

UNICANCER



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole



Inserm

La science pour la santé
From science to health



Evaluations éthiques des essais cliniques en France : les leçons de la pandémie 2020

Bettina Couderc

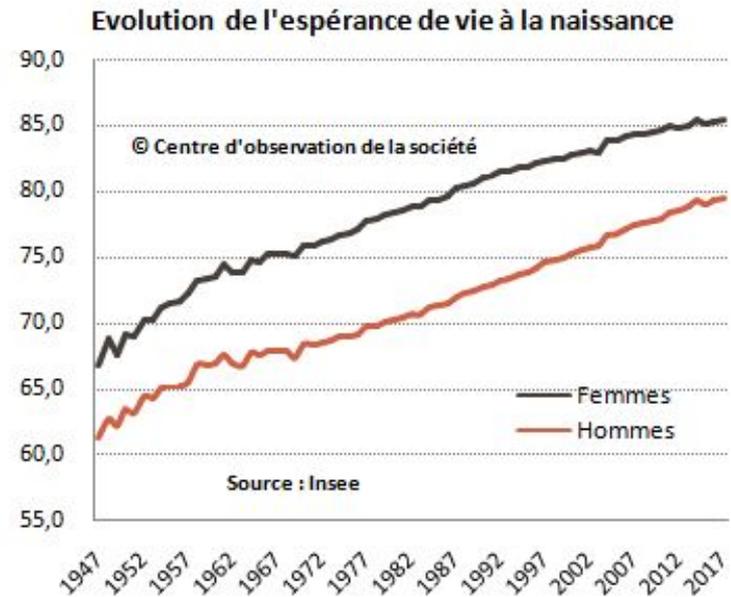
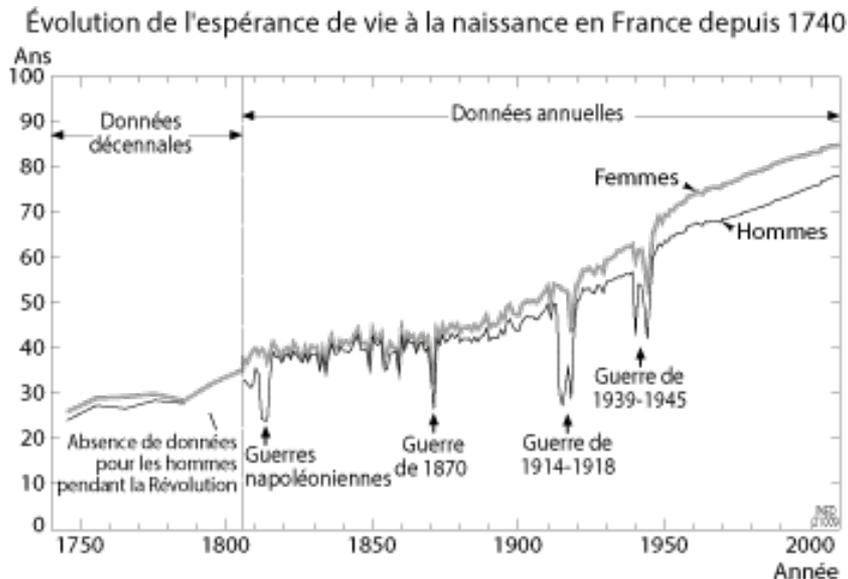
IUCT-O : Département soins de supports

INSERM UMR 1027 équipe BIOETHIC

Présidente du CPPSOOM2

I. Qu'est ce que la recherche biomédicale

=> Toute recherche organisée ou pratiquée chez l'être humain ... en vue du développement des connaissances biologiques et médicales



« L'objectif de la recherche est le soin, mais la finalité de la recherche, c'est la connaissance. »

Jean Bernard

Différents types de recherche

Catégorie 1 : Recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne humaine non justifiée par sa prise en charge habituelle
(médicament, dispositif médical, ...)

- Recherches biomédicales, portant sur le médicament ou non
- Recherches en soins courants
- Constitutions de collections d'échantillons biologiques quelle que soit la nature de l'échantillon

Catégorie 2 : Recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales ((+/- médicament mais dans les conditions usuelles, +/- actes peu invasifs)

- 2° article L.1121-1 (niveau 2)
- Comprend aussi les entretiens, questionnaires dont les résultats peuvent conduire à la modification de la prise en charge habituelle du participant

Catégorie 3 : Recherches non interventionnelles : recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance

Sont considérées comme non interventionnelles, non encadrées par la loi de santé publique, les recherches observationnelles

- Portent sur des données contenues dans les dossiers des patients et recueillies systématiquement lors de leur prise en charge à visée diagnostique et/ou thérapeutique
- En cas de constitution de fichier avec données personnelles, elles doivent être déclarées à la CNIL et avoir l'avis du CCTIRS

3° article L.1121-1 (niveau 3) : -> **information + non-opposition**

Etudes rétrospectives sans accès à des prélèvements : CNIL

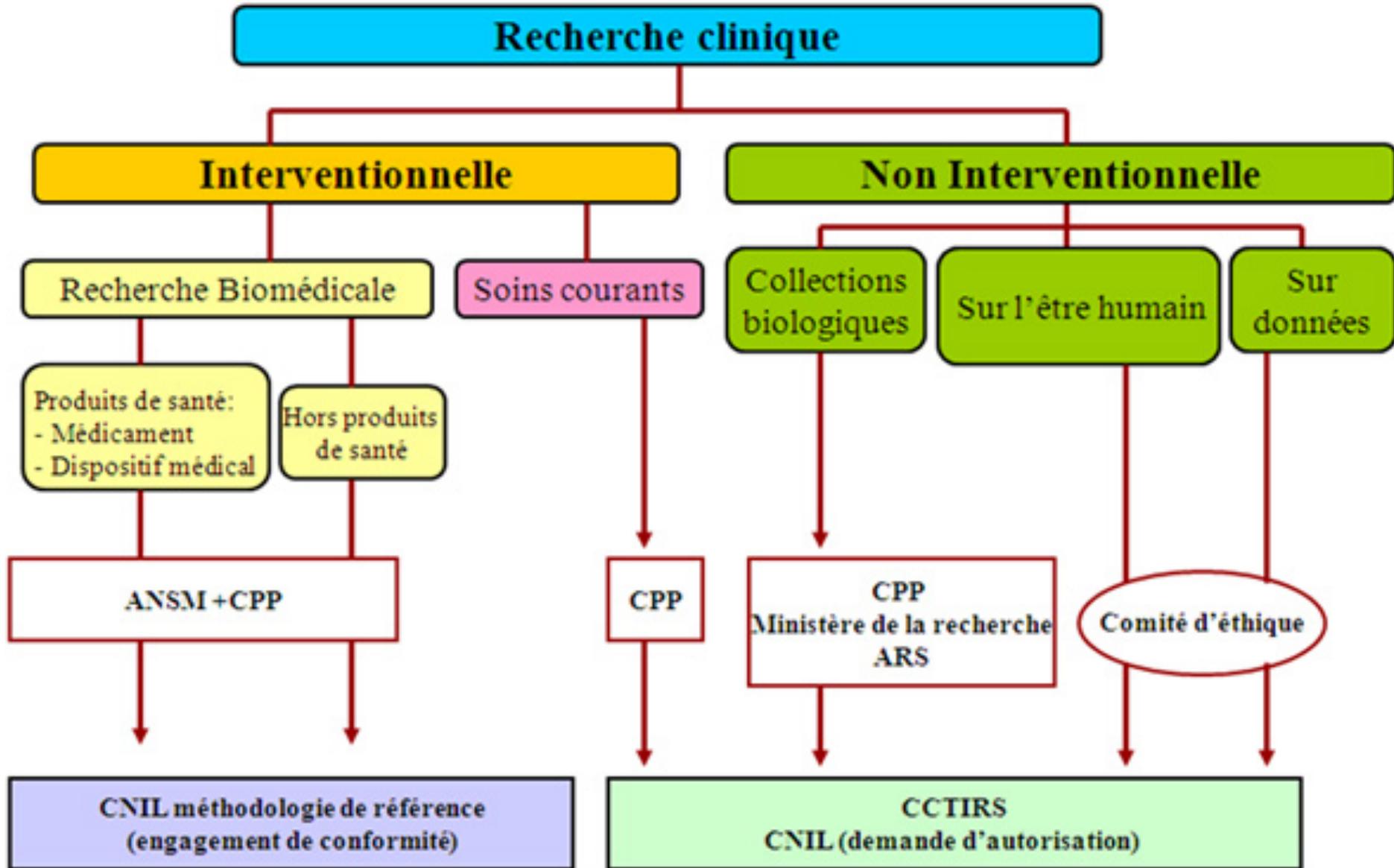
Autre catégorie : Recherches non interventionnelles : recherches observationnelle, rétrospective sur dossier ou prospective (enquête)

Ex. enquête sociologique sur les conditions de vie pendant le Covid, sur comment les personnes ont vécu le confinement, comment ils ont ressenti les mesures de distanciation sociale ...

Passage du dossier devant un comité d'éthique

- soit hospitalier
- soit universitaire (CER)

Et si ma recherche n'entre dans aucune de ces catégories ?



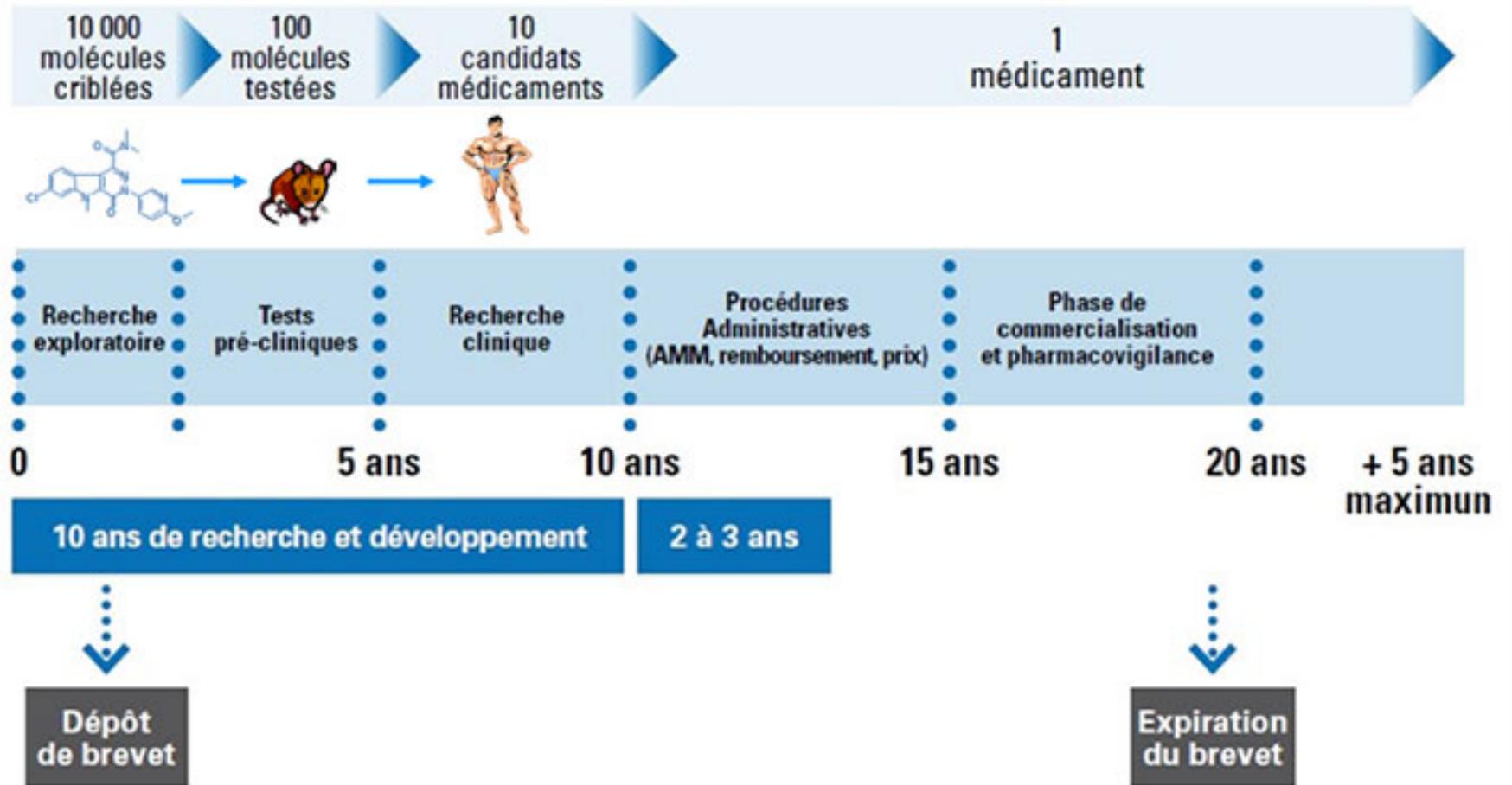


Figure 1 : Les différentes étapes de la vie d'un médicament de la recherche à la commercialisation

PROMOTEUR

Est la personne physique, société ou institution qui propose de mettre en oeuvre un essai clinique et qui assure son financement. Il est responsable devant les autorités compétentes du bon déroulement de l'essai et de la sécurité des personnes préchant à la recherche.

ANSM donne son autorisation pour démarrer l'essai

Le CPP donne un avis favorable

DÉBUT DE L'ESSAI PHASE I

PHASE I :
Déterminer la dose maximale recommandée

20 à 80 personnes

RÉSULTATS



PHASE II :
Utiliser la dose la plus adaptée et tester l'efficacité

Jusqu'à 100 personnes

RÉSULTATS



PHASE III :
Essais comparatifs entre deux groupes de patients, pour évaluer l'efficacité d'un médicament

100 à plusieurs 1000 personnes

RÉSULTATS



Nouvelle stratégie de traitement

ou
Obtention AMM

La recherche clinique c'est aussi ...

Evaluation des pratiques : Faut il faire respirer 4 ou 8 odeurs à des personnes ayant perdu l'odorat suite à la COVID 19 pour leur rééducation olfactive ?

Evaluation de l'apport de la télémédecine en temps de pandémie pour le suivi de patients en soins palliatifs ?

Quels tests sont les plus fiables pour la détection des anticorps anti SARS Cov2 ?

Quelle imagerie est la plus fiable pour la détection d'atteintes pulmonaires et est ce prédictif de la réponse aux traitements ?

Quelle est la proportion de soignants qui va faire une séroconversion pendant la pandémie ?

La recherche clinique c'est aussi ...

Et aussi ...Comparaison de durées de traitement

Évaluation d'un composant entrant dans la composition d'un patch

Evaluation de la consultation d'annonce réalisée par un médecin ou un binôme sur la qualité de vie des patients

Etc.

On recherche

soit une supériorité

soit une non infériorité.

Qui est recruté ?

Volontaires sains ou Patients ou les deux

Motivations

Collectif

Contribution à l'amélioration de la médecine

Bien de l'humanité

Individuel

Espèrent bénéficier de traitements innovants

Espèrent plus d'attention de l'équipe soignante



**Risques +/- importants : mais toujours balance bénéfice
risque en faveur des bénéfices.**

Histoire de la thérapeutique

- Antiquités (Théorie des humeurs d'Hippocrate) -> 1850

⇒ **ERE DES CROYANCES**

- Claude Bernard -> 1980

⇒ **ERE DE L'EXPERIENCE SCIENTIFIQUE**

Observation, Hypothèses, Expériences

Résultats, Interprétation, Conclusion.

- Depuis 40 ans

⇒ **MÉDECINE BASÉE SUR LES PREUVES**

- groupe contrôle etc.

- analyse statistique

- études prospectives et non plus uniquement rétrospectives

- analyse à distance du bien fondé et des résultats de la recherche

Gold standard : étude en double aveugle randomisée

II. Pourquoi une évaluation éthique ?

II. A. Qui évaluent et quand ?

ANSM : Agence nationale de Sécurité des Produits de santé

CPP : Comité de protection des personnes

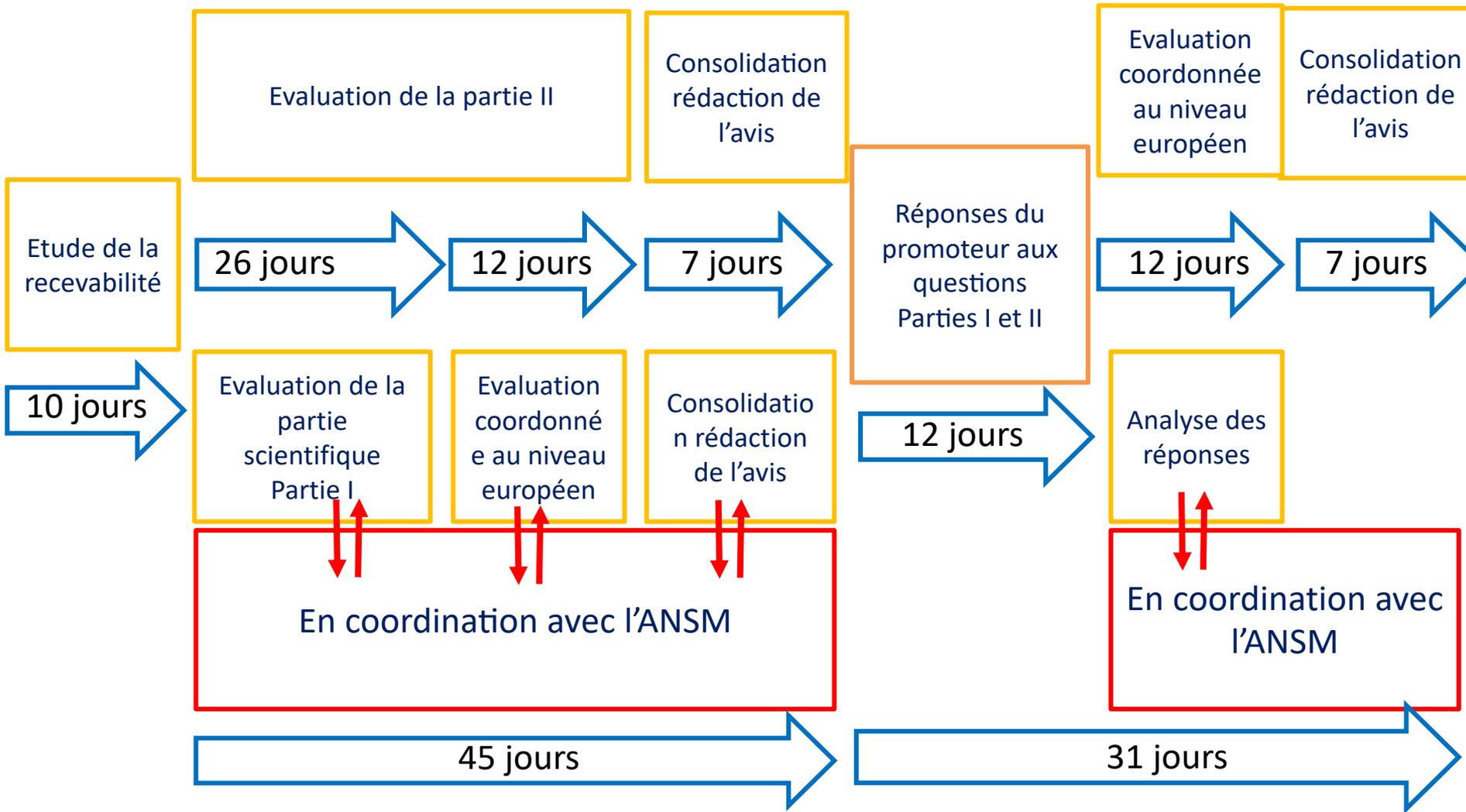
	ANSM	CPP
Actuellement (articles L.1123-7 et L.1123-12 du code de la sante publique)	<p>Sécurité des personnes</p> <p>Evaluation scientifique (notamment qualité et sécurité des produits utilisés au cours de la recherche, condition d'utilisation ...)</p>	<p>Protection des personnes Information et consentement Modalités de recrutement / Périodes d'exclusion / Indemnités</p> <p>Protocole Aspects méthodologiques avec un versant éthique</p> <p>Moyens Qualification des investigateurs / Lieux de recherche</p>
Avec le Règlement européen	<p>Partie I - scientifique</p> <p>L'évaluation scientifique intègre notamment les aspects méthodologiques *</p>	<p>Partie II – éthique</p> <p>Protection des personnes Information et consentement Modalités de recrutement / Périodes d'exclusion / Indemnités</p> <p>Moyens Qualification des investigateurs / Lieux de recherche</p> <p>Dispositions financières</p>

Analyses des conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- la protection des personnes;
- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir : consentement réellement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;
- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- la qualification du ou des investigateurs .
- les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- les modalités de recrutement des participants.

Composition des CPP 28 personnes nommées par l'ARS réparties en 2 collèges

- **Collège 1 :**
 - personnes qualifiées recherche, médecins notamment pédiatres, et /ou qualifiées en biostatistique ou épidémiologie ;
 - des médecins généralistes ;
 - des pharmaciens hospitaliers ;
 - des infirmier(e)s.
- **Collège 2:** représentants de la société civile:
 - Représentants d'associations agréées d'usagers des systèmes de santé
 - Juristes
 - Psychologues
 - Personnes qualifiées en éthique,
 - Travailleurs sociaux ;



II. B. Historique

Pourquoi une évaluation « éthique » ?

Nécessité de définir « la dignité de la personne »

Piliers des évaluations

Bienfaisance

Non maltraitance

Autonomie de la personne

Justice distributive pas en France

1947

Code de Nuremberg

- **Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel.** Cela veut dire que la personne concernée doit avoir la capacité légale de consentir ; qu'elle doit être **placée en situation d'exercer un libre pouvoir de choix**, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes sournoises de contrainte ou de coercition ; et qu'elle doit avoir une **connaissance et une compréhension** suffisantes de ce que cela implique, de façon à lui permettre de prendre une **décision éclairée**. (...)
- **L'expérience doit être telle qu'elle produise des résultats avantageux pour le bien de la société**, impossibles à obtenir par d'autres méthodes ou moyens d'étude, et pas aléatoires ou superflus par nature
- L'expérience doit être construite et fondée de façon telle sur les résultats de l'expérimentation animale et de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie ou autre problème à l'étude, que **les résultats attendus justifient la réalisation de l'expérience**
- L'expérience doit être conduite de façon telle que soient **évités toute souffrance et toute atteinte**, physiques et mentales, non nécessaires.

Code de Nuremberg

- Aucune expérience ne doit être conduite lorsqu'il y a une raison a priori de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront ; sauf, peut-être, dans ces expériences où les médecins expérimentateurs servent aussi de sujets.
- Le niveau des risques devant être pris ne doit jamais excéder celui de l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience.
- Les dispositions doivent être prises et les moyens fournis pour protéger le sujet d'expérience contre les éventualités, même ténues, de blessure, infirmité ou décès.
- Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes scientifiquement qualifiées. Le plus haut degré de compétence professionnelle doit être exigé tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.
- Dans le déroulement de l'expérience, le sujet humain doit être libre de mettre un terme à l'expérience s'il a atteint l'état physique ou mental où la continuation de l'expérience lui semble impossible.
- Dans le déroulement de l'expérience, le scientifique qui en a la charge doit être prêt à interrompre à tout moment, s'il a été conduit à croire (...) qu'une continuation de l'expérience pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet d'expérience.

III. Evaluation éthique : que faisons nous ?

III. A. Recherche sur la personne humaine autorisable si les connaissances scientifiques et expériences précliniques sont suffisantes pour attester du bienfondé de l'étude – problème éthique de la fraude scientifique.

Le promoteur fournit un dossier complet :

- **état de l'art** (description de la pathologie, description des mécanismes moléculaires impliqués dans la pathologie, traitements actuels et impasses thérapeutiques éventuelles ...)
- **hypothèses de travail**
- **solution proposée**

(

- expériences réalisées *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo* chez l'animal

(si phase 2 ou au dessus : résultats des phases 1 ...)

Nécessité d'une information claire et loyale !!!!! :
Pas de fraude ...pas de données cachées ...

CPP : position : faire confiance

Avis d'un expert sollicité dans certains cas

Mais : 20% des publications scientifiques frauduleuses

Résultats inventées

Résultats arrangés

Résultats plagiés

Les laboratoires pharmaceutiques face aux dérapages des chercheurs

► Plusieurs industriels de la pharmacie ont été dupés par des études scientifiques reposant sur des données falsifiées par des chercheurs

► La moitié des expériences réalisées chez les animaux sont impossibles à reproduire, un gaspillage estimé à 28 milliards de dollars aux Etats-Unis

► Pour obtenir des résultats positifs et séduire les grands journaux scientifiques, les chercheurs n'hésitent pas à prendre des libertés avec la rigueur

► Créé au printemps, l'Office français de l'intégrité scientifique devrait sensibiliser les chercheurs à ces problèmes

PAGE 2

Exemple : Acalabutinib développé par la société Acerta

Statut de « thérapie révolutionnaire » par la FDA

Astrazeneca : 55% du capital d'Acerta pour 2,15 10⁹ euros

Puis 1,5 10⁹ euros pour la commercialisation

2016 : mise en évidence de la falsification des expérimentations chez la souris =>

Chercheurs limogés, Publications retirées

Astrazeneca : cela ne remet pas en cause la validité du médicament On continue les phases cliniques .

Exemple 1 : cellules souches cardiaques

The New York Times

*He Promised to Restore
Damaged Hearts.
Harvard Says His Lab
Fabricated Research.*



For Dr. Piero Anversa, the fall from scientific grace has been long, and the landing hard.

Researchers worldwide once hailed his research as revolutionary, promising the seemingly impossible: a way to grow new heart cells to replace those lost in heart attacks and heart failure, leading killers in the United States.

But Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital in Boston, his former employers, [this month accused Dr. Anversa and his laboratory of extensive scientific malpractice](#). More than 30 research studies produced over more than a decade contain falsified or fabricated data, officials concluded, and should be retracted. Last year the hospital paid a \$10 million settlement to the federal government after [the Department of Justice alleged](#) that Dr. Anversa and two members of his team were responsible for fraudulently obtaining research funding from the National Institutes of Health.

Exemple 2 : Le scandale Surgisphere

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis

Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel

The Lancet 2020 Published online May 22, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

Evolutions cliniques de 96032 patients soignés à travers le monde pour une infection au virus SARS Cov2 traités ou pas avec de l'hydroxychloroquine administrée seule ou en association avec un macrolide.

L'administration d'hydroxychloroquine (ou de la chloroquine) ne permet pas une amélioration de l'état de santé des patients (mortalité ou temps d'hospitalisation identique avec ou sans hydroxychloroquine).

Ce traitement est associé à une diminution de la survie à l'hôpital et une fréquence accrue d'arythmies ventriculaires lorsqu'il est utilisé pour le traitement de la COVID-19.

Arrêt de l'acceptation de tous les nouveaux protocoles cliniques soumis évaluant l'hydroxychloroquine en France

COVID-19 Response Center

Surgisphere has developed resources for patients, physicians, hospitals, and public health authorities to combat the spread of COVID-19. These tools are validated and built upon data collected from our real-time global research network.

Capture d'écran de la page du site internet de l'entreprise américaine Surgisphere, consacrée à ses outils développés pour le Covid-19, le 5 juin 2020. (SURGISPHERE)

Données patients fournies par la société surgisphere (échange d'un logiciel de recueil et de données à 650 hôpitaux qui, en échange, leur laisse utiliser les données anonymes).

Données présentées dans le papier correspondent à un nombre de malades et décès supérieurs à ceux déclarés dans les différents pays (exemple l'Australie). Il devrait y avoir 4 hôpitaux français mais personne les trouve. La société est formée seulement de 6 personnes.

Mais ...

The Surgisphere Scandal: What Went Wrong?

The high-profile retractions of two COVID-19 studies stunned the scientific community earlier this year and prompted calls for reviews of how science is conducted, published, and acted upon. The warning signs had been there all along.

Les données ayant servies à l'étude présentée dans cet article seraient frauduleuses.

Au final l'origine des données n'a pas pu être confirmée

- inventées ?**
- une donnée plagiée x fois ?**

Exemple 3 : Spoutnik V (sputnik)

Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia

The Lancet 2020 396, 887-897

Denis Y Logunov, Inna V Dolzhikova*, Olga V Zubkova, Amir I Tukhvatullin, Dmitry V Shcheblyakov, Alina S Dzharullaeva, Daria M Grousova,*

Vaccin : adénovirus vecteur de type 5 ou 26 exprimant une glycoprotéine d'enveloppe du SARS CoV2

Évaluation de la sécurité et immunogénicité sous forme congelé ou lyophilisé
Injection en intramusculaire

- Recherche d'effets secondaires
- Mesure du taux d'anticorps anti SARS Cov2 à 0, 14, 21, 28 et 42 jours
- Evaluations de la réponse des lymphocytes T (activation et synthèse d'IFN γ)
- Mesure du taux d'anticorps neutralisants

Phase 1 et 2 (5 jours d'intervalle) : 76 participants (38 x2) 10¹¹pv/injection

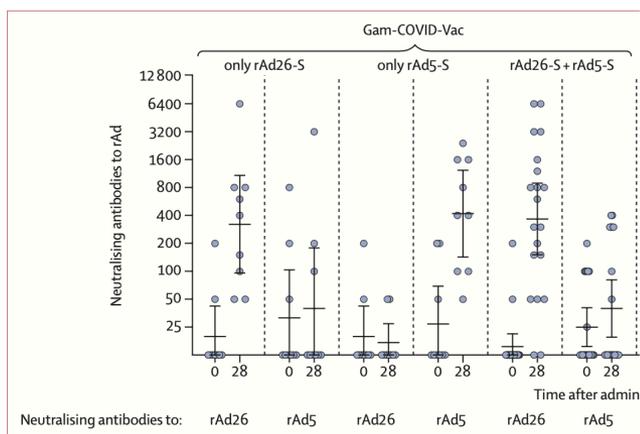
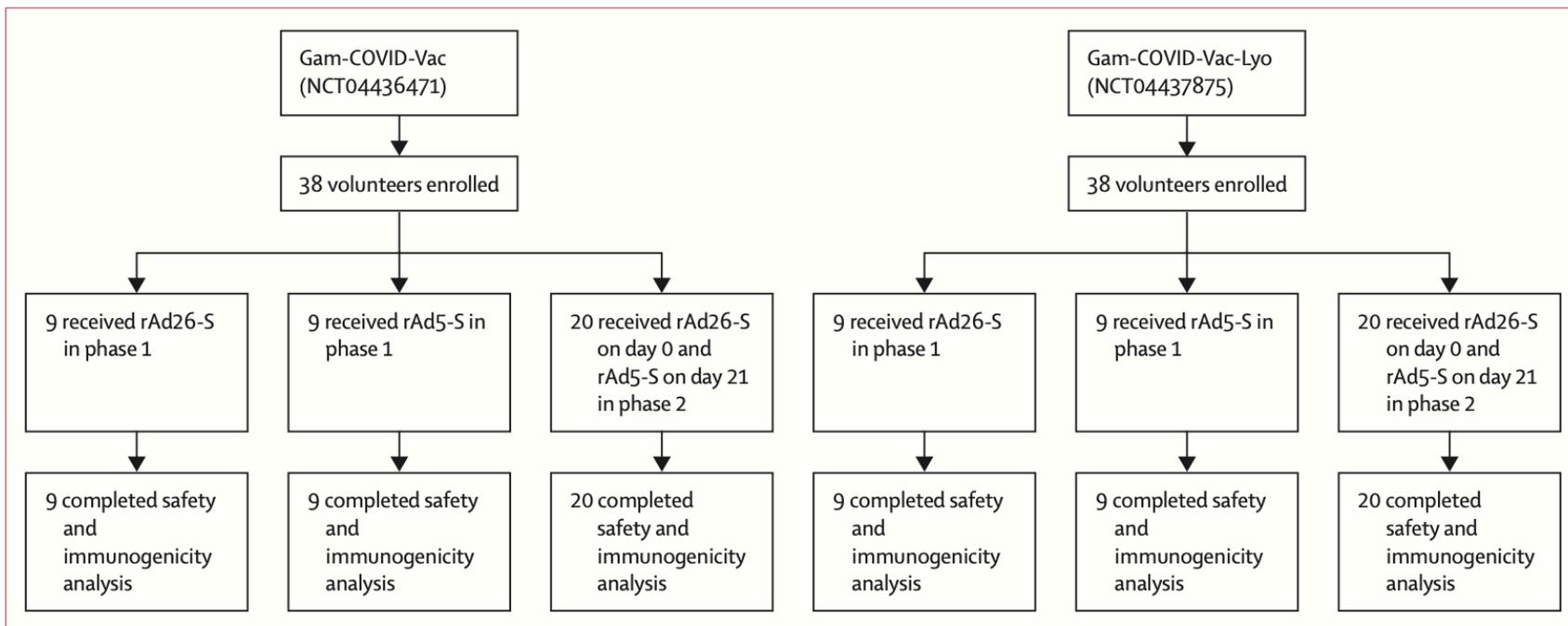


Figure 4: Neutralising antibody response to rAd26 and rAd5 vectors after immunisation

Succès absolu !
Début de la phase 3 : 40.000 participants

J&J et Astrazeneca : même vecteur
arrêt des essais pour toxicité

Mais

Safety and efficacy of the Russian COVID-19 vaccine: more information needed

www.thelancet.com Vol 396 October 3, 2020

Suspicion de fraude

Datas similaires retrouvés dans certains graphes
(prolifération des CD4+ et CD8+)

Date de la publication antérieure au J=42 post injection pour tous les patients (derniers inclus le 3 aout 2020)

Pas d'analyse de sécurité à J=180 (publication trop vite envoyée ...)

Alors : phase 3 en France ?

Qui peut nous aider ?

Une firme « Resis » est à la disposition des industriels pour traquer les fraudes dans les publications

Deux sites internet <https://pubpeer.com/> et <https://forbetterscience.com/>

III. B. Le risque prévisible encourus par les personnes qui se prêtent à la recherche ne doit pas être disproportionné avec le bénéfice attendu ou l'étendu des connaissances qui seront apportées par l'essai.

Tous les risques doivent être listés
dans le protocole
dans la notice d'information pour le patient

Nécessité d'une information claire et loyale !!!!!

Nécessité aussi que le promoteur ne cache pas de risque

Si jamais un nouveau risque était mis en évidence pendant l'essai, nécessité d'en informer les autres investigateurs et les patients déjà inclus et en cours d'inclusion => **MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES**

Cas de scandale ou nouveau risque non listé ici pas un cas en recherche



Distilbène® (Diéthylstilbestrol, ou DES)

- Produit
 - Oestrogène non stéroïdien actif *per os*
 - 1946 : prévention / avortements spontanés et hémorragies gravidiques
- Commercialisation
 - Etats-Unis (1950-1972) : 4 millions de femmes traitées
 - 1971, Boston, publication de 2 études : cancer du vagin chez des adolescentes dont mères traitées
 - France (1950-1977) : 200 000 femmes traitées
- Police sanitaire
 - 1971, FDA : interdiction en obstétrique
 - 1977, France : contre-indication pendant la grossesse
- ⇒ **Insuffisance de garanties / Innocuité**
 - Condamnation du laboratoire : « faute et défaut de respect de l'obligation de sécurité du professionnel du médicament »

Absence de risques inconsidérés

Pour un CPP, il ne s'agit pas uniquement de lister tous les risques prévisibles et de les présenter au patient afin qu'il consente de façon éclairé, il s'agit aussi de le protéger et de ne pas le laisser prendre des risques jugés inconsidérés.

Exemple : le challenge humain : injecter le SARS Cov2 à des volontaires « vaccinés »

Moyennant rémunération le «challenge infectieux» permettrait aux firmes pharmaceutiques d'aller plus vite dans la mise au point d'un vaccin.

Autorisé au Royaume uni



III. C. La recherche doit être conçue pour limiter le plus possible tous les inconvénients liés à la maladie ou à la recherche.

Pas de prélèvements supplémentaires ... « pour voir »

- Chaque prélèvement doit être justifié par le promoteur.
- Attention particulière aux analyses génétiques demandées
 - consentement du patient particulier et toujours en annexe au consentement général

Exemple de comportement discutable

Sous couvert d'un essai clinique s'adressant à des catégories de patients particulières (ex délinquants sexuels) le promoteur envisage d'identifier « le » gène d'une caractéristique humaine comme la résistance à l'effort, la paraphilie, le goût de la lecture etc.).

recherches interdites en France

Nécessité d'une information claire et loyale !!!!!

Aussi

Réduire au maximum le nombre de visites et le stress

Pas d'imagerie à outrance

Pas de prélèvements invasifs répétés

Nécessité d'une information claire et loyale !!!!!

III. D. Les moyens d'apprécier le résultat de la recherche doivent être convenables.

On doit pouvoir arriver à une conclusion

Nombre de patients à inclure à prévoir (tests statistiques)

Moyens d'évaluation de l'évolution de la pathologie clairement définis

Un seul objectif principal et des objectifs secondaires

**En France : GOLD STANDART :
essais randomisés en double aveugle contre placebo**

L'affaire « Raoult »



Didier Raoult, le 26 février, à Marseille. © GERARD JULIEN / AFP

Épisode 1 : publication du Pr Raoult N°1 étude clinique

Titre : Évaluation de la charge virale de 20 patients atteints de COVID-19 6 jours après l'infection au virus SARS-Cov2 traités par une association d'hydroxychloroquine et azythromycine

Conclusion

70% des patients traités dans son essai initial ne présentaient plus de trace de virus au bout de 6 jours contre 12,5% pour le groupe non traité

Gautret P., Lagier J.-C., Parola P., et al. Int J Antimicrob agents 2020 mar20 105949

Son objet était d'évaluer la baisse de la charge virale 6 jours après le début d'un traitement par hydroxychloroquine, qui a été administrée à 26 malades d'âge moyen 51,2 ans (\pm 18,7) à la dose de 600 mg par jour pendant 10 jours.

Résultats proclamés à grand renfort de média : recommandation de traiter tous les patients par HCQ

Engouement de la population

Scepticisme de la communauté scientifique

20 patients => petite étude

Statistique impossible à faire : pas d'appariement des cas

HCQ ou HCQ + AZY (6 patients) : pas d'homogénéisation des patients

pas de groupe contrôle

6 patients « perdus de vue » : 3 en réa et un dcd ...

Adolescents inclus

Charge virale et pas rémission clinique

Patients asymptomatiques et ... jeunes

Conflits d'intérêt dans la publication

Épisode 2 : le doute s'installe

Deux groupes s'opposent immédiatement.

- Les premiers considèrent indispensable de confirmer ces premiers résultats avant la généralisation du traitement au-delà d'un usage pour les cas graves en milieu hospitalier, (pneumopathie, positifs à la présence de SARS-Cov2 et oxygénodépendants)

- Les seconds préconisent d'administrer de façon plus générale la chloroquine aux patients sans attendre les résultats des essais en cours.

Confiance en la chloroquine inversement proportionnelle en la confiance au gouvernement (le Point avril 2020)

Débat médiatique. Réseaux sociaux ...

Tous les patients veulent être traités par de la chloroquine de absence de preuve d'efficacité => **pas d'étude randomisée**

Réponse du gouvernement

Haut conseil de la santé publique : deux avis les 5 et 23 mars.

décret 2020-314 du 25 mars 2020

Ce décret permet ainsi la délivrance de deux produits, l'hydroxychloroquine et l'association lopinavir/ritonavir, de manière exceptionnelle telle que prévue par le Code de la Santé Publique (Art L 5121-12-1 CSP) en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée et sous réserve que le prescripteur la juge indispensable au regard des données acquises de la science. A titre dérogatoire, le décret s'inscrit dans cette exception et permet de manière exceptionnelle, de prescrire, dispenser et administrer les 2 produits sous la responsabilité d'un médecin dans les établissements de santé.

décret sur legifrance :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041755775&categorieLien=id>

Conséquences pour les essais cliniques

Quelquefois double aveugle impossible

Ex. différentes molécules qui ne peuvent pas être prises selon les mêmes temporalités => essai en ouvert.

Le médecin et le patient savent dans quel groupe est inclus le patient
=> refus du patient si il estime qu'il n'est pas dans le « bon groupe »



Le Plaquenil, source d'espoirs et de doutes

L'usage de l'hydroxychloroquine contre le Covid-19 suscite un intérêt mondial, mais les experts sont divisés

Conséquences pour les essais cliniques

Difficultés à recruter des patients pour les essais cliniques en ouvert

Rajout du bras HCQ dans la plupart des essais (ex Discovery)

Et aussi : Demande sociale : Changer le groupe « standard of care » ? HCQ : traitement de référence ?



Le Plaquenil, source d'espoirs et de doutes

L'usage de l'hydroxychloroquine contre le Covid-19 suscite un intérêt mondial, mais les experts sont divisés

Question éthique

Doit-on accepter des essais sans groupe contrôle ?

HQC : Les CPP ont refusé. Dosage, effets secondaires ...

Questionnement éthique

- Avons nous raison de refuser ?

- Ne vaut il mieux pas un traitement non éprouvé que pas de traitement du tout ?

Pressions : Que feriez vous si c'était votre fille, fils, épouse ?

Réponse : balance bénéfique/risque non démontrée

« Primum non nocere »

Et en cancérologie ? Thérapies ciblées ?

III. E. Le Recueil du consentement doit être « libre » et « éclairé » « Respect de la dignité d'un patient et de son autonomie »

Notice de présentation de l'essai et lettre de consentement

Libre :

- Ne pas brusquer un patient (pas de menace)
- Laisser le temps de la réflexion
- S'assurer qu'il a bien compris (tout compris)
- Le respecter dans ses choix, son style de vie, ses aspirations
- Bien lui rappeler que le consentement est révocable à tout moment
- Notions d'intimité, de confidentialité, de l'intégrité et de l'inviolabilité de la personne
- S'intéresser non seulement aux Aspect physique, mental, spirituel... mais aussi conditions économiques, matérielles et sociales

Consentement libre et éclairé

Cas particuliers

Les situations d'urgence

Le consentement des membres de la famille, des proches, ou d'une personne de confiance préalablement désignée par l'intéressé est initialement requis, puis celui de l'intéressé dès que possible

Les mineurs

Le consentement est donné par les représentants de l'autorité parentale

Les majeurs ou les mineurs sous tutelle

Le consentement est donné par le représentant légal ou en cas de risques sérieux par le conseil de famille ou le juge des tutelles

Les majeurs hors d'état d'exprimer leurs volontés

Le consentement est donné soit par la personne de confiance, soit par la famille, soit par une personne entretenant des liens étroits et constant avec le patient soit par le juge des tutelles dans le cas où le comité de protection des personnes l'estime nécessaire au regard des risques et contraintes particulières

Tant pour le mineur que pour le majeur incapable son consentement direct doit être recherché si il a les capacités d'exprimer sa volonté. On ne peut pas passer outre son refus de consentir ou la révocation de son consentement quelque soit l'opinion de son représentant légal (article L-1122-2 du code de la santé publique)

Eclairé :

NICE claire et compréhensible

- adaptée à la population ciblée (volontaire sain/patient; quadragenaire/ enfant/ personne agée ...)
- Cas particuliers des personnes vulnérables
 - Enfants
 - Personnes sous tutelle ou curatelle,
 - Personne incapable de donner leur consentement (urgence vitale, coma ...)
 - Femmes enceintes
 - ...

Nécessité d'une information claire et loyale !!!!!

pas de données cachées ...

III. G. Le recrutement des patients doit être juste

- Devoir de traiter les personnes de manière équitable
- Même respect et même préoccupation pour chacune d'elles
S'applique à la personne dans la population de recherche (échelle singulière)
- Répartition des avantages et des inconvénients de la recherche : pas de « concentration » sur un segment de population (sélection équitable des sujets)

Exemple de scandale



2004, compagnie GILEAD

Essai clinique d'un vaccin anti VIH (Viread)

Essai au Cameroun, Ghana, Nigeria, Malawi, Cambodge,

Segments de population particulier : les prostituées

50 % des dames recevaient le médicament (ténofovir) une fois/jour

50 % des dames recevaient le placebo une fois/jour

Double aveugle randomisé

Les references aux principes fondamentaux de l'éthique bafoués

- competence des investigateurs

- pas de consentement éclairé

- pas de protection des participantes => toutes infectées à la fin de l'essai

En France, en dehors d'essais cliniques sur des maladies rares
Pas d'autorisation d'inclure dans un même essai des majeurs et
des mineurs.

Toutes les premières administrations à l'homme de molécules
thérapeutiques (sauf cas très particuliers) sont réalisés sur des
majeurs.

Pas de recherche de doses maximales tolérées d'un médicament
chez les mineurs s'il est possible de la faire chez des majeurs.

De la même façon un essai clinique n'est autorisé chez l'enfant (le
mineur) que dans le cas où il n'est pas possible de répondre à la
question posée (efficacité) chez le majeur

Nous avons noté dans l'article de Gautret P. et al que des
participants de 16 ans à ... avaient été recrutés.

Ceci est illégal en France.

IV : Et maintenant ? Où en sommes nous ?

+ de 500 essais cliniques évalués et autorisés en France depuis février 2020

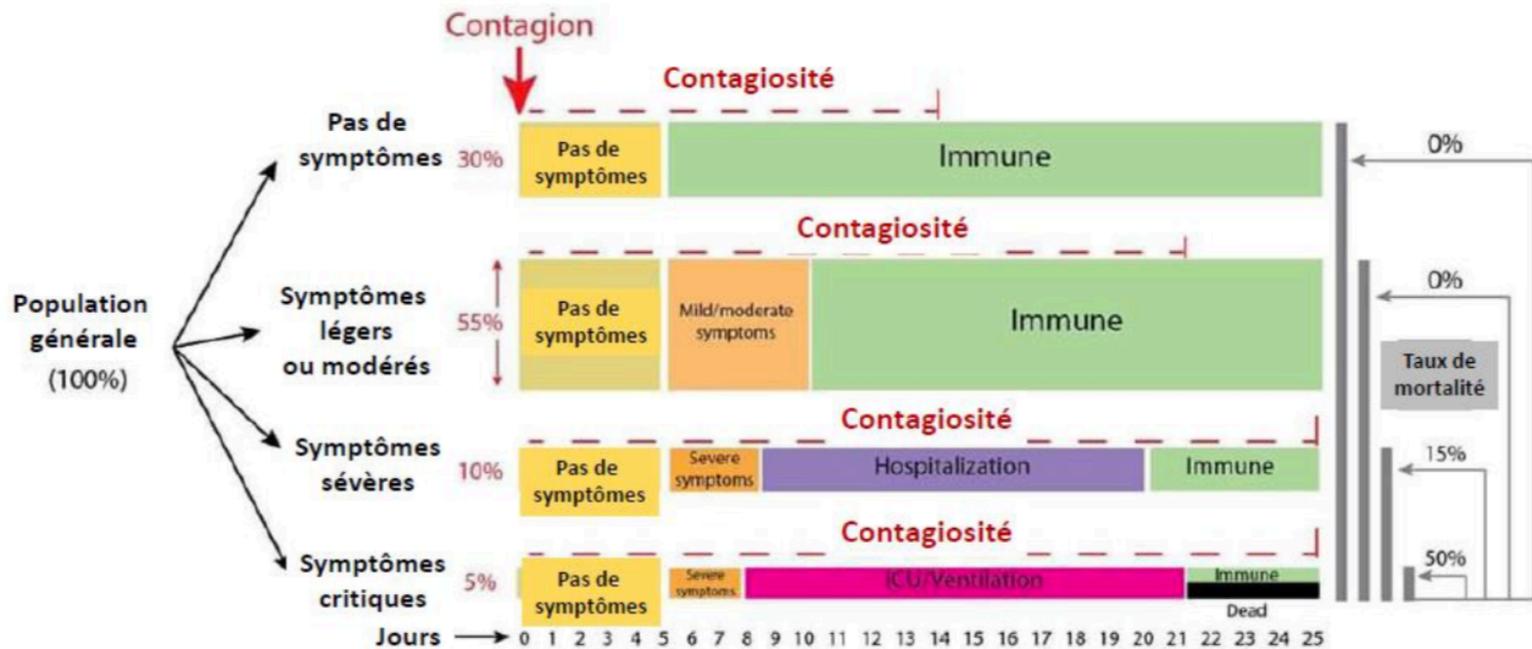
1700 études Europe Covid la moitié n'ont pas ouvert

200 sur hydroxychloroquine :

Toujours pas de traitement !

Pendant la pandémie ...

- **React in (Inserm)** : organisation de la recherche 500 k€
- 1 million d'euros immédiatement
- Premier essai devant le CPP 5 février (1^{er} patient : 24/1/20)
- Principaux résultats (hors médicaments)



References:

1. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Lauer SA et al. Ann Intern Med. 2020 Mar 10.
2. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Neil M Ferguson et al. Imperial College COVID-19 Response Team. 16 March 2020.
3. Viral dynamics in mild and severe cases of Covid-19. Yana Liu et al. The Lancet. March 19, 2020.

Pendant la pandémie ...

Facteurs de risque : + 80 ans (11 fois plus de risque) puis pathologies cardiaques pulmonaires, obésité, diabète ...

Femme à 20 fois moins de risque de développer une forme grave

Cohortes de malades ou de populations générales et s'intéresser aux enjeux sociaux (quel type de population est le plus à risque) : Ville, foyer familial comprenant beaucoup de membres et immigrés : beaucoup plus de chance de faire une forme grave

Article Johnson et al. : dehors moins contagieux, dedans et ventilé ok
si on parle pas : peu de transmission

si on parle fort ou que l'on chante : transmission

Interet du masque

Peu ventilé et discussion animées et pas de masque : (bar) : risque maximum; métro : sage avec un masque : peu de risque

Toujours pas de traitement !

**Doit on conclure sur la base de résultats de « petites études » ?
Y a t'il un intérêt à finir les essais cliniques commencés ?**

a) TROP d'essais ...

Problème : compétition entre les essais !!!!

Quichet unique ?

La réponse serait la mutualisation des forces

l'essai Discovery 3200 patients (France et Europe)

Etude européenne, comparative, sans placebo, patients hospitalisés avec infection respiratoire grave (saturation en oxygène inférieure à 92% ou insuffisance respiratoire aiguë) sont répartis de façon aléatoire en 5 groupes : soins « standards » seuls, ou ajout de remdesivir, ou ajout de lopinavir/ritonavir, ou ajout de lopinavir/ritonavir plus interféron β -1 α , ou ajout d'hydroxychloroquine (HCQ). L'évaluation porte sur le statut clinique à 15 jours, mesuré sur une échelle à 7 points.

Remdesivir : toujours en essai : étude intermédiaire de l'OMS : pas d'effet pour les formes sévères (mortalité identique).

Effet sur les formes non sévères

Inclusions toujours en cours niveau européen

La réponse serait la mutualisation des forces

Essai Recovery 5000 patients (UK)

170 hopitaux 1 mois

4 groupes : soins « standards » seuls, ou ajout de lopinavir/ritonavir, ou ajout de dexaméthasone, ou ajout d'hydroxychloroquine (HCQ) + AZT.

L'évaluation porte sur le statut clinique à 15 jours

Mise en évidence de l'intérêt de la dexaméthasone

=> Corticoïdes : ils diminuent la mortalité de 30% (patients en réanimation)

à administrer à l'hôpital uniquement (sous oxygène)

Sinon effets délétères

b) Quelles représailles pour les investigateurs qui « se passent » d'une évaluation par les CPP/ANSM



Ex. Mediator®

- Produit
 - Benfluorex, molécule proche de l'amphétamine ; pour diabétiques en surpoids
- Historique
 - France : 300 000 patients / an - (1976-2009) : 2 millions de patients traités (hors AMM)
 - 1997, USA : interdiction des médicaments de la famille des fenfluramines, en particulier l'Isoméride (valvulopathies cardiaques, hypertension artérielle pulmonaire)
 - 1999, Commission de la transparence : intérêt « insuffisant dans ses 2 indications » et propose en vain son déremboursement
 - 2003 et 2004 : retrait du marché, Espagne et Italie
 - 2009, signalement de 11 cas de valvulopathies / patients traités par le Mediator®
 - 2009, suspension d'AMM, puis retrait définitif
- Bilan
 - Evaluation : 500 morts et dizaines de milliers de cas de valvulopathies

Deuxième essai de l'équipe du Pr Raoult

*Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: **an observational study.***

Initié sans passer devant l'ANSM ou le CPP !!!!!

Médias : ces instances ne sont que des « méthodologistes freinant la recherche »

Mobilisation forte des membres de l'ANSM et des CPP

Le gouvernement nous appuie mais ...

ordonnance du 22 avril 2020

[https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041814597
&dateTexte=&categorieLien=id](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041814597&dateTexte=&categorieLien=id)

Retirée à ce jour

A ce jour prescription à Marseille de Plaquenil et Azithromycine en toute impunité pour les patients COVID+ et ...COVID-

Plaidoyer des présidents de CPP

Comment les CPP pourraient-ils faire de l'information et de la pédagogie auprès de leurs collègues chercheurs pour les inciter à « déclarer leurs études » impliquant la personne humaine et travailler en conformité avec la loi, si l'étude du Pr Raoult, qui semble avoir tous les attributs d'une RIPH 1, a été réalisée en dehors de tout cadre légal sans qu'aucune autorité de santé ni personne ne s'en émeuve.

Comment pourrait-on ensuite regarder nos jeunes thésards droit dans les yeux en leur disant que leur thèse est une RIPH3 et qu'elle va prendre 3 mois (ou plus) de retard car il faudra faire une demande au CPP, trouver un Promoteur, obtenir un n°IDRCB, faire un dépôt sur le SI....

La question que nous nous posons est de savoir si notre investissement dans les CPP et notre « prosélytisme » en faveur des règles éthiques dans la recherche et du respect de la réglementation, ont toujours un sens. Dans ce cas, il faudrait s'interroger sur le bien fondé de la déclaration d'Helsinki, de 1964, la volonté du législateur avec la loi Hurriet-Sérusclat de 1988, la loi du 9 août 2004 qui ont posé les bases de la réglementation et installé les CPP, et la loi dite « Jardé » qui a les a maintenus avec des responsabilités augmentées.

● [EXCLUSIVITÉ TVLIBERTÉS] ●

Le Pr Didier [#Raoult](#) va porter plainte pour mise en danger de la vie d'autrui contre l'[@ansm](#) ! Son avocat, maître Fabrice di Vizio ([@DIVIZIO1](#)) , explique tout sur TVLibertés ↴

 YouTube



c) Quel retour des promoteurs vers les CPP ?

aucun regard sur le bon déroulement de l'essai.

Aucun rapport sur le résultat de l'étude

Aucun moyen de vérifier

- que le recrutement des patients a été effectué conformément au protocole (nombre de patients, conformité de l'inclusion conformément aux critères d'inclusion prévus),
- que la durée de l'essai a été respectée,
- que la protection des données a été conforme à la législation (pas de transmission de données personnelles ou identifiants en dehors de nos frontières, pas de données génétique),
- que la méthodologie proposée est bien celle qui a été réalisée (nombre de groupes, doses de médicaments utilisées ...),
- que des analyses non prévues dans le cadre du protocole n'ont été réalisés.

d) Et si on se passait des essais cliniques ?

Question actuelle : les vaccins

Possibilité de vaccins

- virus vivant atténué ou virus inactivé
- protéine recombinante
- vecteur viral codant un antigène (adénovirus vecteur)
- Acides nucléiques (ADN (plasmide électroporé) ou ARN)

11 vaccins actuellement en phase 3

- virus inactivé



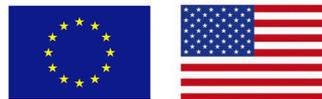
- vecteur viral codant un antigène (adénovirus vecteur)



- ARN



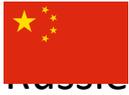
D'ici 2 semaines : protéine recombinante



Developer	Vaccine Platform	Description
 BioNTech – Pfizer – Fosun Pharma	RNA	BNT162b2* : Lipid nanoparticle-formulated, nucleoside modified mRNA vaccine encoding full-length spike (S) protein <i>* Phase I published data refers to candidate BNT162b1 using RBD as antigen (Ugur S et al Nature, Sep 2020) . The company has decided to proceed to Phase II/III trials with BNT162b2 candidate who displayed reactogenicity in vaccinated adults.</i>
 Moderna – NIAID	RNA	mRNA-1273 : Lipid nanoparticle encapsulated, mRNA vaccine encoding pre fusion spike (S) protein
 CanSino Biologicals Inc – Beijing Institute of Biotechnology	Non replicating viral vector	Ad5-nCoV : Replication-deficient Ad5 vector containing optimised full-length spike (S) protein
 Gamaleya Research Institute	Non replicating viral vector	Sputnik V : Recombinant Ad26 (prime) and recombinant Ad5 (boost) viruses expressing the gene for spike (S) protein
 Janssen Pharmaceutical Companies – Beth Israel Deaconess Medical Center	Non replicating viral vector	Ad26COVS1 : Recombinant adenovirus vaccine (Ad26) incorporating SARS-CoV-2 full stabilized Spike (S) protein
 University of Oxford – AstraZeneca	Non replicating viral vector	ChAdOx1 nCoV-19 : Replication-deficient simian adenovirus vector containing codon-optimised spike (S) protein
 Novavax	Protein subunit	NVX-COV2373 : Recombinant nanoparticle vaccine consisting of full-length spike (S) protein , with or without Matrix-M1 adjuvant
 Sinovac – Institut Butantan	Inactivated	CoronaVac : β-propiolactone inactivated vaccine administered with aluminium hydroxide adjuvant
 Beijing Institute of Biological Products – Sinopharm	Inactivated	BBIBP-CorV : β-propiolactone inactivated vaccine administered with aluminium hydroxide adjuvant
 Wuhan Institute of Biological products– Sinopharm	Inactivated	SARS-CoV-2 Vaccine : β-propiolactone inactivated vaccine adsorbed to 0.5-mg aluminum

Géopolitique : ingérence de l'état dans la recherche clinique

-Chine –



Vaccin à virus inactivé et éventuellement
adénovirus vecteurs Vaccination de la population
avant les résultats de la phase 3

- Inde- Péninsule arabique - Afrique – Amérique du sud : Vaccin à virus inactivé Phase 3
des vaccins chinois sur leurs populations

- Europe – Amérique du nord : Vaccin à ARN ou protéines recombinantes et
éventuellement adénovirus vecteurs

Attente des résultats de la phase 3 avant de vacciner la population



Question Ethique : Qui a raison ? 500 morts/jour/France : Devons nous vacciner avant les résultats de la phase 3 comme d'autres ?

V. ANALYSES RIGOUREUSES OU MEDIAS ?

HCQ : bonne intention : sauver des vies conviction, personnalité forte

Les études égocentriques : un nouveau paradigme de la médecine basée sur l'absence de preuve.

Egocentric studies: a new paradigm in medical research.

Auteurs : Nonymous A¹ et Raoult D Jr².

Adresse :

1. DTC (département de théologie contemplative), Impasse Martin Hirsch, Paris.
2. IHU (Institut hospitalo-universitaire), Boulevard du pastis, 51, Marseille.

Email : drdr@ihu.ego

Mots clés : moi, études, publication, carrière, innocuité, je, Didier Raoult Jr.

CONSEQUENCES DRAMATIQUES

La première concerne les malades de la COVID-19 eux-mêmes.

- **Apprécier rigoureusement le rapport « bénéfice/risque »** : On ne peut plus avoir « une intuition » ou « croire » en un médicament
- Certe HCQ utilisée depuis longtemps mais à doses faibles (200 à 400 mg/jour), est bien tolérée, mais la dose ici proposée est de 600 à 800 mg/j (3). Or HCQ fait partie de ces médicaments dont la « fenêtre thérapeutique », c'est-à-dire la fourchette de dose où il y a efficacité sans toxicité, est très limitée.

- ***La deuxième est indirecte.*** La frénésie pour HCQ déclenchée par les déclarations publiques a vidé les stocks d'HCQ dans les pharmacies (quand elles n'ont pas été cambriolées, comme dans l'Oise). De ce fait les patients atteints d'affections immunologiques chroniques pour lesquelles HCQ est scientifiquement recommandée en ont manqué. Des sociétés savantes, comme l'ACR, ont dû publier des recommandations pour privilégier certains types de malades par priorité pour tenir compte de la pénurie. Certains ont dû prendre d'autres traitements avec un risque de toxicité accru (ne serait-ce que maintenir une corticothérapie prolongée).
- ***La troisième conséquence nous concerne tous !*** Si l'on veut progresser dans la compréhension de cette maladie et de ses traitements, il est essentiel de promouvoir des essais thérapeutiques (bien conduits !) pour avoir rapidement une preuve d'efficacité thérapeutique... les patients ne veulent que l'HCQ

- ***La quatrième***. Incapacité à travailler ensemble
- 500 essais en France
- Aucune coordination en France, en Europe, mondiale.
- Compétition
- Pas de complot en France mais ...

Création d'un guichet unique en lien avec REACT in octobre 2020

- ***La cinquième : la protection des données et la confiance dans les données!*** Faillibilité du contrôle qualité dans la diffusion de la production scientifique
- Comment remédier à cela?
- ***La sixième : politique et sciences : le divorce***