogation du CPP) ou MSI (information au CPP).



- **Visites de suivi des patients** : le recueil d'information par téléconsultation est recommandé et doit être centré sur les critères de vigilance et le critère d'évaluation principal. La non réalisation d'une visite de suivi ne sera pas considérée comme un motif de sortie d'étude ni comme une déviation majeure devant être notifiée à l'ANSM selon les BPC. Les déviations devront néanmoins être signalées et évaluées dans le rapport final de l'essai. En cas de besoin de modifier le rythme des visites et les critères de suivi le promoteur doit réaliser une MSU puis une MSA.
  
- **Délivrance des traitements expérimentaux** : La délivrance des traitements expérimentaux pour des durées supérieures à celles prévues au protocole entre les visites de suivi est autorisée dans le respect des consignes de sécurité, de l'information du patient et de la traçabilité. En cas d'annulation des visites lors desquelles les médicaments expérimentaux auraient dû être délivrés aux patients, des dispositions doivent être prévues afin d'évaluer la tolérance au traitement et d'adapter celui-ci si nécessaire, par exemple par téléconsultation. A noter que les produits stupéfiants sont exclus de cette mesure.  
La délivrance à domicile des traitements expérimentaux est également autorisée. Une MUS puis une MSA doivent être soumises précisant les conditions de délivrance, de suivi et d'information des patients. L'ANSM a également publié un document précisant les exigences à respecter et les circuits envisageables pour ces études (33).
  
- **Monitoring des essais cliniques** : Les visites de monitoring doivent être reportées dès que possible, en accord avec les consignes sanitaires nationales. Le monitoring centralisé reste possible sous réserve de la disponibilité des équipes investigatrices. Un contact du promoteur avec les investigateurs est indispensable pour adapter les modalités en fonction de chaque lieu de recherche.
  
- **Infection en cours d'essai** : en cas de diagnostic d'infection COVID-19 chez un patient inclus dans un essai et en cours de traitement expérimental, la poursuite ou la suspension des traitements doit être évaluée par l'investigateur en lien avec le promoteur. Les informations doivent être documentées dans le dossier patient. Un cas individuel d'infection par le SARS-CoV-2 ne doit pas être déclaré comme un fait nouveau sauf en cas de mesures particulières prises par le promoteur. Cependant, si cet événement répond à la définition de cas individuel à notifier immédiatement à l'ANSM (par exemple les SUSAR, suspicion d'effet indésirable grave inattendu, pour les essais médicamenteux), il reste à déclarer selon les modalités habituelles.
  
- **Vigilance des essais cliniques** : L'investigateur doit continuer à déclarer immédiatement les événements indésirables graves et SUSAR au promoteur selon les dispositions réglementaires en vigueur. Cependant, il est possible de soumettre les rapports annuels de sécurité (RAS) sans signature manuscrite, avec une signature scannée ou une simple mention dans le mail précisant le nom de la personne qui a validé le document. Le délai de soumission du RAS a également été allongé de 2 mois après la période qu'il couvre. De plus, les réunions des comités de surveillance peuvent être décalées en raison de l'absence de monitoring et/ou de la non disponibilité des membres, après une évaluation des conséquences sur la sécurité des participants. Selon les cas, le promoteur peut ainsi être amené à prendre des mesures, par exemple la suspension des inclusions, jusqu'à la prochaine réunion.

- **Modalités d'évaluation des essais cliniques en lien avec la prise en charge de la pandémie COVID-19 :** Des procédures accélérées pour l'évaluation initiale des demandes d'autorisations ont été mises en place par l'ANSM, la Direction Générale de la Santé (DGS) et l'ensemble des CPP. Il convient également de prendre contact avec l'ANSM et la DGS afin de prioriser l'essai clinique, d'orienter l'évaluation et d'établir si des informations additionnelles sont nécessaires. Les modalités de soumission et leurs formats sont également détaillés sur le site internet de l'ANSM.

De plus, afin de réaliser les demandes d'autorisation pour ces adaptations, l'ANSM a mis à disposition des promoteurs des formulaires types et précisé les modalités d'application (format, titre du document...). Les modifications mises en place spécifiquement pour la période de la pandémie peuvent ainsi être présentées dans un document en annexe du protocole, sans qu'une version modifiée du protocole ne soit attendue.

Cette publication de l'ANSM sous forme de FAQ a véritablement défini les bases des modifications envisageables reprises durant les confinements suivants. Elle a plusieurs fois été modifiée et complétée (34), apportant des précisions sur la mise en place de certaines adaptations mais conservant les principales mesures évoquées ci-dessus. A l'heure actuelle, ces mesures transitoires ne sont plus en application mais peuvent être réactivées selon l'évolution sanitaire et les besoins des différents lieux de recherche. Dans ce cas, s'il s'avère nécessaire de réactiver à l'identique des mesures transitoires déjà autorisées lors de la première vague, une information de l'ANSM et du CPP serait demandée mais une MSA ne serait pas requise.

### **3) Les principales mesures prises par l'AP-HP pour ses essais cliniques face à la crise sanitaire COVID-19**

En accord avec les recommandations des autorités compétentes françaises et européennes, l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) a rapidement décidé de mesures urgentes afin de se conformer aux annonces gouvernementales liées à la crise sanitaire et assurer la sécurité des patients et la qualité des données des études. Ces adaptations, sur le versant « produit de santé », ont notamment été mises en place par le Département Essais Cliniques (DEC) de l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé (AGEPS), structure pharmaceutique institutionnelle dédiée aux recherches cliniques promues par l'AP-HP.

Au vu du contexte d'incertitude et dans un objectif de protection de la population, l'AP-HP a tout d'abord pris la décision de ne plus débiter de recherches jugées non prioritaires jusqu'à nouvel ordre. Ainsi, elle a stoppé le lancement des nouveaux essais cliniques sur le point de débiter pour une durée indéfinie afin de concentrer les équipes de recherche sur les études portant sur la pandémie COVID-19 et sur celles ne pouvant pas être arrêtées pour des motifs éthiques ou de sécurité.

Simultanément, l'AP-HP a également suspendu l'ouverture de nouveaux centres pour les essais qui avaient déjà débuté, pour éviter les déplacements et ne pas surcharger les équipes de recherche présentes sur les sites.

De plus, elle a créé une liste fermée des essais pour lesquels les inclusions étaient autorisées à continuer, entraînant des discussions intenses au sein même de l'institution. Cette liste a été définie en évaluant le but de l'étude, le besoin médical auquel elle répond, le caractère éthique et la sécurité des participants. Pour les autres essais, les inclusions ont été suspendues mais les traitements pouvaient continuer d'être administré aux patients déjà inclus.

D'un autre côté, dans certains contextes cliniques (pédiatrie, centres de référence, péremptions courtes, patients à mobilité réduite), le DEC de l'AGEPS a été sollicité pour organiser des circuits du médicament qui permettraient d'éviter le déplacement du patient (ou de ses représentants légaux) vers le centre investigateur exclusivement pour une dispensation. Cette revendication, qui est bien organisée dans certains pays d'Europe et aux États-Unis sous le nom de « Direct To Patients », a néanmoins soulevé un certain nombre de difficultés et de risques. En effet, la dispensation des médicaments restant sous la responsabilité du lieu de recherche, l'ANSM a proposé que le promoteur assure, par l'intermédiaire d'un prestataire, la fourniture des colis et des mesures nécessaires au bon acheminement (35). La mise des médicaments dans le colis et l'ajout du nom et de l'adresse du patient seraient assurés par la PUI du lieu de recherche, tout en respectant la confidentialité des données personnelles décrits dans le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). Par ailleurs, la crise sanitaire impose également des restrictions particulières de personnels hospitaliers. Ainsi, dès mars 2020 la PUI de la Pitié-Salpêtrière s'inquiète de la charge résiduelle de ce processus et craint de ne pas avoir les ressources suffisantes pour réaliser la dispensation de tous ses patients en cours d'une part, et de gérer la gestion d'envois de colis d'une autre part.

La particularité du DEC de l'AGEPS est d'être une structure pharmaceutique à part entière, gérant les essais cliniques promus par l'AP-HP, et disposant d'un secteur technique (formatages, certifications, expéditions, retours...). Il a par conséquent pu mettre en place un système alternatif dans lequel le transporteur part de l'AGEPS, récupère les médicaments expérimentaux stockés au niveau des PUI et les livre directement aux patients. En jouant le rôle de « prestataire », cette activité est donc totalement indépendante de celles du promoteur et respecte la législation en matière de confidentialité et de traçabilité. Ainsi, le DEC, par son processus unique et parallèle à celui que l'ANSM recommande, a permis d'assurer la dispensation des médicaments à domicile pour les situations qui le nécessitent, tout en évitant de surcharger les PUI avec un travail additionnel.

De plus, l'AP-HP a mis en place dans l'urgence, des possibilités de monitoring à distance pour les essais cliniques se déroulant au sein de ses propres centres de recrutement. Il s'agit de permettre aux ARC d'accéder aux dossiers patients informatisés (DPI) via un canal sécurisé afin qu'ils s'assurent de la cohérence entre les données des patients saisies dans les cahiers d'observations électroniques (eCRF) des recherches et celles de leurs dossiers de soin, et dans certains cas au consentement à participer à la recherche.

Enfin, la dernière crainte principale concernait une indisponibilité des transporteurs et donc des potentiels problèmes de délivrance de médicaments à domicile et de stock de médicaments dans les centres de recherche. L'AP-HP a donc eu une démarche anticipative : elle a fabriqué et libéré en urgence de nombreux médicaments expérimentaux afin de renforcer les stocks des centres restés ouverts pour les essais cliniques qui continuaient à inclure ou au moins à traiter les patients inclus. De plus, elle a également renforcé ses partenariats avec les transporteurs afin d'assurer la délivrance

à domicile, la seule limite étant le refus de desservir certains lieux géographiques (par exemple, Chronopost BioLogistic ne desservait pas la ville de Rouen au début de la pandémie).

Ainsi, dans la continuité des recommandations de l'EMA et de l'ANSM, l'AP-HP a rapidement décidé des principales mesures à mettre en place afin de respecter les mesures sanitaires nationales et de garantir la sécurité des patients et la qualité des recherches. La priorité a été donnée aux études qui ne pouvaient pas être arrêtées et à celles portant sur la COVID-19. L'arrêt de toutes les activités hors-COVID non prioritaires fut donc nécessaire pour permettre de mobiliser les équipes de recherche sur les essais cliniques portant sur la COVID-19 afin de répondre au besoin médical. En effet, face à ce nouveau virus inconnu, le corps médical avait besoin de réponse et le système était par conséquent totalement embolisé par la prise en charge et le lancement des essais COVID. Par définition tous les essais qui étaient en phase d'instruction ont alors été laissés de côté. Certains ont ensuite été repris suite au déconfinement, cependant beaucoup de retard a été accumulé en termes de lancement de nouveaux projets, d'inclusion dans les essais en cours et d'instruction des essais qui n'étaient pas démarrés.

### **III. L'application des adaptations réglementaires au niveau des recherches biomédicales promues par l'AP-HP**

Avant d'aborder l'application des adaptations réglementaires évoquées précédemment, il est important de bien distinguer les deux grands axes de recherche qui se sont développés dès le début de la crise sanitaire :

- D'un côté, les essais académiques se sont multipliés à travers le monde, portés par des structures publiques très variées et s'appuyant quasi exclusivement sur une volonté de **repositionnement de médicaments existants**. En effet, dans l'extrême urgence, il est d'abord plus simple d'essayer de valider le repositionnement de médicaments dans de nouvelles indications COVID, sur la base de mécanismes d'action et d'une physiopathologie de la maladie supposés, et selon des réflexions très différentes, et ce à toutes les phases d'évolution de la maladie.
- D'un autre côté, un effort de recherche inédit de la part des industriels s'est mis en place afin de **développer de nouveaux médicaments** spécifiques à la COVID-19, que ce soit des vaccins mais aussi des traitements préventifs et curatifs, avec bien souvent des financements par des structures publiques afin de les aider.

#### **1) La promotion des essais cliniques portant sur la COVID-19**

Dès l'émergence du SARS-CoV-2, les professionnels de santé essayèrent de trouver les traitements les plus appropriés afin de soigner les patients atteints. Face à cette maladie encore inconnue, le besoin médical était tel qu'il y eut alors des prescriptions massives hors-AMM de tout médicament qui commençait à apparaître dans des publications ou qui était évoqué par des pays touchés précocement (comme la Chine ou l'Italie), et qui semblait montrer un certain effet. Ce fut notamment le cas de l'association anti-VIH lopinavir + ritonavir (Kaletra® de AbbVie et ses génériques) ou encore de l'hydroxychloroquine (Plaquenil® de Sanofi) dont la demande a augmenté de plus de 30% par rapport à la normale (36).

Au début de la crise sanitaire, les médecins ont ainsi massivement, et de façon compassionnelle, prescrits plusieurs molécules citées dans des publications récentes. Les établissements pharmaceutiques sont alors passés au bord de la rupture de stock de beaucoup de molécules (comme la dexaméthasone, le tocilizumab, le sarilumab, l'anakinra...) causant des difficultés de dispensation pour les patients.

Prenons l'exemple de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) : c'est un antipaludéen bénéficiant d'une AMM pour les indications suivantes : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux et lécites. Dès le début de la crise sanitaire, et sans qu'il n'y ait eu d'essais cliniques rigoureux préalables, l'hydroxychloroquine a suscité un important intérêt dans la prise en charge des patients COVID. Bien que le rapport bénéfice/risque n'ait pas été établi dans cette pathologie et aux posologies utilisées, la prescription mondiale de ce médicament a explosé. En France, cette molécule est soumise à prescription depuis la décision de l'ANSM du 8 octobre 2020 qui craignait un risque génotoxique en raison de sa similitude avec la chloroquine, dont le potentiel génotoxique est quant à lui avéré (37). La prescription d'hydroxychloroquine pour traiter un coronavirus est donc hors-AMM. Cependant,

elle est autorisée par le Code de la Santé Publique si le prescripteur la juge indispensable pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Cette décision doit être motivée et tracée, et l'ordonnance doit préciser la mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché ». A noter que le pharmacien, en tant que spécialiste du médicament, peut refuser la dispensation d'un médicament « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger » (article R4235-61 du CSP).

L'engouement soudain pour cette molécule, notamment motivé par les déclarations du Pr Raoult, a ainsi entraîné des tensions autour de l'approvisionnement de Plaquenil® pour les patients chroniques hors COVID. En réaction, le 26 mars 2020, le gouvernement a publié un décret spécifiant que ce médicament n'est pas utilisable dans la prise en charge du COVID-19 en médecine de ville, et limitant ainsi sa délivrance en officine aux indications spécifiées dans son AMM (38). Il interdit également l'exportation des spécialités contenant de l'hydroxychloroquine (tout comme l'association lopinavir/ritonavir). Cependant, ces molécules peuvent être prescrites, dispensées et administrées aux patients COVID dans les établissements de santé qui les prennent en charge. Ce décret a ainsi pour but de « protéger les patients qui en ont besoin et d'éviter les risques de rupture de leur traitement à cause d'ordonnances sans aucune justification » (Dr Dominique Martin, directeur général de l'ANSM, (39)).

En effet, comme le montre cet exemple, il y a deux principaux risques à la prescription massive hors-AMM :

- Une rupture de stock des médicaments concernés avec le risque qu'ils ne soient plus disponibles pour les patients qui en ont besoin dans le cadre de leur AMM ;
- Le traitement des patients sans recueil des données et sans standardisation des conditions de prescription, donc sans interprétation possible des résultats de ces administrations.

Ce dernier point est particulièrement important et souligne une nouvelle fois la nécessité d'avoir recours à des essais cliniques afin, d'une part, de faire bénéficier les patients des traitements les plus avancés et susceptibles d'améliorer leur santé, et d'une autre part d'assurer la qualité des données recueillies pour évaluer leur efficacité. Par ailleurs, sans recherche clinique et évaluation d'une balance bénéfice/risque favorable, la sécurité des patients ne peut être assurée. Cela a en outre été mis en exergue avec l'exemple de l'hydroxychloroquine puisque, suite à l'explosion de son utilisation sans preuves d'efficacité et de sécurité, on a vu l'émergence de multiples faisceaux d'arguments montrant un rapport bénéfice/risque défavorable et conduisant in fine à son interdiction dans l'indication COVID par l'OMS le 25 mai 2020, puis par l'ANSM le 27 mai 2020 (interdiction d'utilisation de l'hydroxychloroquine dans toutes les indications COVID, y compris les essais cliniques) (40). Finalement, une étude réalisée par l'Université de Lyon 1 et présentée lors du congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) en juin 2022 conclut que l'hydroxychloroquine aurait causé la mort de plusieurs milliers de personnes durant la première vague de la pandémie (41).

Suite à ces événements, le 24 mars 2020, la direction générale de l'AP-HP a publié un communiqué de presse qui reprend ces principes et précise que « le meilleur, voire le seul moyen, d'avoir des réponses utiles au plus grand nombre sur l'efficacité de médicaments, repose sur des études rigoureuses, qui peuvent utiliser différentes méthodologies interventionnelles et observationnelles, randomisées ou non randomisées et pas sur une utilisation désordonnée de multiples molécules sans contrôle et surtout sans possibilité de tirer des conclusions valides » (42). Elle met donc en garde

contre l'utilisation non contrôlée de médicaments qui conduirait à l'impossibilité de statuer sur leur efficacité thérapeutique et remettrait également en question la sécurité des patients.

Ce communiqué de presse a de ce fait positionné la recherche comme étant prioritaire et a expliqué l'importance de mettre en place des essais cliniques le plus rapidement possible, de façon à encadrer la prescription de ces molécules par des critères d'inclusion/non inclusion, et dans le cadre d'un recueil de données systématique permettant de répondre au besoin médical. Ainsi, l'AP-HP insiste clairement sur la promotion des essais cliniques, tout en admettant la possibilité pour certains cliniciens d'utiliser ces médicaments en usage compassionnel, mais uniquement suite à une validation collective propre à chaque hôpital.

C'est dans ce contexte, que le **Comité de pilotage recherche COVID-19 AP-HP** a été mis en place le 18 mars 2020 (43). En lien avec la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation de l'AP-HP (DRCI) et constitué de 16 experts, ce comité a pour mission d'organiser au mieux la recherche promue par l'AP-HP durant la pandémie, avec une contrainte de temps forte (besoin de réponses) et un objectif d'utilité et d'efficacité des efforts déployés. Il a notamment défini les 5 priorités de recherche de l'AP-HP dans le cadre de la pandémie :

- La constitution de cohortes : une cohorte de patients hospitalisées via les urgences et une seconde de patients pris en charge en réanimation ;
- La création de collections biologiques ou bio-banques ;
- Les essais de traitement curatif pour les différents stades de gravité et d'évolution de la maladie ;
- Les essais de traitement préventif, notamment chez les soignants ;
- Et la création d'un fond d'amorçage, appuyé par la Fondation AP-HP pour la Recherche, permettant le lancement d'études jugées urgentes et dans l'attente des décisions de financement des opérateurs des appels à projets.

Les avis du Comité de pilotage ne se substituent donc pas à ceux des comités d'évaluation scientifiques mais permettent de recenser, prioriser et regrouper si besoin les projets de recherche soumis par les cliniciens-chercheurs de l'AP-HP, pour éviter les doublons et aider à la soumission et l'obtention accélérée des autorisations réglementaires pour les projets à promotion AP-HP. Sur la base des projets désignés comme prioritaires, la DRCI a mobilisé ses unités de recherche pour soumettre en « fast track » les projets aux autorités et contractualiser avec les partenaires impliqués en amont du démarrage des études.

Pour ce qui est des essais vaccinaux, la plateforme d'essais vaccinaux COVIREIVAC, lancée en octobre 2020 et soutenue par l'INSERM, la DGOS, l'AP-HP et la Fondation AP-HP, participe à l'évaluation des candidats vaccins en France en lien avec le comité scientifique vaccins. Elle a vocation à mettre en place des essais vaccinaux académiques et industriels dans les plus brefs délais. Ainsi, depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2020, plus de 50 000 volontaires se sont inscrits pour participer aux efforts de recherche et améliorer les connaissances vis-à-vis de ces nouveaux vaccins.

Parallèlement, un dispositif national de priorisation des études a également été mis en place par le gouvernement via le Comité Ad hoc de Pilotage National des Essais Thérapeutiques et autres recherches (CAPNET). Le CAPNET est une instance de concertation composée de différents acteurs de la recherche impliquant la personne humaine dont la mission est de réguler les études cliniques et précliniques portant sur la COVID-19 afin d'accélérer celles qui entrent dans le champ des priorités nationales.

En effet, pour chaque catégorie de recherche, des axes prioritaires ont été définis par le conseil scientifique du consortium REACTing (consortium pluridisciplinaire d'institutions de recherche françaises travaillant sur les maladies infectieuses émergentes) et validés par le CAPNET (44) :

- Pour les RIPH 1 :
  - o Traitement ;
  - o Prévention ;
  - o Essais d'intervention pour évaluer la stratégie « Tester, Alerter, Protéger » ;
- Pour les RIPH 2 et 3 :
  - o Mieux comprendre la transmission du virus SARS-CoV2 et mieux prévenir et contrôler la COVID-19 ;
  - o Impact de la COVID-19 sur l'accès aux soins et la prévention ;
  - o Conséquences à moyen et long termes de la COVID-19 chez les personnes infectées ;
  - o Conséquences de la COVID-19 (incluant les mesures de confinement) sur la santé mentale et les conditions socio-économiques.

Sur la base de ces axes prioritaires, associés à des critères scientifiques et méthodologiques de pertinence et de faisabilité, le CAPNET décerne ainsi le label « priorité nationale de recherche » aux études les plus prometteuses au plus tard 14 jours après le dépôt du dossier. Les promoteurs ont un réel bénéfice à soumettre leurs projets à ce comité puisque ce label permet l'accès exclusif à une procédure accélérée « fast track » d'évaluation du dossier d'autorisation réglementaire par les CPP et l'ANSM (délai moyen de réponse à 26 jours contre 51 jours pour les essais non prioritaires (45)), une valorisation spécifique relative aux inclusions qui seront réalisées via le Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques (SIGREC), et un accès à un financement institutionnel éventuel. Ce comité a ainsi supprimé l'examen prioritaire systématique des études RIPH portant sur la COVID-19 par les CPP, jugé trop contraignant (46).

De plus, les ministères chargés de la Santé et de la Recherche incitent les chercheurs, investigateurs et promoteurs à favoriser le recrutement des patients dans ces études prioritaires afin de les accélérer. A ce jour, le CAPNET a décerné le label « priorité nationale de recherche » à environ 50 études dont la liste est disponible sur le site du gouvernement (47).

Ainsi, si le label de priorité nationale de recherche est attribué à une étude promue par l'AP-HP, la Direction Générale de la Santé (DGS) attribuera le dossier (dans un délai compris entre 8 et 14 jours) vers un CPP disponible et ayant accepté d'examiner un projet de recherche en lien avec la COVID-19. Sinon, le CPP sera désigné par tirage au sort dans les délais habituels d'examen.

La Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), également dirigée par le Ministère de la Santé, est quant à elle chargée de filtrer ces projets et financer ceux qu'elle souhaite.

## **2) Le bilan des essais thérapeutiques portant sur la COVID-19**

Depuis le début de la crise sanitaire, l'AP-HP a promu de nombreux essais cliniques dont les activités pharmaceutiques ont été gérées par le DEC de l'AGEPS. La plupart de ces recherches sont des essais thérapeutiques, c'est-à-dire des études scientifiques permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement.



Un bilan des essais thérapeutiques portant sur la COVID-19 et pris en charge par le DEC a été établi au 24 décembre 2021 :

*a) Essais thérapeutiques en réanimation*

Les essais thérapeutiques de réanimation, présentés dans la figure 1 suivante, ont majoritairement fini les inclusions de patients (64%, 9 études dont 2 publiées), même si 2 études incluent toujours (14%). On note également que près d'un quart des recherches (22%, 3 études) ont été arrêtées ou abandonnées précocement pour diverses raisons (remise en cause de la sécurité des patients ou du caractère éthique de l'étude suite à de récentes publications, manque d'efficacité, difficultés d'inclusion...).

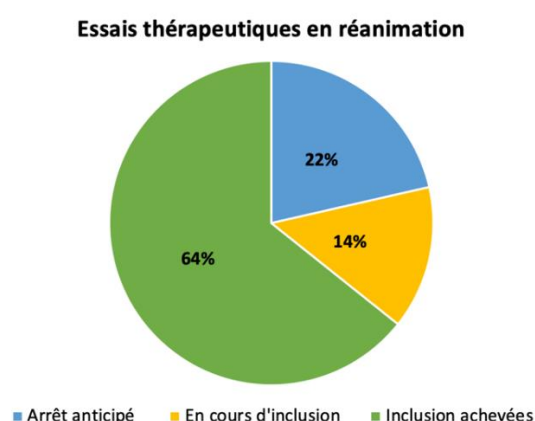


Figure 1. Essais thérapeutiques en réanimation (n = 14)

Ces études ont évalué des antagonistes des interleukines (anakinra, sarilumab, tocilizumab), des récepteurs corticoïdes (hydrocortisone, fludrocortisone, dexaméthasone), inhibiteur de la voie terminale du complément (eculizumab) ainsi que la nicotine.

*b) Essais thérapeutiques en hospitalisation*

La figure 2 présente les essais thérapeutiques en hospitalisation. La moitié de ces recherches ont été arrêtées ou abandonnées de manière anticipée (50%, 6 études). Cependant, un tiers d'entre elles a achevé les inclusions (4 études dont 3 publiées) et 17% sont toujours en cours d'inclusion (2 études).

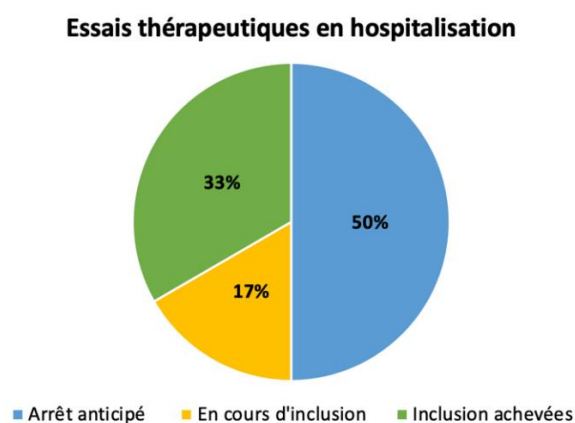


Figure 2. Essais thérapeutiques en hospitalisation (n = 12)

De la même manière, la plupart de ces études évaluent des antagonistes des interleukines (anakinra, sarilumab, tocilizumab), un inhibiteur de la voie terminale du complément (eculizumab), des médicaments du système rénine-angiotensine (IEC/ARA 2), la nicotine, ainsi qu'un antipaludique à action anti-inflammatoire et antalgique (hydroxychloroquine).

#### *c) Essais thérapeutiques en ville*

Deux essais thérapeutiques de ville ont été entrepris :

- **CAMOVID** : qui évalue l'efficacité du mésylate de camostat contre placebo (voir partie III. 3. a) ;
- **MG COVID** : qui évaluait l'efficacité de l'hydroxychloroquine contre l'azithromycine mais a été abandonné suite à la décision des tutelles de stopper les essais cliniques sur cette molécule (voir partie III. 1).

#### *d) Essais thérapeutiques sur la prévention*

Du côté des essais thérapeutiques portant sur la prévention, quatre études ont été stoppées de manière anticipée :

- **BCG COVID** : qui testait le boost immunitaire spécifique provoqué par le vaccin BCG, mais qui n'avait de sens qu'en l'absence de vaccin COVID ;
- **PrepCOVID REA** : qui avait pour but d'évaluer le Vascepa® (icosapent éthyl) au sein de la population hospitalière. L'étude a reçu un avis défavorable du CPP car la justification scientifique de l'approche a été jugée insuffisante ;
- **PrepCOVID** : qui évaluait l'hydroxychloroquine et l'azithromycine au sein de la population hospitalière mais a été abandonnée suite à la décision des tutelles de stopper les essais cliniques sur l'hydroxychloroquine (voir partie III. 1).
- **NICOVID PREV** : qui évaluait l'efficacité de la nicotine en prévention de l'infection COVID-19 chez les soignants.

De part la mise à disposition extrêmement rapide de vaccins spécifiques au SARS-CoV-2, le bilan décevant des essais thérapeutiques sur la prévention semble évident. En effet, cette approche préventive ne pouvait avoir d'intérêt que dans un contexte où il n'y avait pas d'alternative et devint aberrante dès qu'un vaccin fut disponible.

#### *e) Essais thérapeutiques sur les séquelles*

Deux essais cliniques portant sur les séquelles de la COVID-19 sont toujours en cours d'inclusion :

- **NINTENCOR** : évaluant le nintedanib (un inhibiteur des tyrosines kinases) dans le traitement de la fibrose pulmonaire induite par le SARS-Cov-2 ;
- **PET-DEXDOCOVID** : portant sur le delirium post-SRAD à COVID-19.

### *f) Essais thérapeutiques sur la vaccination COVID-19*

Dès le début de la crise sanitaire, les industriels ont initié leurs stratégies de développement clinique de nouveaux vaccins. Parallèlement, les structures académiques, dont l'AP-HP, ont mis en place des essais cliniques visant à répondre à des questions spécifiques, qui n'étaient pas celles portées dans un premier temps par les industriels. Par exemple, ont été étudiés : l'immunisation chez les sujets jeunes/âgés, l'immunisation d'une vaccination homologue/hétérologue, l'immunisation à la 3<sup>ème</sup> dose chez les sujets jeunes/âgés, la recherche de dose chez les jeunes enfants atteints de leucémies aigues lymphoblastiques (LAL), la comparaison du niveau d'immunité des vaccins Sanofi et Pfizer... Ainsi, la place de la structure académique dans les essais sur les vaccins COVID était différente et complémentaire de celle des industrielles. La figure 3 ci-dessous précise le statut des recherches thérapeutiques en vaccination COVID-19.

**Essais thérapeutiques en vaccination**

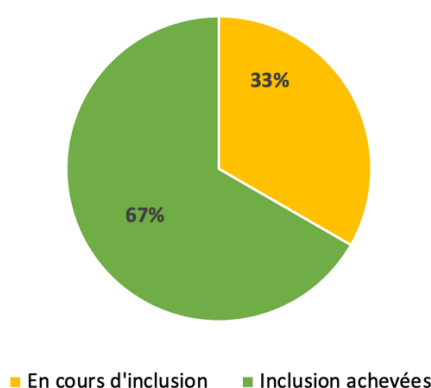


Figure 3. Essais thérapeutiques en vaccination (n = 6)

Un tiers des recherches sur la vaccination sont en cours d'inclusion (33%, 2 études), les autres étant achevées (67%, 4 études).

A noter qu'au niveau général de l'AP-HP, un bilan de l'état des études cliniques avait également été réalisé mi-septembre 2020 à l'aide d'un questionnaire adressé à l'investigateur principal de chaque étude promue par l'institution. Cette enquête a été menée afin de s'assurer de la persistance de la pertinence scientifique de l'étude, de l'état actuel des inclusions comparé à l'objectif initial, ainsi que de la probabilité de pouvoir conclure sur le plan scientifique si l'objectif d'inclusion n'était finalement pas atteint. L'analyse des réponses aux questionnaires avait déjà montré un nombre limité d'essais thérapeutiques en cours (recherches RIPH 1) ainsi qu'un manque d'essais en ambulatoire ou sur les séquelles de la COVID-19.

### 3) Exemples de recherches portant sur la COVID-19

Voici 3 exemples de recherches promues par l'AP-HP, portant sur la COVID-19, dont les activités pharmaceutiques ont été gérées par le DEC, et présentant des adaptations particulières spécifiques à la crise sanitaire COVID-19 :

#### *a) En ville : l'étude CAMOVID*

##### *i) Présentation de l'étude*

L'essai CAMOVID est un essai multicentrique de phase 3, randomisé, en simple aveugle, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du mésylate de camostat chez les patients SARS-CoV-2 adultes ambulatoires et à risque de développer des complications. Il est promu par l'AP-HP et coordonné par le Dr David Boutboul du service d'immuno-hématologie de l'hôpital Saint Louis (Paris). Cet essai est financé dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) national et a obtenu l'avis favorable d'un CPP le 5 août 2020 et l'autorisation de l'ANSM le 10 octobre 2020. Il a officiellement débuté le 3 décembre 2020, et s'inscrit dans un consortium international testant la molécule dans différents contextes cliniques et dans plus de dix pays.

#### **Justification scientifique**

Le rationnel de cette étude repose sur le fonctionnement du virus SARS-CoV-2 : il infecte les cellules humaines en liant sa protéine en point (protéine S) à l'aminopeptidase membranaire ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2). L'expression de l'ACE2 a été principalement retrouvée au niveau des cellules rénales et pulmonaires. Cette entrée cellulaire nécessite l'amorçage de la protéine S par la sérine-protéase cellulaire TMPRSS2, ce qui entraîne le clivage de la protéine S et permet ainsi la fusion des membranes virale et cellulaire. Le mésylate de camostat est un puissant inhibiteur de TMPRSS2 pouvant ainsi potentiellement bloquer l'entrée cellulaire du SARS-CoV-2, et ainsi prévenir l'évolution vers les formes sévères de la COVID-19. En outre, il s'agit du seul inhibiteur de protéase à sérine connu qui peut être pris par voie orale (plus facilement assimilable par les patients ambulatoires), à une dose déjà couramment utilisée au Japon pour d'autres indications (douleurs associées à une pancréatite ou un reflux œsophagien post-opératoire) et dont les effets secondaires sont rares.

#### **Population**

L'étude CAMOVID émet l'hypothèse que le mésylate de camostat, initié tôt dans l'infection par le SARS-CoV2, pourrait réduire l'infection virale et l'effet cytopathogène viral en bloquant l'entrée de l'agent pathogène dans les cellules, réduisant ainsi l'incidence des formes sévères et des contaminations. Par conséquent, cela pourrait être bénéfique pour des patients ambulatoires récemment testés positifs au COVID-19 et à risque de développer des formes sévères de la maladie. Les patients à haut risque ont été définis selon les critères suivants :

- Âge  $\geq 50$  ans ;
- Indice de masse corporelle  $\geq 30\text{kg/m}^2$  ;
- Diabète, hypertension ;
- Insuffisance rénale chronique (DFGe $<60$  ml/min) ;

- Maladie cardiaque chronique, maladie hépatique chronique, maladie neurologique chronique ;
- Asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique, mucoviscidose ;
- Greffe d'organe solide, greffe de moelle osseuse ;
- Anémie, cancer.

La stratégie vise à améliorer les résultats à court terme chez les patients ambulatoires et à prévenir l'évolution clinique vers des formes plus graves, nécessitant une hospitalisation, ou le décès. Elle participe donc à la réduction des besoins d'hospitalisation (quantitatifs et qualitatifs et soulageant le système de santé) et pourrait réduire la contagiosité.

L'objectif est d'inclure 596 patients dans les centres participants dont 5 centres AP-HP : hôpital Saint-Louis, hôpital Bichat et 3 services de l'hôpital Henri-Mondor.

### **Objectifs**

Le critère d'évaluation principal est la proportion de patients hospitalisés ou décédés entre J0 (inclusion) et J21 pour aggravation du COVID-19. Le critère d'hospitalisation est évalué par un comité indépendant en aveugle afin de définir s'il est lié à la maladie ou non.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la sécurité et l'efficacité en termes de besoin d'hospitalisation, d'efficacité clinique, de survie globale, de transmission du COVID-19 et d'autres complications médicales.

### **Design**

Les patients sont screenés via un large réseau ciblant la population ambulatoire (médecins généralistes, centres de dépistage COVID, services des urgences...). Ils sont ensuite inclus dans un des 5 centres AP-HP et randomisés (1 :1) dans deux bras de traitement parallèles :

- Bras actif : mésylate de camostat ;
- Bras placebo : placebo de mésylate de camostat.

Les comprimés sont administrés par voie orale pendant 14 jours à la posologie de 600mg par jour (200mg toutes les 8 heures). Des visites de suivi avec consultation médicale sont réalisées à J7, J14, J21 et J90, durant lesquelles des prélèvements sont réalisés afin de surveiller la bonne tolérance du médicament et la réponse au traitement. Le design de l'étude prévoit une analyse intermédiaire des résultats après qu'un tiers des observations ait été réalisé.

#### *ii) Spécificités de l'étude*

Le mésylate de camostat n'a pas d'AMM en France ni en Europe et est uniquement commercialisé au Japon par la société pharmaceutique ONO sous le nom FOIPAN®. Ce médicament est géré « en pénurie » au Japon en raison des flux tendus depuis le début de la crise sanitaire. Ainsi, les importateurs pharmaceutiques ne peuvent pas acheter plus de 20 unités, ce qui n'aurait pas été suffisant pour l'étude. Cependant, la société ONO a accepté de faire don du médicament à l'AP-HP afin de réaliser l'étude : un contrat de don et un accord de qualité ont été établis entre la société, ONO, et le promoteur, AP-HP, avec toutefois des marges quantitatives réduites en raison de la pandémie. De plus, le promoteur AP-HP dispose d'un établissement pharmaceutique (EP-HP) ayant le statut d'importateur, le DEC, ainsi cette importation n'a pas posé problème.

Il faut souligner également qu'il existe un accord de reconnaissance mutuelle entre le Japon et l'Europe permettant une importation extra-communautaire facilitée sans recontrôle qualité à réception des produits et sans accès au dossier du médicament expérimental (IMPD) ou aux dossiers de lots. Par conséquent, les unités de mésylate de camostat peuvent être facilement importées avec un certificat de conformité du lot. Cependant, la personne qualifiée (QP) du DEC reste légalement responsable en France.

Une fois le médicament expérimental obtenu, le design idéal aurait été de fabriquer un vrai placebo afin de réaliser une étude en double aveugle. En effet, il n'existe pas encore de parcours de soins défini pour la COVID-19 et l'évolution de la maladie est le plus souvent favorable aux patients, un bras placebo est donc indispensable. De plus, l'absence de placebo est souvent reprochée dans les études COVID car cela diminue la robustesse de l'étude. En raison de la pandémie, les délais de fabrication d'un placebo identique au médicament expérimental furent prolongés, aussi une demande de don de placebo a été exprimée à la société ONO, qui en utilise pour ses propres essais cliniques, mais celle-ci n'a pas répondu favorablement. Cependant, l'EP-HP possède des placebos standards (préparation hospitalière) disponibles sans délais pour les besoins des services de psychiatrie, pouvant être utilisés pour cette étude, même s'ils n'ont pas été fabriqués spécifiquement pour être des placebos de mésylate de camostat. Ainsi, le placebo choisi (APHP, formule 515 comprimés blancs) n'est pas totalement similaire au médicament expérimental (représenté ci-dessous, figure 4) : il s'agit de comprimés blancs de géométrie différente et sans impression.



Figure 4. Comprimés de FOIPAN® (mésylate de camostat) sous blisters de 10 unités

Comme le médicament expérimental et le placebo sont visuellement différenciables, l'essai ne peut pas être considéré comme en double aveugle, cependant tout est mis en place afin qu'il en soit le plus proche possible. C'est pourquoi, le DEC a notamment procédé à la mise en insu des unités de traitements. Pour cela, deux approches ont été envisagées :

- Le masquage « simple » des blisters de comprimés placebo par un film aluminium neutre, néanmoins les formats de blisters sont différents et les comprimés sont directement visibles en transparence ;
- Ou le masquage des deux types de blisters (médicament actif et médicament placebo) dans un coffret permettant le même format entre les bras et une présentation unitaire scellée jusqu'à l'ouverture par le patient.

On constate qu'aucune de ces options ne permet de double aveugle mais la seconde s'en rapproche le plus, c'est pourquoi elle a été retenue (voir figures 5 et 6 ci-dessous).



Figure 5. Coffret du bras actif (mésylate de camostat) de l'étude CAMOVID



Figure 6. Coffret du bras placebo de l'étude CAMOVID

En tant qu'entité pharmaceutique, le DEC est en charge du conditionnement, de l'étiquetage, de la mise en insu et donc de la certification des unités thérapeutiques (médicament et placebo). Les produits expérimentaux sont reconditionnés dans des coffrets numérotés afin d'assurer l'insu des patients, sur la base des numéros de randomisation aléatoires fournis. Les coffrets contenant le placebo ou le mésylate de camostat sont identiques : chaque blister est masqué avec de l'aluminium, puis placé dans une carte-étui blanc fermé et scellé afin que seuls les comprimés soient visibles. Chaque boîte contient 90 comprimés (9 plaquettes thermoformées (blisters) de 10 comprimés). Les informations figurant sur l'étiquetage des blisters et des boîtes, en français, sont conformes à l'annexe 13 des BPF concernant les traitements expérimentaux (8). De plus, le retour des traitements s'effectue dans un sachet opaque fourni lors de la dispensation afin de mimer un double aveugle autant que possible.

Par ailleurs, une autre caractéristique de cette étude réside dans le parcours des patients car cet essai est le seul en promotion AP-HP à évaluer l'efficacité et la sécurité du mésylate de camostat pour le COVID-19 dans une population ambulatoire à haut risque. En effet, comme décrit dans le protocole de l'étude, il évalue une intervention de soins de ville en première ligne de la prise en charge médicale du COVID-19, plutôt qu'en milieu hospitalier, et nécessite donc un parcours adapté puisque les patients ne sont pas hospitalisés ou « malades » au sens strict du terme.

Les patients sont screenés à partir des consultations d'une cinquantaine de médecins généralistes, de 4 services d'urgence, de 2 centres hospitaliers de dépistage ambulatoire du COVID-19 et de consultations externes de médecine interne. En cas de test positif à la COVID-19, les patients éligibles et consentants sont inclus dès que possible dans l'un des 5 centres participants de l'AP-HP : Hôpital Saint-Louis, Hôpital Bichat et 3 services de l'Hôpital Henri-Mondor. Le DEC a ainsi pu faciliter la gestion des stocks de médicaments et des pertes potentielles en ne gérant que 5 centres pour 596 patients attendus.

Challengeant au niveau pharmaceutique, la mise en place de l'essai CAMOVID a fait appel à une importation extra-communautaire des actifs, une transformation du protocole car on ne pouvait pas fabriquer un vrai placebo dans un contexte de crise et une approche technique originale pour proposer un simple insu très proche du double insu. Le circuit du médicament ciblant des patients ambulatoires a également été mis en place de façon à faciliter les stocks de médicaments tout en permettant de pouvoir potentiellement recruter le nombre nécessaire de patients.

Malgré ce circuit pharmaceutique innovant, l'étude CAMOVID, qui a débuté en décembre 2020, a rapidement rencontré des difficultés de recrutement, notamment à cause du bras placebo. En effet, alors que l'absence d'un bras placebo comparatif a souvent été décriée, les patients semblent moins enclins à participer à un essai randomisé contrôlé par placebo, en particulier pour la COVID-19. Par ailleurs, les patients ambulatoires ne se considèrent pas comme « malades » et sont donc plus réticents à participer à une étude préventive sur les formes graves de COVID-19 alors que la maladie évolue généralement sans complication, même s'ils sont « à risque ». D'un autre côté, la campagne de vaccination nationale initiée début 2021 a contribué aux difficultés de recrutement de ces patients qui sont plus massivement vaccinés et donc plus protégés contre les formes sévères de la maladie (réduisant l'intérêt pour la question de l'étude). Ainsi, après plusieurs tentatives d'optimisation et de simplification des flux, le recrutement a été arrêté. Aucune des structures académiques ayant évalué le mésylate de camostat n'est arrivée au bout des inclusions. Une méta-analyse des résultats de différents essais ayant la même démarche de recherche est actuellement en cours, même si elle aura une puissance plus faible.



## *b) En hospitalisation : CORIMUNO-TOCI 1*

### *i) Présentation de l'étude*

Face à la multitude de molécules potentiellement intéressantes dans la prise en charge des patients COVID, le projet **CORIMUNO-19** présente une approche originale et très adaptée au système de recherche en période de crise. En effet, ce dernier consiste à établir une cohorte de patients permettant la réalisation simultanée d'essais contrôlés randomisés sur la base d'un protocole unique. Ainsi, une méthodologie robuste et adaptée au contexte sanitaire a été définie, de même que des critères d'inclusions et de non-inclusions standards. L'objectif est de tester l'intérêt de différents anticorps ou immunomodulateurs dans le traitement des infections sévères de la COVID-19, en hospitalisation (CORIMUNO-1) et en réanimation (CORIMUNO-2), mais les produits d'investigation ne sont pas détaillés dans le protocole. Ces derniers s'inscrivent tous dans le cadre d'une approche visant la réaction immunitaire anormale de la COVID-19 mais tous les essais sont construits de la même façon, c'est-à-dire en « add-on » et en ouvert par rapport au « best standard of care ». Ainsi, chaque produit étudié constitue une modification substantielle au protocole, qui doit être autorisée par les autorités compétentes, mais fait partie du même projet global.

C'est sur ce corps d'essais thérapeutiques que les autorisations ont été demandées : cette plateforme d'essais cliniques a obtenu l'autorisation de l'ANSM le 25 mars 2020 et l'avis favorable du CPP le 21 mars 2020. Elle est promue par l'AP-HP et a pour investigateur principal le Professeur Olivier Hermine, chef du service d'hématologie et immunologie de l'hôpital Necker. Ce projet est financé dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) national.

Puis, après l'obtention des autorisations réglementaires, de nombreux essais ont rapidement été décliné et géré comme des modifications substantielles au niveau de l'ANSM et du CPP, selon un fast-track encore accéléré par rapport au processus déjà mis en place (voir partie III. 1). Le comité scientifique de CORIMUNO-19 a ainsi défini les molécules à étudier sur la base à la fois de motifs scientifiques (pertinence) mais également de motifs pratiques de possibilité concrète de démarrage rapide des études (produit accessible, non en rupture de stock, facilement achetable ou fourni par un industriel par exemple). De plus, la gestion en modification substantielle permet de faire varier facilement les centres en fonction des sous-études, de façon à pouvoir ajuster le démarrage des essais en fonction des meilleures opportunités et à maintenir une capacité d'inclusion aussi forte que possible.

Ainsi, plusieurs essais cliniques ont rapidement vu le jour comme :

- Les essais **CORIMUNO-TOCI 1** (hospitalisation) et **CORIMUNO-TOCI 2** (réanimation) : évaluant l'efficacité et la tolérance du tocilizumab ;
- Les essais **CORIMUNO-SARI 1** (hospitalisation) et **CORIMUNO-SARI 2** (réanimation) : évaluant l'efficacité et la tolérance du sarilumab ;
- Les essais **CORIMUNO-ANA 1** (hospitalisation) et **CORIMUNO-ANA 2** (réanimation) : évaluant l'efficacité et la tolérance de l'anakinra ;
- L'essai **CORIMUNO-ECU** : évaluant l'efficacité et la tolérance de l'eculizumab (hospitalisation et réanimation) ;
- L'essai **CORIMUNO-BEVA** : évaluant l'efficacité et la tolérance du bevacizumab (hospitalisation) ;
- L'essai **CORIMUNO-VIRO** : évaluant l'efficacité et la tolérance du sarilumab (hospitalisation).

L'objectif in fine est de répondre à de multiples questions de recherches sur une même population (patients COVID) et dans un temps très court, afin notamment de définir les nouveaux standards de traitement pour les patients infectés par le SARS-CoV-2.

L'essai **CORIMUNO-TOCI**, faisant parti du protocole CORIMUNO-19, est un essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du tocilizumab chez les patients COVID hospitalisés et atteints d'une pneumonie modérée à sévère. Le tocilizumab a été fourni sans conditions par le laboratoire Roche, qui n'a été impliqué dans aucune étape de la conception ou de la réalisation de l'étude. L'étude a officiellement débuté le 27 mars 2020.

### **Justification scientifique**

L'infection par le SARS-CoV-2 peut entraîner un processus d'inflammation aiguë susceptible d'induire une défaillance respiratoire d'origine pulmonaire ou multiviscérale. Souvent appelé orage cytokinique, cet état correspond à une libération fulminante de cytokines (notamment les interleukines IL-6, 2, 7, 10 et 12), pouvant amener l'organisme humain à décompenser vers une défaillance multiorganique puis vers la mort. Une étude a d'ailleurs relevé que, chez 150 patients atteints de COVID-19, des taux très élevés d'hyper-ferritinémie et d'IL-6 constituaient des prédicteurs de morbidité, suggérant que la mortalité de la COVID-19 serait directement corrélée à cette hyper-inflammation d'origine immunologique (48).

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal anti-récepteur humain de l'IL-6 qui inhibe la transduction du signal cytokinique. Sa principale indication est la polyarthrite rhumatoïde, en association ou non avec le méthotrexate, bien qu'en 2017 la U.S. Food and Drug Administration (FDA) a approuvé le tocilizumab pour le traitement du syndrome de libération de cytokines (SLC), c'est-à-dire la réponse inflammatoire systémique causée par la libération massive de cytokines pro-inflammatoires en réponse à des stimuli iatrogènes ou infectieux. Ainsi, en inhibant l'activité de l'IL-6 relarguée massivement dans le corps lors d'une infection par la COVID-19, le tocilizumab pourrait éviter les défaillances, notamment respiratoires, et améliorer la survie globale des malades.

### **Population**

La population à l'étude concerne tous les patients présentant une infection confirmée par la COVID-19 et une pneumonie à coronavirus modérée ou sévère selon les critères définis par l'OMS. Les patients sont divisés en deux groupes :

- Groupe 1 : patients dont l'état de santé ne nécessite pas d'admission en soins intensifs (CORIMUNO-TOCI 1) ;
- Groupe 2 : patients dont l'état de santé nécessite une admission en soins intensifs (CORIMUNO-TOCI 2).

### **Objectifs**

Les objectifs d'évaluation principaux sont de diminuer la durée de la ventilation mécanique pour le groupe en soins intensifs (groupe 2), et de diminuer le taux de transfert vers les soins intensifs et de ventilation mécanique pour le groupe hors soins intensifs (groupe 1).

Les objectifs secondaires sont l'amélioration des paramètres cliniques et biologiques et la survie globale à 90 jours.

## Design

Les patients sont screenés dans les dix hôpitaux participants à l'étude (Bichat, Saint Louis-Lariboisière, HEGP, Cochin-Hotel Dieu, Necker, Pitié, Bicêtre, CHU Strasbourg, CHU Lille, Institut Gustave Roussy). Tous les patients répondant aux critères d'inclusion sont ensuite randomisés (1:1) avec stratification :

- Groupe 1 : patients ne nécessitant pas de soins intensifs.
  - Bras actif : Soins habituels + tocilizumab 8mg/kg à J1, puis, en cas d'absence de réponse (pas de diminution du besoin en oxygène) une seconde injection de tocilizumab à 400mg à J3.
  - Bras contrôle : Soins habituels uniquement.
- Groupe 2 : patients nécessitant des soins intensifs.
  - Bras actif : Soins habituels + tocilizumab 8mg/kg à J1, puis, en cas d'absence de réponse (pas de diminution du besoin en oxygène) une seconde injection de tocilizumab à 400mg à J3.
  - Bras contrôle : Soins habituels uniquement.

L'état de santé des patients (notamment l'oxygénation) est évalué quotidiennement pendant les deux premières semaines, puis de façon hebdomadaire. La durée du suivi des patients est de 90 jours.

Le nombre de patients à inclure est fixé à 120 dans chaque groupe (60 par bras) jusqu'à l'analyse intermédiaire, puis 240 (120 par bras) pour l'analyse finale des données de l'étude. En fonction des recommandations du Data and Safety Monitoring Board (DSMB), cette population peut encore augmenter de 120 patients (60 par bras). Les inclusions sont arrêtées lorsque les analyses statistiques concluent à la futilité ou à l'efficacité du traitement, ou par décision du DSMB.

### *ii) Spécificités de l'étude*

Le contexte global d'urgence sanitaire a permis d'établir et de signer un accord de partenariat avec le laboratoire Roche en un temps record : en effet, il s'est passé exactement 10 jours entre l'évocation de cet accord de partenariat et le moment où les produits sont arrivés à l'AGEPS, alors que cela prend d'ordinaire plusieurs semaines voire mois. De plus, face au contexte de crise avec des limitations de déplacements et des problématiques de transporteurs, cet accord a défini plusieurs circuits de distribution du médicament. Ainsi, le stock pour les centres AP-HP et Ile-De-France était à l'AGEPS et le laboratoire Roche a directement livré la région Grand-Est, dont Strasbourg qui était la première région sous le feu du COVID. Cet accord de partenariat ultra-rapide et arrangeant a permis la mise en place de l'étude et des circuits du médicament en un temps record.

De plus, pour pouvoir continuer sur cette lancée de mise en place rapide et gérer les stocks de la façon la plus simple possible, il a été décidé de n'utiliser qu'un seul dosage de tocilizumab à 400mg et donc de potentiellement « gâcher » des unités (dose poids dépendant). En effet, cela aurait été trop compliqué de gérer les stocks de plusieurs dosages et d'ajuster les préparations. De même, les modalités de préparations et d'administrations ont été simplifiées à l'extrême avec, selon les centres, des reconstitutions réalisées à la PUI, dans les centres d'investigations cliniques (CIC) ou directement dans les services, selon ce que les organisations locales en période de COVID permettaient.

Ainsi, grâce au fast-track et aux aménagements réalisés de la part des différents acteurs de la recherche, les inclusions ont démarré très rapidement. Le 27 avril 2020, l'analyse intermédiaire de l'essai CORIMUNO-TOCI 1 a été réalisée (49). Le critère de jugement primaire était la combinaison du besoin de ventilation (mécanique ou non invasive) ou du décès à J14. Les résultats ont montré que les patients traités au tocilizumab ont nécessité par la suite moins de recours à la ventilation mécanique et moins de passage en service de réanimation. Les investigateurs et le promoteur AP-HP se sont alors sentis obligés, d'un point de vue éthique, de communiquer ces informations, tout en indiquant :

- Que le suivi plus long de ces patients se poursuivait,
- La nécessité que les résultats soient évalués scientifiquement par les pairs dans une revue scientifique à comité de lecture,
- Et que ces résultats devraient être confirmés de manière indépendante par des essais supplémentaires (50).

Cependant, le contexte médiatique fut chaotique avec, par exemple, un article paru dans l'édition du 6 mai 2020 du Canard Enchaîné qui reproche une communication trop précoce des résultats et le changement du comité de surveillance indépendant. En effet, le 30 avril 2020, le comité de surveillance de l'essai (DSMB) a considéré qu'il n'avait pas assez de poids dans la conduite de l'étude et a remis sa démission. Un second comité a été nommé à la suite et a recommandé, dès sa première réunion, l'arrêt de toute communication concernant le résultat des études en attente de « peer review » (revue scientifique par les pairs) dans le cadre d'une soumission pour publication (51). En effet, au début de la crise sanitaire, le besoin d'avoir des réponses concernant la prise en charge des patients COVID était tel que des premiers résultats étaient souvent communiqués avant la publication des études. Les résultats définitifs de cet essai ont été publiés, après revue scientifique, le 20 octobre 2020 dans la revue JAMA Internal Medicine (52). Ils confirment les résultats préliminaires avec une diminution significative de patients ayant nécessité une ventilation, un transfert en réanimation ou morts à J14, cependant aucune différence de mortalité à J28 n'a été constatée entre les deux bras. Le tocilizumab limiterait ainsi l'aggravation et la nécessité de transfert en réanimation des patients atteints de pneumonie COVID-19 modérée à sévère.

Les résultats de cette étude sont néanmoins à nuancer, puisqu'une des caractéristiques de l'essai CORIMUNO-TOCI est de ne pas avoir de comparateur placebo (injection d'un placebo de tocilizumab) mais d'avoir un bras contrôle comprenant les soins standards habituels (standard of care). Cependant, il n'y a pas de traitement de référence officiel pour soigner les patients COVID présentant une pneumonie à coronavirus, aussi leur prise en charge en mars 2020 (début de l'étude) était très disparate en fonction de l'hôpital d'accueil. La nécessité de mettre en place très rapidement des essais cliniques pour répondre au besoin médical et la méconnaissance alors de la maladie n'ont pas permis d'établir un protocole de prise en charge de « soins courants » identiques entre les différents hôpitaux. De plus, pour les patients hospitalisés, le critère de jugement principal était susceptible d'être partiellement subjectif puisque la décision d'entrer en réanimation est une décision médicale. Les conclusions de l'étude ont ainsi été publiées dans un contexte où il est très difficile de faire des comparaisons entre les résultats des différentes équipes médicales car aucune ne peut attester avoir à la fois utilisé la même procédure de soins courants dans le bras de référence et avoir utilisé exactement de la même façon le tocilizumab dans le bras actif (au même moment, chez tous les patients dans le même état etc). C'est pourquoi, l'interprétation de ces résultats n'est pas unanime et doit être tempérée, comme le rappelle Stéphane Gaudry (professeur de médecine intensive-réanimation à l'hôpital Avicenne de Bobigny) le 22 octobre 2020 : « Tout d'abord, après analyse,

cette étude est loin d'emporter la conviction. Deuxièmement, et c'est très important, il y a d'autres études sur ce médicament publiées dans la même revue et d'autres qui seront publiées dans les semaines à venir, qui laissent supposer que ce médicament n'est pas efficace. Pour l'instant, on ne peut pas dire que le tocilizumab a une place dans l'arsenal thérapeutique » (53). Cela illustre bien la limite de l'interprétation des essais cliniques en fonction du design choisi mais aussi du contexte d'urgence sanitaire dans lequel ils évoluent et du besoin du corps médical d'avoir des réponses rapides mais sûres quant à la prise en charge des malades.

Néanmoins, suite à la revue scientifique des résultats de l'étude, les conclusions de l'essai CORIMUNO-TOCI-1 ont été publiées le 24 mai 2021 dans la revue JAMA Internal Medicine (52). Elles montrent une amélioration de la survie des patients atteints de pneumonie COVID-19 modérée à sévère par le tocilizumab, et particulièrement chez les patients très inflammatoires (un état hyperinflammatoire d'origine immunologique contribuant aux insuffisances respiratoires aiguës et aux décès). De plus, avec un recul de 28 jours, il a été démontré que la molécule a 95% de chances de diminuer le besoin de ventilation (mécanique ou non invasive) et le décès à J14, mais ne diminue pas la mortalité à J+8. Ainsi, sur la base des essais académiques menés mais également des essais complémentaires portés par Roche, le tocilizumab, sous le nom RocActemra® (Roche), a obtenu une AMM le 6 décembre 2021, pour les patients atteints de COVID-19 recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.

Parallèlement, en juin 2020, les résultats de l'essai britannique RECOVERY concluent que la dexaméthasone (corticoïde) permet de réduire la mortalité chez les patients hospitalisés pour COVID-19 nécessitant de l'oxygène ou une ventilation, mais pas chez les patients ne recevant pas d'assistance respiratoire (54). Il apparaît alors évident que la dexaméthasone pourrait devenir le « standard of care » puisqu'il s'agit alors du seul médicament testé de manière randomisée qui a montré une amélioration de la survie. En juillet 2020, est rapidement lancée la recherche **CORIMUNO-TOCIDEX**, un nouvel essai clinique au sein du projet CORIMUNO-19. Débuté en parallèle du processus de publication des résultats de CORIMUNO-TOCI et après que le tocilizumab déjà ait montré une certaine efficacité, l'essai CORIMUNO-TOCIDEX reprend la trame de ce dernier mais avec l'avantage de remplacer le terme « soins habituels » laissés à l'appréciation de chaque hôpital par un médicament standard et défini selon le protocole : la dexaméthasone. Ainsi les deux bras de traitement sont :

- **Bras actif** : dexaméthasone + tocilizumab.
- **Bras de référence** : dexaméthasone.

De plus, comme la dexaméthasone n'a montré son efficacité que dans le groupe de patients nécessitant une assistance ventilatoire, un nouveau critère d'inclusion a été défini : patients nécessitant  $\geq 3\text{L/min}$  d'oxygène.

Le protocole CORIMUNO-TOCIDEX tentait ainsi de préciser si les inhibiteurs du récepteur de l'IL-6 (comme le tocilizumab) devraient remplacer le traitement standard des patients, c'est-à-dire la corticothérapie avec la dexaméthasone, ou éventuellement s'y ajouter. Les résultats de cette étude ont été publiés le 24 mars 2022 dans la revue eClinical Medicine (Lancet) (55). Ils montrent que, chez les patients atteints de pneumonie COVID-19 modérée à sévère, l'association dexaméthasone + tocilizumab n'est pas significativement supérieure à la dexaméthasone seule pour la mortalité et/ou le recours à la ventilation mécanique à J14. En particulier, la différence de survie entre les deux bras n'est pas significative. L'étude démontre cependant un avantage significatif de la combinaison en

termes d'amélioration clinique, de durée d'hospitalisation et de dépendance à l'oxygène. Les effets observés sur les critères secondaires nécessitent donc d'être davantage étudiés afin de démontrer l'intérêt potentiel de cette association sur la récupération clinique et l'amélioration de la survie à trois mois.

Ainsi, face au besoin urgent de réponses des soignants et à l'émergence de la pandémie, la plateforme d'essais CORIMUNO-19 a permis de mettre en place des essais cliniques évolutifs en fonction des dernières découvertes scientifiques. L'AP-HP, les autorités compétentes et les industriels ont établis des dérogations et des accords pour l'évaluation, la mise en place et la conduite des essais cliniques dans ce contexte de crise sanitaire. En effet, l'ensemble de la chaîne des acteurs a travaillé dans l'urgence que ce soit pour la conception de l'essai, sa rédaction, la mise en place des circuits pharmaceutiques, l'obtention des autorisations réglementaires ou encore la mobilisation des équipes cliniques et de recherche sur les différents sites.

De plus, l'une des originalités de ce protocole réside dans ses modalités d'analyses (bayésiennes) permettant d'actualiser fréquemment les résultats en fonction des données recueillies. Cela permet de conclure au plus tôt à l'efficacité (ou l'inefficacité) d'un traitement sans attendre nécessairement l'inclusion du nombre prédéfini de patients dans l'essai. Ce design innovant permet également de définir rapidement un nouveau protocole afin de prendre en compte les nouvelles recommandations scientifiques (par exemple avec la mise en place de CORIMUNO-TOCIDEX qui remplace les soins habituels laissés libres d'appréciation par la dexaméthasone, suite aux dernières publications et recommandations).

### *c) En réanimation : NICOVID-REA*

#### *i) Présentation de l'étude*

L'essai NICOVID-REA est un essai multicentrique de phase 3, randomisé, en double insu, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité des patchs de nicotine dans l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients en réanimation. Il est promu par l'AP-HP et coordonné par le Pr Alain Combes, chef du service de médecine intensive-réanimation de la Pitié-Salpêtrière (Paris). Cet essai est financé dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) national et a obtenu l'avis favorable d'un CPP et l'autorisation de l'ANSM en octobre 2020. Il a officiellement débuté le 6 novembre 2020. Les inclusions se sont terminées le 20 juin 2021 et les résultats sont toujours en attente de publication.

#### **Justification scientifique**

Au cours des premiers mois de la pandémie, il a été constaté que les fumeurs actifs sont rares chez les patients ambulatoires ou hospitalisés. Ces données épidémiologiques semblent similaires chez les patients admis en service de réanimation. Cependant, le nombre de données manquantes concernant le tabagisme est très élevé et aucune comparaison avec la population générale n'a été effectuée. En France, dans le service de réanimation médicale de Mulhouse, la consommation tabagique des patients a été recueillie de manière prospective. Pendant un mois, 97 patients ont été admis dans le service : 3 patients (3,1%) étaient fumeurs actifs, 25 (25,8%) étaient des patients tabagiques sevrés et 69 (71,1%) ont déclaré ne jamais avoir fumé (56).

Plusieurs arguments suggèrent que cet effet protecteur serait lié à la nicotine via le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR). En effet, ce dernier est capable de moduler l'expression du récepteur ACE2 responsable de l'entrée de SARS-CoV-2 dans les cellules. Des données suggèrent que l'entrée du virus nécessite une co-fixation sur les récepteurs ACE2 et nAChR, qui pourrait ne pas survenir quand le récepteur nAChR est déjà liée à la nicotine, chez les fumeurs actifs par exemple (57). De plus, la modulation de nAChR par le virus serait responsable de nombreux signes cliniques observés dans la COVID-19, dont l'orage cytokinique décrit chez les malades réanimatoires hyperinflammatoires.

Sur la base de ces données épidémiologiques et des données expérimentales disponibles dans la littérature scientifique, l'hypothèse de cette étude est que la nicotine inhiberait la pénétration et la propagation du virus dans l'organisme, ainsi qu'atténuer la réponse hyperinflammatoire et l'orage cytokinique conduisant à l'insuffisance respiratoire aiguë et à la défaillance multi-organe éventuellement fatale.

#### **Population**

Selon l'hypothèse de l'étude, les patients hospitalisés en réanimation pour COVID-19, intubés et ventilés mécaniquement seraient les plus bénéficiaires d'un substitut nicotinique. En effet, en plus d'un taux de mortalité élevé chez ces patients, la durée de répllication et d'excrétion virale est également prolongée. En outre, la nicotine permettrait également de diminuer la sévérité du syndrome inflammatoire, du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et des atteintes rénales, neurologiques, hématologiques et cardiovasculaires responsables de la létalité associée au COVID-19.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Patient âgé de 18 ans ou plus affilié à un régime français de sécurité sociale ;
- Ayant une infection à SARS-CoV2 documentée ;
- Hospitalisé en réanimation, intubé et ventilé mécaniquement depuis moins de 48 heures ;
- Patient non-fumeur et non-vapoteur ou abstiné depuis au moins 12 mois ;
- Obtention d'un consentement écrit et éclairé d'un parent/proche/personne de confiance. En l'absence de parent/proche/personne de confiance, le patient pourra être inclus selon la procédure d'urgence par le médecin investigateur.

Les critères de non inclusion comprennent notamment tout autre traitement par substitut nicotinique et tout antécédent connu de dépendance à l'alcool ou à d'autres substances.

### Objectifs

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité sur la mortalité à J28 d'un traitement par patchs nicotiniques chez les patients hospitalisés en réanimation et intubés et ventilés mécaniquement pour COVID-19.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la mortalité à J60 ainsi que d'autres données relatives à l'efficacité, la qualité de vie et le type de soins nécessaires dans le service de réanimation.

### Design

Les patients sont screenés via plusieurs centres de réanimation en France, puis sont inclus dans l'étude avec le consentement d'un proche et randomisés dans l'un des deux bras de traitement à l'étude (1 :1) :

- Bras actif : Dispositif transdermique (patch) de nicotine NICOPATCHLIB® 7 mg/24h
  - 14 mg/j : 2 patchs de 7 mg avec pose simultanées dans la fosse sus épineuse ou sur le deltoïde par jour de J1 à 48h après l'extubation.
  - 1 mois après le début du traitement, si le patient est toujours intubé la décroissance sera entamée (durée maximale de traitement à 14 mg/24h fixée à 1 mois).
- Bras placebo : Patchs de placebo, avec le même schéma d'administration.

L'objectif est d'inclure 110 patients par bras (n = 220).

En plus du changement quotidien et à la même heure des patchs (nicotine/placebo), le suivi des patients comprend le recueil de la tolérance et des EI/EIG, et des prélèvements sanguin et nasopharyngé pour la quantification du virus SARS-CoV-2.

### ii) Spécificités de l'étude

La volonté absolue des porteurs du projet NICOVID-REA d'être en double insu, malgré l'impossibilité en intra-académique de gérer ce double-insu dans le contexte de crise sanitaire, a entraîné un partenariat obligatoire avec un laboratoire susceptible, dans des délais aussi courts que possible, de mettre à disposition des patchs de nicotine actif et placebo. C'est le laboratoire Pierre Fabre qui a accompagné l'AGEPS dans la mise en place de cette étude. Cependant, au départ, le pharmacien responsable de Pierre Fabre était opposé à cet accord de partenariat car il était bien conscient que les placebos allaient être imparfaits puisqu'il leur était impossible de ne pas utiliser des lots



commerciaux d'actifs, et qu'ainsi, malgré le reconditionnement, il y aurait des différences visibles entre les patchs actif et placebo. L'AGEPS a alors proposé de faire un listing totalement transparent de toutes les non conformités et de le présenter à l'ANSM en amont de l'autorisation de recherche, de façon à ce que le pharmacien responsable libère les lots dans un contexte validé. Cette approche singulière a ainsi permis de mettre en place l'étude en se rapprochant autant que possible d'un double-insu, tout en communiquant à l'avance les points critiques aux autorités compétentes.

De plus, beaucoup d'interrogations se sont posées sur les problématiques d'escalade de doses progressives de nicotine, impliquant de découper des patchs. Le laboratoire a par exemple dû confirmer le fait qu'un patch découpé conserve une cinétique d'administration adaptée. Ainsi, même avec la puissance d'un partenariat industriel qui a considéré cet essai comme prioritaire, l'étude n'a pas démarré en quelques jours comme cela a pu être le cas avec CORIMUNO-TOCI, mais en quelques mois.

D'un autre côté, au début de la pandémie et face à la demande d'information constante de la population, les médias ont massivement relayé l'hypothèse que la nicotine aurait un effet préventif sur l'entrée du SARS-CoV-2 dans l'organisme et ainsi que sur les formes sévères de la maladie. Cependant, il n'a pas forcément assez été mis l'accent sur le fait que cette déclaration reste une hypothèse parmi d'autres, qui doit être testée et évaluée via des recherches cliniques. Ainsi, de nombreuses personnes, fumeuses et non fumeuses, se sont rendues en pharmacie pour acheter de grandes quantités de substituts nicotiniques (patch, gommes, pastilles, comprimés à sucer) dans l'espoir de se protéger de la maladie. En plus de faire craindre des problèmes d'approvisionnement pour les patients en sevrage tabagique, cela présente des risques puisque l'exposition à la nicotine peut provoquer une tachycardie, des céphalées, vomissements, insomnies ou encore hallucinations visuelles si la posologie journalière n'est pas contrôlée (risque de surdosage). En conséquence, l'arrêt du 23 avril 2020 a renforcé l'encadrement de la délivrance des traitements nicotiniques de substitutions (TNS) et suspendu leur vente sur internet afin de « garantir leur disponibilité pour les personnes souhaitant arrêter de fumer et d'éviter le mésusage » (58). Jusqu'au 11 mai 2020, la dispensation des TNS fut limitée aux quantités nécessaires pour le traitement d'un mois et dans la seule indication du sevrage tabagique. Dans le point d'information du 24 avril 2020, l'ANSM rappelle les règles de bon usage des TNS qui sont notamment contre-indiqués chez les non-fumeurs.

Par ailleurs, les traitements sans recueil des données et sans standardisation ne permettent pas d'interpréter les résultats de ces administrations et de statuer sur l'efficacité de la nicotine. C'est pourquoi, le Comité de pilotage recherche COVID-19 AP-HP (voir partie III. 1) a défini les recherches sur la nicotine comme étant prioritaire. Au total, l'AP-HP a promu trois essais cliniques évaluant l'effet de la nicotine dans l'infection au SARS-CoV-2 :

- NICOVID PREV : en prévention auprès des soignants non-fumeurs (arrêt anticipé) ;
- NICOVID HOP : chez les patients hospitalisés (en cours d'inclusion) ;
- NICOVID REA : chez les patients en réanimation (étude terminée).

Ces études ont néanmoins connu des difficultés de recrutement, liées notamment aux considérations éthiques massivement relayées par les médias. En effet, si le risque de dépendance à la nicotine est considéré comme moins important que le bénéfice potentiel pour l'étude NICOVID-REA (patients en réanimation), il y a eu plus de discussions autour de NICOVID-PREV (étude préventive). C'est une des raisons pour lesquelles cette étude a été stoppée prématurément.

De plus, plusieurs organisations scientifiques ont contesté l'hypothèse d'une protection conférée par la nicotine, comme l'INSERM qui affirme par exemple que « la prévalence de fumeurs chez les personnes âgées tend à être inférieure à la prévalence de fumeurs dans la population générale, or la plupart des patients hospitalisés pour formes graves sont des personnes âgées », ou encore que « les premières études ne définissaient pas clairement ce qu'est un fumeur (critère de consommation) et au début de la pandémie on était loin de documenter ce critère pour tous les malades » ce qui pourrait expliquer la faible représentation des fumeurs en service de réanimation (59). Un certain nombre d'experts s'accordent ainsi à dire que le tabac serait au contraire un facteur de risque aggravant à la COVID-19 pour plusieurs raisons :

- La consommation de tabac altère le fonctionnement du système immunitaire et affaiblit les fonctions pulmonaires qui sont la cible principale du virus ;
- Les consommateurs réguliers de tabac ont un système cardiovasculaire plus fragile, qui est également une cible des formes graves de la maladie ;
- Les facteurs de risques établis de la sévérité de la maladie, tels que l'obésité, les maladies cardiovasculaires, les pathologies respiratoires chroniques ou le diabète, sont plus fréquents chez les fumeurs ;
- Le tabagisme chronique entraîne une augmentation de la sensibilité aux infections de la muqueuse pulmonaire.

Une méta-analyse confirme également ces données en concluant que le risque de progression de la COVID-19 chez les fumeurs ou les anciens fumeurs serait presque doublé par rapport aux patients qui n'ont jamais fumé. De plus, quand la maladie s'aggrave, les fumeurs développeraient davantage de complications pouvant conduire au décès (60).

Cependant, il est nécessaire de souligner que cette étude ne porte pas sur le tabagisme chronique et qu'il est totalement différent de fumer et d'administrer spécifiquement de la nicotine à un patient, pendant un temps donné et par un dispositif transdermique, en espérant une action antivirale de la nicotine.

Ainsi, malgré des considérations techniques particulières (actif et placebo non totalement similaires, découpage de patch, évaluation de la cinétique), l'AGEPS a su rebondir en proposant un listing des non conformités qui ne pouvaient pas être évitées dans le contexte. Cela a permis de mettre en place relativement vite cette étude, tout en étant totalement transparent face aux autorités compétentes. De plus, cet exemple montre une nouvelle fois la place des médias dans l'opinion publique en publiant des informations encore au stade de l'hypothèse, obligeant les autorités compétentes à imposer des restrictions d'accès pour éviter le mésusage de certaines molécules. Cela pose notamment la question de la désinformation, ou mauvaise information, des médias dans le cadre de la crise sanitaire et de l'urgence de répondre aux questions du corps médical.

En outre, la nécessité de tester les traitements potentiels dans le cadre d'essais cliniques règlementés et encadrés est de nouveau évidente et primordiale dans le développement de l'arsenal thérapeutique contre le SARS-CoV-2. Cela permet non seulement de s'assurer de la conformité des résultats obtenus mais également de contrôler les risques encourus par les patients exposés à des molécules hors de leurs utilisations encadrées par l'AMM.

#### 4) Réflexion globale

La soudaine émergence du SARS-CoV-2 durant l'hiver 2019-2020 a rapidement désespéré tous les pays. Sa progression exponentielle a plongé les populations dans une crise sanitaire inédite. En quelques semaines, les hôpitaux se sont remplis et il fallut prendre des mesures de protection. En effet, malgré l'annonce du confinement national, les taux d'occupation des hôpitaux ne cessèrent d'augmenter, amenant parfois à la saturation des services. Le caractère inconnu de la maladie ne permit pas de cibler rapidement une stratégie thérapeutique pour les patients COVID. Dans ce contexte où de nombreux patients mourraient quotidiennement et où les services de réanimation étaient débordés, les cliniciens étaient en recherche constante de réponses. Chaque essai clinique initié était un pas supplémentaire dans l'effort de recherche. Le sentiment d'urgence et le besoin médical grandissant étaient d'autant plus importants que les premières publications commencèrent à sortir.

Dans cette effervescence, l'AP-HP a été capable de gérer la totalité des facettes de l'instruction et de la mise en œuvre des essais cliniques, dans des conditions de robustesse et de sécurité tout à fait conformes aux référentiels, et dans des délais incroyablement réduits.

Cet effort de recherche a été possible grâce à la participation conjointe :

- Des **autorités de tutelle** : par un ensemble d'aménagement des procédures habituelles et la mise en place du fast-track qui a grandement facilité la mise en place des études, mais également par une proximité et des échanges directs (contact téléphonique, échange de mails, participation aux réunions de montage de projets etc) avec les tutelles qui sont d'ordinaire plus distantes ;
- Des **industriels partenaires** qui, pour nombre d'entre eux, ont été facilitateurs en accélérant notamment la revue des contrats et l'envoi des produits (de plusieurs semaines voire mois à quelques jours) ;
- Des **organisations** qui se sont adaptées selon des procédures dérogatoires. L'AGEPS a par exemple étiqueté à réception des spécialités pharmaceutiques, ou encore réalisé des essais en demandant aux pharmaciens d'utiliser les médicaments de leurs propres stocks ;
- Et enfin, des **acteurs de la recherche** avec une mobilisation active du personnel le jour, la nuit et le week-end, portés par un sentiment d'urgence absolue.

Si la profusion de projets montre le dynamisme de la recherche en France, il devint rapidement capital d'essayer de cadrer l'utilisation de certains produits. En effet, les premières publications concernant le mécanisme d'action du SARS-CoV-2 et la physiopathologie de la maladie entraînèrent des mésusages (voir III. 1) mais ont également été la base de nombreuses études, parfois redondantes comme le cas emblématique de l'hydroxychloroquine évaluée dans des dizaines d'essais cliniques. Il apparut nécessaire d'encadrer l'utilisation des produits et d'apporter potentiellement un début de réponse aux patients. Les tutelles sanitaires, gouvernementales et académiques ont été réactives avec la mise en place rapide de mesures exceptionnelles, d'accélération des processus et de financement des recherches prioritaires.

Cependant, la multitude d'essais instruits ou lancés simultanément a également insinué un sentiment de dispersion des efforts. En effet, afin d'anticiper la mise en place des essais cliniques, le DEC de l'AGEPS, entre autres, a commencé à travailler sur les différentes recherches COVID

proposées par les investigateurs avant la confirmation même de leur financement. Certains de ces projets ont par la suite été abandonnés, ajoutant par conséquent une charge de travail in fine non nécessaire. Aujourd'hui, plusieurs leaders d'opinions pensent ainsi que la France a lancé beaucoup trop d'essais cliniques, paralysant notamment les recherches au stade d'instruction (avant leur soumission et mise en place) ou causant des difficultés d'inclusions (pas assez de patients inclus dans les études car trop d'études similaires menées parallèlement). A contrario, le Royaume-Uni a décidé d'un seul essai national de type cohorte (RECOVERY : randomised evaluation of COVID-19 therapy), testant plusieurs médicaments, et mis en place dans tous les hôpitaux du pays (61). Les investigateurs ont ainsi pu inclure plus de 47 000 patients depuis mars 2020 et évaluer de nombreuses stratégies médicamenteuses (azithromycine, dexaméthasone, hydroxychloroquine, tocilizumab etc). En France, un tel dispositif serait difficile à mettre en place car tous les investigateurs et promoteurs peuvent proposer des études sur les molécules et pour les indications qu'ils souhaitent évaluer, même s'il existe déjà des essais similaires en cours. Cependant, le promoteur doit pouvoir justifier de la faisabilité de l'étude, notamment de sa capacité à recruter le nombre de patients nécessaires. Les collaborations internationales sont ainsi encouragées chaque fois que possible afin d'augmenter les inclusions dans les essais dans un temps bref permettant de répondre aux questions soulevées par les études.

De nombreux essais cliniques ont ainsi été lancés mais pour chacun d'entre eux, sauf exception, les rythmes d'inclusion n'ont pas été à la hauteur des espérances initiales. En effet, comme on peut le voir à travers l'essai CAMOVID (voir partie III. 3), l'engouement initial a laissé place à une saturation et une lassitude des équipes investigatrices par rapport à la multitude d'essais COVID. De plus, il y eut de fortes réticences au sein de la population, largement relayées par les médias, vis-à-vis de l'inclusion dans des projets de recherche avec des bras placebos et dans un contexte aussi critique. Un des exemples marquants de cette méfiance du public fut la mise en place de l'étude AIRVM COVID (« Almitrine intraveineux pour réduire le recours à la ventilation mécanique invasive chez les patients atteints de pneumonie hypoxémiante COVID-19 ») en Guyane, fin 2020. En effet, alors que ce territoire d'Outre-mer était au pic de la vague COVID, il y eut plusieurs manifestations de personnes qui ont eu le sentiment que la population guyanaise servait de « cobaye » pour les recherches cliniques de métropole.

Ainsi, les inclusions de patients ont globalement été compliquées par le nombre croissant d'études en cours, la surcharge et la lassitude des équipes investigatrices, et la réticence de la population.

Par ailleurs, l'effort de recherche des industriels a permis l'élaboration ultra rapide de vaccins contre le SARS-CoV-2, apportant un espoir de sortie de crise mais également un essoufflement des recherches. En effet, au-delà des thérapies curatives, un traitement préventif permettait d'envisager une protection globale de la population et in fine la fin de la pandémie. Couplée à l'épuisement des équipes soignantes, l'émergence de la vaccination a ainsi entraîné une diminution de l'intérêt pour les essais cliniques, notamment les études de repositionnement de médicaments dans la COVID-19.

Cependant, les défaillances dans la gestion de la crise sanitaire sont à nuancer par le contexte grave, inédit et imprévisible qui a paralysé le monde pendant plusieurs mois. En effet, malgré les nombreuses incertitudes, le sentiment d'urgence absolue entraîna les autorités sanitaires, ainsi que tous les acteurs de la recherche, à s'adapter aux problématiques rencontrées et à développer conjointement les recherches. Les coopérations internationales se sont également multipliées, comme la mise en place dès fin avril 2020 de « l'Accélérateur ACT (Access to COVID-19 tools) » par

l'OMS, le Président de la République française, le Président de la Commission européenne, et la Fondation Bill et Melinda Gates (62). Son objectif est d'accélérer la mise au point et la production de tests de dépistage, de traitements et de vaccins concernant la COVID-19 et à assurer un accès équitable à ceux-ci.

Finalement, plusieurs leçons peuvent être apprises de la crise sanitaire COVID-19. L'éditorial du Pr Lechat, publié le 4 décembre 2021 dans la revue médicale Elsevier, dresse un bilan des axes d'amélioration mais aussi des accomplissements durant cette période (63). Plusieurs points peuvent ainsi être soulignés comme : la nécessité d'une rigueur méthodologique d'évaluation de la balance bénéfices/risques de l'utilisation d'un médicament face à toute urgence sanitaire, la nécessité de bien accorder la physiopathologie d'une maladie et le mécanisme d'action des médicaments, ou encore la nécessité de définir une conduite des recherches cliniques coordonnée et pilotée au plan national dans une situation de crise sanitaire. Les aspects plus positifs nécessitent également d'être reconnus comme : le développement ultra rapide des vaccins anti-COVID et leur pharmacovigilance renforcée, le déploiement massif de la vaccination dans la population, mais aussi la complémentarité des rôles des agences sanitaires européennes et nationales dont la collaboration doit continuer à être encouragée.

## CONCLUSION

Dès l'émergence du SARS-CoV-2 et le recensement des premiers cas COVID, les autorités ont pris des mesures afin de protéger la population, mais aussi d'encourager les recherches. En effet, le besoin médical inédit a conduit à la mise en place d'essais cliniques de façon ultra rapide, notamment par une mobilisation massive de tous les acteurs de la recherche et une accélération conjointe des processus de revue des autorités compétentes. Les recherches académiques portèrent quasi exclusivement sur le repositionnement de molécules existantes dans l'indication COVID, alors que les industriels se tournèrent vers le développement de médicaments spécifiques à la maladie. En parallèle, les conclusions des premières publications apportèrent des ébauches de réponses mais également de nombreuses hypothèses qui amenèrent certains médecins en quête de solutions à prescrire des molécules hors de leurs cadres AMM. Cela a notamment conduit la direction générale de l'AP-HP à publier un communiqué de presse rappelant l'importance des essais cliniques avec l'encadrement des prescriptions par des critères d'inclusion/non inclusion, et dans le cadre d'un recueil des données systématique permettant de répondre au besoin médical. L'émergence rapide de la vaccination et la lassitude des cliniciens ont cependant freiné l'intérêt pour les recherches. Ainsi, dans un foisonnement d'informations scientifiques contradictoires, l'ensemble des professionnels de santé a dû adapter sa pratique en fonction des nouveaux consensus, fréquemment modifiés au fil des nouvelles publications, et parfois controversés.

Malgré des défaillances dans la gestion de la crise sanitaire, plusieurs points positifs ont également été relevés. En effet, face à l'urgence médicale, les agences sanitaires ont été très réactives dans la mise en place de dérogations pour la gestion des essais cliniques. De nombreux essais cliniques ont été lancés dans des temps records, grâce à une mobilisation collective. Les actions de coopération ont ainsi permis d'évaluer de multiples traitements, dont certains ont aujourd'hui une AMM pour la COVID-19. En parallèle, le développement ultra rapide de vaccins efficaces, soutenu par les institutions, a laissé entrevoir une solution aux contaminations massives et a permis de soulager les professionnels de santé. Ainsi, les démarches à visée préventive sont rapidement devenues caduques, de manière totalement imprévisible par le corps médical puisqu'on n'avait encore jamais développé de nouveaux vaccins aussi rapidement. Les médicaments ciblant le SARS-CoV-2 se sont alors concentrés sur certaines populations particulièrement à risque et réagissant mal à la vaccination, comme les personnes âgées à risque ou immunodéprimées. La plupart de ces médicaments sont des anticorps monoclonaux, qui se sont eux-mêmes heurtés à l'existence des variants.

La crise sanitaire COVID-19 servira sans nul doute d'exemple pour la mise en place de futurs plans de gestion de crise. En effet, les bilans de cette période continuent d'être dévoilés dans de nombreuses revues systématiques et méta-analyses d'essais cliniques publiés. En outre, la pandémie COVID-19 n'a toujours pas été déclarée finie par l'OMS, il apparaît donc plus que jamais nécessaire de retenir les enseignements des premières vagues, afin d'améliorer les pratiques au fil de son évolution.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Meinert CL, Tonascia S. Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis [Internet]. Oxford University Press; 1986 [cité 11 juill 2021]. 502 p. Disponible sur: [https://books.google.fr/books?id=i1oAxuE29MUC&pg=PA3&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.fr/books?id=i1oAxuE29MUC&pg=PA3&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
2. Rosenfeld L. Vitamine—vitamin. The early years of discovery. Clinical Chemistry. 1 avr 1997;43(4):680-5.
3. Bernard C. Introduction À L'étude De La Médecine Expérimentale. :316.
4. Institut Pasteur. Troisième époque : 1877 - 1887 [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire/troisieme-epoque-1877-1887>
5. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 13 janv 1996;312(7023):71-2.
6. Chippaux JP. Pratique des essais cliniques en Afrique. IRD Éditions; 2017. 324 p.
7. Jatteau A. Chapitre 1. Des origines pluridisciplinaires. In: Faire preuve par le chiffre ? : Le cas des expérimentations aléatoires en économie [Internet]. Vincennes: Institut de la gestion publique et du développement économique; 2021 [cité 15 juill 2021]. p. 37-131. (Gestion publique). Disponible sur: <http://books.openedition.org/igpde/12272>
8. WMA - The World Medical Association-A propos de l'AMM [Internet]. [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/qui-nous-sommes/a-propos-de-lamm/>
9. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
10. Raymond JF de. Les Enjeux des droits de l'homme. FeniXX; 1987. 615 p.
11. Demarez JP. Contribution à l'histoire des bonnes pratiques cliniques dans les essais de médicaments : l'initiative française – Contribution to the story of good clinical practices in the clinical trials: the french initiative. 2008;22:9.
12. Christian CAHUT Muriel DAHAN Philippe COSTE. Evolution des comités de protection des personnes (CPP) évaluant les projets de recherches impliquant la personne humaine, après la loi « Jardé » du 5 mars 2012. IGAS, RAPPORT N°2013-103R. janv 2014;236.
13. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
14. Marie-Georges Fayn. Janvier 2016 : Un grave accident clinique questionne les protocoles de recherche biomédicale [Internet]. L'actu des CHU. 2016 [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.reseau-chu.org/article/janvier-2016-un-grave-accident-clinique-questionne-les-protocoles-de-recherche-biomedicale/>
15. Vanseymortier M, Thery J, Penel N. Évolution du cadre réglementaire de la recherche clinique. Bulletin du Cancer. 1 avr 2019;106(4):389-94.
16. DGS\_Céline.M, DGS\_Céline.M. Evolutions européennes en matière d'évaluations de certains projets de recherches sur l'homme [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/evolutions-europeennes-en-matiere-d-evaluations-de-certains-projets-de>
17. Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Cons... - EUR-Lex [Internet]. [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/LSU/?uri=CELEX%3A32014R0536>

18. Sénat. Proposition de loi relative à l'expertise des comités de protection des personnes [Internet]. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: [http://www.senat.fr/rap/117-724/117-724\\_mono.html](http://www.senat.fr/rap/117-724/117-724_mono.html)
19. Service Public d'Information en Santé. Les intervenants dans un essai clinique. Une multiplicité d'acteurs au service de la recherche [Internet]. Santé.fr. 2020 [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/les-intervenants-dans-un-essai-clinique-une-multiplicite-dacteurs-au-service-de-la-recherche>
20. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
21. Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS des produits pharmaceutiques: Grands principes [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/bonnes-pratiques-de-fabrication-pour-les-substances-actives-pharmaceutiques>
22. Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus) [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
23. COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [Internet]. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
24. Info Coronavirus COVID-19 - Les actions du Gouvernement [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/les-actions-du-gouvernement>
25. Santé Publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 10 mars 2020 [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-10-mars-2020>
26. Les États face au coronavirus – L'archétype italien [Internet]. Institut Montaigne. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.institutmontaigne.org/blog/les-etats-face-au-coronavirus-larchetype-italien>
27. Statistiques sur la pandémie de Coronavirus COVID-19, rapportées au nombre d'habitants par pays [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: [https://lafibre.info/images/doc/202004\\_statistiques\\_covid-19\\_9avril2020.pdf](https://lafibre.info/images/doc/202004_statistiques_covid-19_9avril2020.pdf)
28. Gueant V. Statistiques sur la pandémie de Coronavirus COVID-19, rapportées au nombre d'habitants par pays - 16 mai 2020. 2020;6.
29. European Medicines Agency. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic. 2022.
30. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials\\_covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf)
31. Commission Nationale Informatique et Liberté. Recommandations provisoires - Contrôle qualité à distance des essais cliniques pendant la crise sanitaire liée à la COVID-19. Avril 2021. 2021;7.
32. COVID 19 - Essais cliniques en cours - FAQ Publication initiale le 20 mars 2020.
33. Vos démarches - ANSM [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel>
34. Dossier thématique - COVID-19 - Essais cliniques en cours - ANSM [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-essais-cliniques-en-cours>
35. COVID-19 - Essais cliniques en cours - Quel est le circuit préconisé en cas de délivrance à domicile ? - ANSM [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/covid-19-essais-cliniques-en-cours-quel-est-le-circuit-preconise-en-cas-de-delivrance-a-domicile>
36. Covid-19: prudence de Dominique Martin sur l'interprétation des alertes de



- pharmacovigilance [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=350167>
37. Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement et travail. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail portant sur une demande d'avis relatif à une proposition d'arrêté portant inscription sur les listes des substances vénéneuses. 12 nov 2019;5.
  38. Décret n° 2020-314 du 25 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000041755775/>
  39. Le Pr Raoult remercie Véran après le décret encadrant la prescription de la chloroquine [Internet]. L'Express.fr. 2020 [cité 3 août 2021]. Disponible sur: [https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/le-pr-raoult-remercie-veran-apres-le-decret-qui-autorise-la-prescription-de-la-chloroquine\\_2122061.html](https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/le-pr-raoult-remercie-veran-apres-le-decret-qui-autorise-la-prescription-de-la-chloroquine_2122061.html)
  40. Ministère de Solidarités et de la Santé. Communiqué de presse - HYDROXYCHLOROQUINE [Internet]. 2020 [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/communiquede-presse-hydroxychloroquine-27-mai-2020>
  41. A. Pradelle; J. C. Lega; M. Cucherat. Deaths induced by compassionatedhydroxychloroquine administration during firstCOVID-19 wave: An estimate. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2022;36(S1):70-91.
  42. Position de l'APHP sur l'emploi de nouvelles options thérapeutiques dans le Covid-19 [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/contenu/position-de-laphp-sur-lemploi-de-nouvelles-options-therapeutiques-dans-le-covid-19>
  43. L'AP-HP créé un comité de pilotage « Recherche Covid-19 AP-HP » [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/contenu/lap-hp-cree-un-comite-de-pilotage-recherche-covid-19-ap-hp>
  44. DICOM\_Ester.D, DICOM\_Ester.D. 15 études cliniques sur la Covid-19 labellisées « priorité nationale de recherche » par le comité ad hoc de pilotage nationale des essais thérapeutiques et autres recherches (CAPNET) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/15-etudes-cliniques-sur-la-covid-19-labellisees-priorite-nationale-de-recherche>
  45. Refonder l'écosystème français et européen de l'innovation en santé [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r20-708/r20-7083.html>
  46. DGS\_Céline.M, DGS\_Céline.M. Le label « priorité nationale de recherche » et les démarches pour le demander [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/professionnels-de-sante/recherche-sur-la-covid-19/article/le-label-priorite-nationale-de-recherche-et-les-demarches-pour-le-demander>
  47. DGS\_Céline.M, DGS\_Céline.M. Etudes cliniques labellisées « priorité nationale de recherche » sur la COVID-19 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/professionnels-de-sante/recherche-sur-la-covid-19/etudes-cliniques-labellisees-priorite-nationale-de-recherche-sur-la-COVID-19>
  48. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 28 mars 2020;395(10229):1033-4.
  49. Le tocilizumab améliore significativement le pronostic des patients avec pneumonie COVID moyenne ou sévère [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/contenu/le->

tocilizumab-ameliore-significativement-le-pronostic-des-patients-avec-pneumonie-covid

50. Programme d'essais thérapeutiques CORIMUNO -19 : nomination d'un nouveau comité de surveillance (DSMB) [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/contenu/programme-dessais-therapeutiques-corimuno-19-nomination-dun-nouveau-comite-de-surveillance>
51. Rapport préliminaire d'inspection - ANSM - 22 juin 2020 [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0ac02a4343eff03986f9a45661c2e0ff.pdf](https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0ac02a4343eff03986f9a45661c2e0ff.pdf)
52. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 1 janv 2021;181(1):32-40.
53. Covid-19: espoir déçu pour le Tocilizumab [Internet]. RFI. 2020 [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.rfi.fr/fr/science/20201022-covid-19-espoir-d%C3%A9%C3%A7u-tocilizumab>
54. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. mai 2021;397(10285):1637-45.
55. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Djossou F, Nguyen Y, Arlet JB, et al. Tocilizumab plus dexaméthasone versus dexaméthasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *eClinicalMedicine*. avr 2022;46:101362.
56. Qing Ye. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 [Internet]. 2020 [cité 17 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194613/>
57. Markus Hoffmann. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor [Internet]. 2020 [cité 17 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/>
58. Arrêté du 23 avril 2020 complétant l'arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000041817219/>
59. Gillet Emilie. Le tabac et la Covid-19 : on fait le point [Internet]. Apivia prévention. 2020 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.apivia-prevention.fr/covid-19/le-tabac-et-la-covid-19-on-fait-le-point/>
60. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine & Tobacco Research*. 24 août 2020;22(9):1653-6.
61. RECOVERY Trial : Randomised evaluation of COVID-19 therapy [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.recoverytrial.net/>
62. Nations U. ACT Together to End COVID-19 [Internet]. United Nations. United Nations; [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.un.org/en/coronavirus/act-accelerator>
63. Philippe Lechat. Lessons from the COVID-19 pandemic | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2021 [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S004059572100250X?token=B4B04116F7AFBCDEF5E2B724F01AFA13C064E8CAAF2E1C204D529F00A1F57183CEB148EB16E5A53236A8B667E119E2B3&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220605204125>

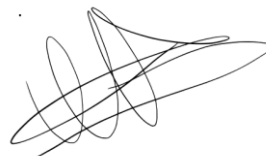
## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Claire Liné

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*).

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21302609

N° Thèse : 87

Nom et Prénom : LINÉ Claire

Sujet : Organisation et gestion pharmaceutique des essais cliniques en situation de crise sanitaire : exemple des recherches promues par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris dans le cadre de la crise sanitaire COVID-19

Tours, le : .....09/12/2022.....

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Isabelle Dimier-Poisson

*Annick TIBI*

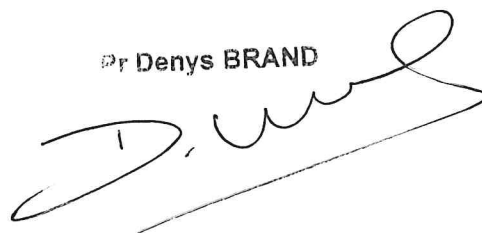


**Vu et Transmis :**

**Le Doyen**

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

**Pr Denys BRAND**



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : LINÉ Claire	N° 87
<p align="center"><u>TITRE DE LA THÈSE</u></p> <p>Organisation et gestion pharmaceutique des essais cliniques en situation de crise sanitaire : exemple des recherches promues par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris dans le cadre de la crise sanitaire COVID-19</p>	
<p align="center"><u>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</u></p> <p>L'émergence du SARS-CoV-2 est à l'origine d'une pandémie déclarée en 2020 ayant entraîné une crise sanitaire inédite. En quelques semaines, la forte contagiosité et mortalité du virus ont déstabilisé le monde médical. Les professionnels de santé et les tutelles ont ainsi dû rapidement s'adapter face à l'évolution imprévisible de la pandémie. Le besoin médical conduisit notamment à la mise en place d'essais cliniques de façon ultra rapide, grâce à une mobilisation massive de tous les acteurs de la recherche et une accélération conjointe des processus de revue des autorités compétentes.</p> <p>Le but de cette thèse est de présenter les adaptations mises en place par les tutelles sanitaires et les différents acteurs de la recherche clinique, dans le cadre des recherches promues par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, durant la crise sanitaire COVID-19. Au travers de différents exemples, ce travail détaille plusieurs adaptations inédites dans l'organisation et la gestion pharmaceutique des essais cliniques en situation de crise sanitaire.</p>	
<p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p>SARS-CoV-2, COVID-19, essais cliniques, organisation pharmaceutique, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, recherche clinique, pandémie, crise sanitaire, Agence Générale des Équipements et Produits de Santé</p>	
<p align="center"><u>JURY</u></p> <p><u>PRÉSIDENTE</u> : Pr Isabelle DIMIER-POISSON : Professeur des Universités, Responsable de l'Équipe BIOMAP (UMR INRAE-Université 1282), Faculté de Pharmacie Philippe Maupas, Université de Tours.</p> <p><u>MEMBRES</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr Annick TIBI : Pharmacien, Directrice du Département Essais Cliniques de l'AGEPS (AP-HP), Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie Paris Descartes, Université Paris Cité.</li> <li>• Dr Stéphanie GERMON : Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie Philippe Maupas, Université de Tours.</li> <li>• Dr Marwan STAITIÉ : Pharmacien, Responsable de la Pharmacie, des Affaires Règlementaires et de la Pharmacovigilance à Biotrial, Rennes.</li> </ul>	
<p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 18 novembre 2022, Faculté de Pharmacie Philippe Maupas, Université de Tours</p>	