

Essais cliniques au cours de la pandémie Covid-19 :
Cibles thérapeutiques, exigences méthodologiques, impératifs éthiques
Avis tri-académique

Académie Nationale de Médecine, Académie Nationale de Pharmacie, Académie des Sciences

Ce document examine, au stade présent de la pandémie à coronavirus SARS-CoV-2 ou Covid-19, les essais médicamenteux en cours et les questions qu'ils soulèvent. Pour combattre la pandémie, la communauté médicale a recherché parmi les médicaments disponibles des stratégies thérapeutiques inédites, mais l'urgence ne doit pas entraîner la précipitation. La rigueur scientifique ne peut être escamotée au prétexte de la gravité de la situation, ni la rapidité d'action aux dépens de la qualité de la conception et de la réalisation. Un essai thérapeutique répond à des règles méthodologiques et à l'observation d'impératifs déontologiques et éthiques. La transgression de ces principes ne favorise pas la découverte rapide d'un traitement. Tout au contraire, elle peut aboutir à une confusion qui réduit les chances de trouver des indications thérapeutiques irréfutables.

1. Cibles thérapeutiques

Aucun traitement n'existe aujourd'hui pour traiter spécifiquement la Covid-19 aux différents temps de son évolution, depuis sa prévention jusqu'à ses complications les plus sévères. Il n'existe pas de médicaments actifs contre les infections antérieures dues à d'autres coronavirus chez l'homme (SARS, MERS). Les médicaments étudiés actuellement ont été conçus pour d'autres affections, ce sont donc des médicaments « *repositionnés* ». Ils peuvent avoir un effet *in vitro* sur la réplication du virus, son entrée ou sa sortie de la cellule, ou sur l'activation du système immunitaire. Aucun d'entre eux n'est dénué d'effets indésirables et leur évaluation repose toujours sur l'estimation d'un rapport bénéfice/risque. Les cibles thérapeutiques sont les suivantes :

Le virus SARS-CoV-2 lui-même : inhibiteurs de l'entrée du virus dans la cellule cible (anticorps bloquant de patients convalescents, inhibiteur de protéase à sérine/mésylate de camostat) ; inhibiteurs du trafic intracellulaire du virus (hydroxychloroquine [HCQ]) ; médicaments antiviraux, seuls ou en association, avec ou sans interféron, ayant une action à différentes étapes du cycle viral : inhibition de la réplication du génome viral par des inhibiteurs de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (remdésivir), ou inhibiteurs de protéases (lopinavir et ritonavir).

Les mécanismes immuno-inflammatoires dérégulés. Ils sont induits par l'infection chez certaines personnes (« orage cytokinique »): anticytokines comme les anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL6.

D'autres pistes sont suggérées par des observations cliniques ou épidémiologiques, par exemple la moindre fréquence du tabagisme ou des affections psychiatriques chez les patients atteints par la Covid-19 (nicotine, chlorpromazine).

2. Réserves méthodologiques

Alors que la pandémie a touché en six mois près de cinq millions de personnes et fait plus de 300 000 morts, aucun essai n'a encore identifié de traitement capable de réduire la mortalité liée à la Covid-19. Le nombre d'essais n'est pas le facteur limitant car les plateformes ClinTrials.gov aux États-Unis, EudraCT dans l'Union européenne et ChiCTR en Chine recensent plus de 1500 études. Outre le petit nombre de médicaments testés, les réserves méthodologiques sont multiples.

Une première réserve est l'absence fréquente de groupe témoin adapté au médicament supposé actif, ou l'absence de tirage au sort. Quelques essais comparent en double aveugle le traitement testé au placebo. Si le nombre de personnes incluses est suffisant, le tirage au sort égalise au mieux les paramètres que l'on mesure — en particulier les co-traitements dans les deux groupes d'intervention —, et aussi les paramètres que l'on ne mesure pas. C'est le cas de l'ACTT (Adaptive Covid-19 Treatment Trial)¹ (voir le Tableau qui résume quatre essais pivots). D'autres comparent le ou les médicaments testés au « traitement standard » (Recovery² DisCoVeRy³ et Solidarity⁴ dans le Tableau), mais l'absence d'insu et l'usage libre de médicaments ou d'interventions peu standardisées dans le groupe de référence peuvent biaiser la comparaison, en particulier quand il s'agit d'une pathologie qui évolue dans la majorité des cas vers une guérison spontanée. Il faut, dans cette situation, que les critères de jugement sélectionnés soient à la fois bien définis et évalués sans que la thérapeutique prescrite soit connue des évaluateurs. Près de la moitié des essais rapportés dans ClinTrials.gov sont dits « *compassionnels* ». Dénués de groupe témoin, ils ne seront guère utilisables car l'histoire naturelle des maladies Covid-19 est variable sans être précisément connue. Ils répondent bien à l'empathie des soignants et mal à la recherche. Ils peuvent même entraver cette dernière en diminuant le nombre de patients qui accepteraient, dans la situation d'incertitude actuelle, de bénéficier des soins mieux standardisés donnés dans le cadre d'une recherche.

Une deuxième difficulté est l'hétérogénéité des patients. Elle concerne l'âge, le sexe, les comorbidités antérieures notamment, et l'expression de leur maladie au moment de l'inclusion (présence ou non d'une hypoxie, d'une inflammation, d'une coagulopathie). De grands effectifs et une définition précise des critères d'inclusion (statut viral, imagerie, score de prédiction) devraient permettre de pallier ou réduire cette hétérogénéité. Malheureusement beaucoup d'études impliquent des effectifs limités et incluent des « *patients hospitalisés pour Covid-19* » sans précision suffisante (voir le Tableau).

La troisième difficulté concerne le critère principal de jugement. Un critère décisif de jugement chez des patients hospitalisés, souffrant d'une forme grave, est la mortalité toutes causes (voir Solidarity dans le Tableau). La mort est l'issue pour une minorité de cas symptomatiques, même dans les formes graves. On n'attend pas que les traitements candidats réduisent la mortalité de 50 %, plus raisonnablement de 20 %, ce qui suppose des

essais à très grands effectifs ou la méta-analyse d'essais concordants dans leurs critères d'inclusion et de jugement. Dans la plupart des essais (comme les trois premiers du Tableau), le critère principal de jugement est un score clinique établi deux semaines ou un mois après l'inclusion, ou bien le délai suivant l'inclusion qui permet de classer les patients par statut clinique. L'hétérogénéité de ces critères fera obstacle aux méta-analyses ultérieures.

3. Redondances

Les grands essais coopératifs sont redondants. Les quatre essais présentés à titre d'exemple attribuent à la majorité des patients le remdesivir, l'HCQ ou l'association lopinavir-ritonavir. Après son autorisation par la Food and Drug Administration (FDA), la demande internationale de remdesivir — qui améliorerait le statut ventilatoire de 53 patients analysables au cours d'une administration compassionnelle⁵ — a rendu ce traitement indisponible en France, ce qui a participé aux déboires de l'essai DisCoVeRy. Il n'y a pas de preuve de l'efficacité clinique de l'HCQ.^{6,7} Enfin l'association lopinavir-ritonavir s'est montrée inefficace chez des patients hospitalisés pour une forme sévère de la Covid-19.⁸

4. Pourquoi ces défauts méthodologiques et ces redondances ?

Le contexte d'urgence a pu motiver une tolérance vis-à-vis d'essais sans expertise méthodologique suffisante et disperser l'effort de recherche clinique. Cette dispersion reflète aussi l'absence d'autorité de l'Organisation Mondiale de la Santé et le manque de concertation entre les agences nationales du médicament, même au sein de l'Union européenne. Par exemple, l'essai DisCoVeRy devait être européen, mais l'effectif inclus dans certains pays participants ne permet pas à ce jour de résultats exploitables.

Les obstacles à la réalisation des essais sont la complexité des règles administratives et financières relative à leur promotion, la diversité des procédures et des services nationaux garantissant l'éthique et la protection de l'anonymat, l'accès aux médicaments à la dose souhaitée et à leurs placebos, le coût élevé et les délais de mise en place d'essais académiques correctement monitorés. Les essais thérapeutiques dont le promoteur est industriel n'ont généralement pas ces défauts car les industriels sont rompus aux règles qui régissent les essais et investissent des moyens financiers importants.

On doit craindre qu'après le temps perdu, la course aux traitements actifs soit difficile à gagner. En effet, le nombre de patients hospitalisés pour Covid-19 décroît dans les pays qui ont les moyens de réaliser des essais alors que l'épidémie n'a pas atteint son pic dans les pays moins favorisés. Les préjugés des patients, de leurs familles ou même des gouvernants leur font craindre une perte de chance dans l'éventualité de ne pas recevoir tel traitement non documenté (par exemple l'HCQ).

En France, en vue d'éviter la redondance des essais et afin de favoriser la collaboration entre équipes de recherche, le ministère des Solidarités et de la Santé rend publique la liste des projets de recherche autorisés ainsi que la liste des projets de recherche en cours d'instruction pour autorisation.⁹ Il incite les promoteurs à prendre contact avec le consortium REACTing qui rassemble des équipes et laboratoires d'excellence afin de préparer et coordonner la recherche pour faire face aux crises sanitaires liées aux maladies infectieuses émergentes.¹⁰

5. Aspects déontologiques

De nombreuses étapes précèdent l'autorisation d'un médicament déjà enregistré dans une nouvelle indication, et à plus forte raison le développement d'une nouvelle substance active, non envisagé ici. Ces étapes sont séquentielles, menées sous la responsabilité d'un promoteur, et plusieurs sont préalables à la première administration du médicament dans l'indication revendiquée. Chaque étape implique un collectif d'experts : l'analyse scientifique de la proposition d'étude, le Comité de protection des personnes (CPP), l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM), le Comité de surveillance indépendant (CSI), la communauté des pairs et les journaux scientifiques.

Le CPP examine la pertinence, le plan d'étude, la faisabilité et la sécurité de l'essai en projet. Il serait en effet contraire à l'éthique d'inclure des patients dans un essai inutile car mal construit ou d'effectif insuffisant, ou de les soumettre à un risque non proportionné au bénéfice attendu. Le CPP examine également l'information donnée aux patients et le formulaire de consentement. Les CPP ont été particulièrement sollicités : ils ont reçu entre le 4 février et le 2 mai 2020 plus de 300 essais Covid-19, soit environ 30 % des dossiers reçus pendant cette période. Parmi ces essais, un peu moins de 30 % étaient des essais interventionnels, dits de « catégorie 1 » (Pierre-Henri Bertoye, Président de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, communication personnelle). L'ANSM donne son avis sur la sécurité de l'essai en relation avec les médicaments à l'étude. Après l'avis favorable de ces deux instances, le promoteur déclare l'essai (ClinTrials.gov ou EudraCT) et autorise sa mise en place.

6. Les efforts d'adaptation à l'urgence sanitaire

Des procédures accélérées pour l'évaluation initiale des demandes d'autorisation des essais en lien avec la Covid-19 ont été installées par la Direction générale de la santé (DGS), l'ensemble des CPP et l'ANSM. Le ministère a mis en place depuis le début de l'épidémie une procédure dérogatoire au tirage au sort des CPP en vue d'attribuer le dossier au comité immédiatement disponible. Les comités ont planifié, sous la coordination du ministère, des séances supplémentaires afin de traiter l'ensemble des demandes dans des délais très réduits. L'ANSM a organisé son évaluation interne dans ce même objectif. Enfin la DGS et l'ANSM ont publié des recommandations destinées à la conduite des recherches dans le contexte de la pandémie.¹¹ Des plans d'essais adaptatifs ont été utilisés pour modifier le plan expérimental en fonction de l'analyse, en cours de réalisation, des données déjà recueillies.

7. La confidentialité des résultats

Le CSI doit être indépendant du promoteur et des chercheurs. Il est particulièrement nécessaire dans les essais en double insu ou multicentriques. À partir d'analyses intermédiaires, programmées à partir du seuil des tests statistiques choisis, le CSI peut recommander de mettre fin à l'essai en cas d'effets indésirables plus fréquents qu'attendu avec le traitement de référence, suggérant un défaut de sécurité du traitement testé (arrêt pour toxicité) ; en cas d'absence de différence entre les groupes sur le critère de jugement à un terme donné (arrêt pour futilité) ; ou au contraire, en cas d'une réduction très supérieure à ce qui était prévisible du critère de jugement dans l'un des groupes (arrêt pour efficacité).

Le résultat de ces analyses intermédiaires doit rester confidentiel jusqu'à la décision finale du promoteur. Des décisions trop précoces ont induit des erreurs dans le passé en concluant, sous pression, à un effet favorable.

8. Évaluation critique, publication et validation administrative

La publication dans un journal à comité de lecture, après évaluation experte par les pairs, doit rester le *gold standard* avant toute validation d'une information scientifique, mais la pandémie a notablement modifié les pratiques de la recherche et les modes de publication.¹² Le nombre des publications sur la Covid-19 est important (13 000 occurrences relevées dans PubMed entre le 1er janvier 2020 et le 16 mai 2020 avec le mot clé « Covid-19 »). Les journaux prestigieux ont pu recevoir jusqu'à une centaine de manuscrits par jour pour en publier moins de 2 ou 3 %. Plusieurs d'entre eux ont pratiqué une revue accélérée par les pairs (moins de 24 à 48 h) pour permettre une publication express. Les délais de publication pour les journaux de spécialité ont été divisés par deux par rapport aux délais moyens de 2019¹³ (Hervé Maisonneuve, communication personnelle). Un aspect positif de la crise est la mise en accès libre, accessible à tous, des articles dédiés à la Covid-19. Plus de 30 éditeurs ont signé une déclaration pour transférer les articles de manière accélérée sur PubMed et PubMedCentral.¹⁴ Ils se sont engagés au partage des données de la recherche.

Les préprints peuvent être cités dans la littérature mais ils doivent être considérés comme des documents non validés par les pairs (dans le domaine médical, c'est l'archive medRxiv [<https://www.medrxiv.org/>]). Ils ne peuvent être utilisés comme guides de la pratique médicale. Vu leur surabondance au cours de la pandémie actuelle, il est vraisemblable qu'un grand nombre d'entre eux ne seront jamais publiés dans une revue à comité de lecture. On doit aussi exprimer de fortes réserves sur le dépôt ou la publication d'études scientifiquement biaisées, de mauvaise qualité et défiant parfois les règles les plus élémentaires devant encadrer tout essai clinique. Une course de vitesse a entraîné une médiatisation excessive de résultats bien souvent infondés, laquelle contribue à décrédibiliser les scientifiques et les chercheurs aux yeux de nombreux concitoyens, et à donner de faux espoirs aux patients.

Les résultats d'un essai thérapeutique doivent être finalement validés par une agence nationale [FDA] ou européenne [European Medicine Agency], qui enregistre la nouvelle indication et lui donne un accès public. Les étapes que nous venons de décrire impliquent des délais qui ont semblé insupportables à certains politiques dans le contexte de la pandémie Covid-19. C'est ainsi que, sous la pression de l'opinion publique et de critiques présidentielles, la FDA a promulgué une *Emergency Use Authorization* pour l'usage de l'HCQ à la suite d'études chinoises et françaises. Cette précipitation a suscité des réactions dans de grands journaux.^{15,16} Ce n'est que tout récemment que les premiers résultats fiables sur le peu d'effet de la HCQ commencent à être publiés.^{6,7,17}

9. Intégrité scientifique et communication responsable

La hâte à publier en période de crise ne doit pas conduire à s'abstraire du respect de l'intégrité scientifique, telle que rappelée dans la déclaration de Singapour¹⁸ et du code de conduite européen pour l'intégrité de la recherche.¹⁹ Pour éviter des manquements aux principes élémentaires de l'intégrité scientifique et que surviennent des conflits à gérer dans

l'urgence, des institutions ont proposé des « règles Covid-19 » pour les auteurs. Par exemple, le Directoire de l'AP-HP, l'Inserm et les universités franciliennes ont demandé la mise en œuvre d'une charte unique de signature pour les articles qui sont issus de ces travaux.²⁰ Tous les articles scientifiques originaux rapportant les résultats des études à promotion AP-HP sur le SARS-CoV-2 doivent utiliser comme seule signature « *On behalf of the AP-HP / Universities / INSERM Covid-19 research collaboration* ».

La science ouverte repose sur l'ouverture des données, telle qu'elle est précisée en France par la loi *Pour une République numérique* d'octobre 2016.²¹ Les revues prestigieuses ont fait signer des « *data sharing statements* » aux auteurs, par lesquels ils s'engagent à partager leurs données avec les chercheurs qui ont un projet dans le même domaine, par exemple une métaanalyse. Des revues n'exigent pas le partage de données, ce qui est en contradiction avec les recommandations du Comité International des Rédacteurs de Revues Médicales [ICMJE].²² La conservation des données, telle que précisée dans la déclaration de Singapour, doit être rappelée : « *les chercheurs doivent conserver les données brutes de manière transparente et précise de façon à permettre la vérification et la réplique de leurs travaux* ».¹⁷

En définitive, la vitesse et la précipitation de la communication de résultats partiels, non évalués par les pairs, nuisent à la crédibilité de l'essai concerné et à la confiance du public dans les essais thérapeutiques en général. Ils alimentent la critique des médias et portent un mauvais coup à la science. La justification de communiquer un résultat préliminaire avec comme argument de ne pas faire perdre une chance à des patients ultérieurs n'est pas recevable. Les autorisations laxistes ne viennent pas en supplément des autorisations conformes aux impératifs scientifiques. Elles compromettent ces dernières en réduisant leur recrutement et finalement retardent la mise à la disposition de traitements efficaces pour les patients.

10. Considérations éthiques

Sur le plan individuel de la relation de confiance médecin-soignant, le consentement éclairé écrit, nécessaire à toute inclusion, se heurte à des difficultés inédites avec la Covid-19. Les réanimateurs ont l'expérience d'informer dans l'urgence, mais la tâche s'avère difficile en période de confinement et de crise. En effet l'information connue du corps médical est encore fragmentaire et sa discussion auprès de personnes hypoxiques ou âgées, en l'absence des proches confinés à domicile, nécessite un temps et une disponibilité qui fait justement défaut aux équipes soignantes.

Les considérations éthiques ont aussi une dimension institutionnelle.²³ Sur ce plan, les autorités publiques ont plusieurs obligations envers les praticiens et les communautés lors d'une urgence de santé publique. L'obligation de prévoir les problèmes éthiques qui surgissent ; l'obligation de protéger, c'est-à-dire de soutenir les travailleurs de la santé et les populations vulnérables ; et l'obligation de guider, et donc de mettre sur pied des plans d'urgence en cas de pression sur une variété de ressources lors d'une flambée.²⁴ L'obligation de guider, en matière d'enregistrement d'une nouvelle indication dans la Covid-19 d'un médicament existant, peut être détournée au nom de la demande d'accélération de projets. Le contournement des dispositifs réglementaires apparaît dans la mise en place d'études « *compassionnelles* » ou de « *cohortes sous prescription hors AMM avec étude rétrospective des observations* ».

Les prescriptions « compassionnelles » sont reconnues par Eurordis dans le cadre des maladies rares, mais l’alliance prévient qu’une « *communication prématurée sur des résultats prometteurs après un test sur un modèle animal unique ou sur quelques patients est préjudiciable à tous, car les vues présentées ne sont pas équilibrées. Il y a souvent trop de battage médiatique et trop peu de données* ». ²⁵ Eurordis s’inspire du système français des Autorisations temporaires d’utilisation [ATU] de cohorte. Ces ATU sont délivrées à titre exceptionnel aux conditions suivantes : le médicament est destiné à traiter des maladies graves ou rares ; il n’existe pas de traitement approprié ; la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ; l’efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées au vu des résultats d’essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d’une demande d’Autorisation de mise sur le marché [AMM]. ²⁶ Ces conditions ne sont pas remplies dans la prescription d’HCQ pour la prévention des formes graves de la Covid-19. Aux États-Unis, les systèmes de régulation sont différents mais les spécialistes soulignent que le « *compassionate* » ou « *off-label drug use* » ne peut apporter de preuve et concurrence les essais contrôlés nécessaires pour établir un traitement. ¹⁶

En résumé,

L’analyse des essais conduits au cours de la première vague épidémique de la Covid-19 permet de tirer des enseignements pour leur conduite lors d’une deuxième vague ou d’une nouvelle pandémie. Au prix de tâtonnements et d’erreurs, la conduite des essais thérapeutiques en situation d’urgence sanitaire bénéficiera d’une analyse précise et professionnelle, à distance de la crise, et sans parti pris à charge ou à décharge. Après avoir travaillé ensemble, il faudra réfléchir ensemble.

Pour le grand public, les règles contraignantes des essais thérapeutiques peuvent apparaître lourdes et inadaptées à la demande des patients et de leurs proches en cas d’urgence et au vu de drames médicaux. ²⁷ L’expérience actuelle montre cependant le danger d’une approche purement empathique ou compassionnelle, car elle retarde la réponse à la question de l’efficacité des médicaments testés. L’administration hospitalière a réagi avec rapidité en mobilisant ses structures de conduite des essais thérapeutiques mises en place depuis plusieurs décennies. La pandémie a conduit à adopter des stratégies d’essais qui s’adaptent au fur et à mesure de l’évolution de la situation clinique et qui permettent de tester rapidement plusieurs hypothèses thérapeutiques en même temps. En revanche, le manque de coordination, de concertation et de coopération des essais thérapeutiques au niveau national, européen et international est regrettable. Ce manque de coordination a généré un manque de coopération qui est en partie responsable d’essais multiples, redondants, avec de petits effectifs, qui risquent d’être non concluants. En période de pandémie aussi bien qu’en situation ordinaire, les règles de l’évaluation critique des méthodes et des résultats doivent s’appliquer. Il en est de même de la déontologie scientifique et médicale, du respect de l’intégrité scientifique et de l’éthique de la communication des résultats.

Recommandations

L’Académie nationale de médecine, l’Académie des sciences et l’Académie nationale de pharmacie,

- recommandent une coordination de la recherche thérapeutique en France qui trouve un équilibre entre compétition et coopération. Cela peut se faire sous l'égide d'alliances nationales comme AVIESAN, afin d'éviter les redondances qui dispersent le recrutement et compromettent la puissance statistique des essais ;
- appellent à une révision des procédures d'agrément des projets et au renforcement des moyens des comités d'experts [CPP, ANSM] pour accélérer leurs procédures. Les délais d'accès ou la durée de leurs évaluations sont le prétexte, dans l'urgence, à les contourner ;
- soulignent la nécessité de respecter les attributions des Comité de surveillance et de suivi (CSI) et de s'interdire toute communication prématurée ;
- demandent qu'une coordination des essais et une standardisation de leurs procédures [conditions, conduite, évaluation, enregistrement, communication] soient instaurées au niveau européen.

Tableau : Grands essais multicentriques chez des patients Covid-19 hospitalisés

Essai	Critères d'inclusion [effectif]	Comparateur	Traitement testé	Critère principal de jugement
ACTT ¹ (USA)	Adultes hospitalisés, PCR+, infiltrats radiologiques ou SaO ₂ <94 % ou besoin d'oxygène ou de ventilation [>572]	Placebo (double insu)	remdesivir	Délai de récupération (2 options)
Recovery ² (UK)	Enfants et adultes hospitalisés, suspects ou PCR+ [6000] Deuxième randomisation si SaO ₂ <92 % ou CRP>75 mg/l	TS seul (ouvert)	TS + lopinavir-ritonavir ou TS + HCQ ou TS + <i>dexamethasone</i> ou TS + <i>azithromycine</i> TS + <i>tocilizumab</i>	Statut à 28 jours : sortie, recours à la ventilation ou à l'hémodialyse, mort
DisCoVeRy ³ (France)	Adultes hospitalisés, SaO ₂ <94 % ou ventilés [3200 visés, 730 inclus]	TS seul (ouvert)	TS + lopinavir-ritonavir ou TS + HCQ ou TS + remdesivir ou TS + lopinavir-ritonavir + <i>interféron bêta-1a</i>	Statut à 15 jours : sortie (2 options), hospitalisé (4 options), mort
Solidarity ⁴ (OMS)	Adultes hospitalisés PCR+ [plusieurs milliers]	TS seul (ouvert)	TS + lopinavir-ritonavir ou TS + HCQ ou TS + remdesivir	Mortalité toutes causes à 29 jours

Abréviations : ACTT, Adaptive Covid-19 Treatment Trial; HCQ, hydroxychloroquine ; TS, traitement standard.

Ces protocoles sont dits adaptatifs : ACTT, Recovery et Discovery pourraient inclure d'autres thérapeutiques et ajouter des bras en fonction de l'évolution des connaissances. ACTT et Solidarity ont modifié leur critère principal de jugement.

Références

- ¹ Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;May 22 (DOI: 10.1056/NEJMoa2007764)
- ² EudraCT 2020-001113-21
- ³ NCT04315948
- ⁴ NCT04330690
- ⁵ Grein J, Ohmagari N, Shin D et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. DOI : 10.1056/NEJMoa2007016
- ⁶ Rosebberg ES, Dufort EM, Udo T et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. DOI : 10.1001/jama.2020.8630
- ⁷ Tang W, Cao Z, Han M et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate Covid-19: open label, randomised controlled trial. doi.org/10.1136/bmj.m1849
- ⁸ Cao B, Wang Y, Wen D et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. doi : 10.1056/NEJMoa2001282
- ⁹ <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/professionnels-de-sante/article/liste-des-projets-de-recherche-impliquant-la-personne-humaine-a-visee>
- ¹⁰ <https://www.inserm.fr/connaitre-inserm/programmes-recherche/reacting-research-and-action-targeting-emerging-infectious-diseases>
- ¹¹ [https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Covid-19-Essais-cliniques-en-cours/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Covid-19-Essais-cliniques-en-cours/(offset)/0)
- ¹² https://www.natureindex.com/news-blog/how-coronavirus-is-changing-research-practices-and-publishing?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=2f131e19b0-briefing-dy-20200511_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-2f131e19b0-44073049%20
- ¹³ Horbach S. Pandemic Publishing: Medical journals drastically speed up their publication process for Covid-19. bioRxiv preprint posted April 18, 2020 doi:
- ¹⁴ <https://wellcome.ac.uk/press-release/publishers-make-coronavirus-covid-19-content-freely-available-and-reusable>
- ¹⁵ Rome BN, Avorn J. Drug evaluation during the Covid-19 pandemic. doi : 10.1056/NEJMp2009457
- ¹⁶ Kalil AC. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA* 2020;323:1897-8.
- ¹⁷ Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020 /doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6
- ¹⁸ https://www.inserm.fr/sites/default/files/201708/Inserm_declarationSingapourIntegriteRecherche_2010.pdf
- ¹⁸ <https://allea.org/code-of-conduct/>
- ¹⁹ <http://recherche.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/77/files/2020/05/SupplementCharteSignature.pdf>
- ²⁰ <http://recherche.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/77/files/2020/05/SupplementCharteSignature.pdf>

²¹https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=CAD8B941F0798311111EA244EDF61461.tplgfr41s_3?cidTexte=JORFTEXT000033202746&categorieLien=id

²² <http://www.icmje.org/recommendations/translations/>

²³ Alperovitch A, Lazar P. L'éthique des essais thérapeutiques. *médecine/sciences* 2020;36:303-6

²⁴ <https://www.thehastingscenter.org/ethicalframeworkcovid19/>

²⁵ <https://download2.eurordis.org/positionpapers/early-access-to-medicines-in-europe-compassionate-use-to-become-a-reality.pdf>

²⁶ [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/COVID-19-ATU-Mesures-exceptionnelles/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/COVID-19-ATU-Mesures-exceptionnelles/(offset)/0)

²⁷ <https://doi.org/10.1051/medsci/2020107>