

LIENARD Mickaël

Université de Lille  
Faculté D'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)  
Master Ingénierie de la Santé parcours Recherche Clinique

**Est-il éthique de ne pas autoriser le compassionate use en  
recherche clinique vétérinaire et quel impact cela a-t'il sur  
les inclusions des études cliniques ?**

Sous la direction de Mr WALLARD Alexandre

Mémoire de fin d'études de la 2<sup>ème</sup> année de Master

Année universitaire 2020-2021

M2 Healthcare business et recherche clinique - en contrat de professionnalisation

Composition du jury :

Président du jury : Mr DE JONCKHEERE Julien, professeur à l'ILIS

Directeur de mémoire : Mr WALLARD Alexandre, professeur à l'ILIS

Invité professionnel : Mr DEQUIREZ Geoffroy, project leader chez Oncovet Clinical  
Research

Date de soutenance : 24 Juin 2021

## Remerciement

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à l'aboutissement de ce mémoire.

Tout d'abord, je tiens à remercier la société Oncovet Clinical Research et en particulier Monsieur Geoffroy Dequirez, qui a été mon tuteur de stage puis le tuteur de mon contrat de professionnalisation. Il m'a donné de très bons conseils et orienté pour mon sujet de mémoire.

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude à mon directeur de mémoire, Monsieur Alexandre Wallard. Je le remercie pour sa disponibilité et de m'avoir encadré, orienté et prodigué d'excellents conseils.

Je remercie l'ensemble de l'équipe pédagogique de la Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS) ainsi que les intervenants professionnels qui m'ont fourni les outils nécessaires et des conseils pratiques quant à la réalisation de ce mémoire et à l'apprentissage théorique de la recherche clinique.

Enfin, merci à l'ensemble des personnes ayant contribué à ce travail, en particulier les personnes ayant donné de leur temps pour répondre à mon questionnaire et ceux qui ont relu ce mémoire.

# Sommaire

Liste des figures.....	5
Liste des tableaux.....	6
Liste des annexes.....	7
Liste des abréviations.....	8
Introduction.....	9
<b>I. La réglementation .....</b>	<b>11</b>
A. Réglementation chez l'Homme .....	11
1. En Europe .....	11
2. En France .....	12
a. Les Autorisations Temporaires d'Utilisation .....	12
b. Les Recommandations Temporaires d'Utilisation.....	13
3. En Belgique.....	14
4. Aux Etats-Unis .....	16
B. Compassionate use chez les animaux de compagnie .....	17
1. L'Autriche, l'exception.....	17
2. Un manque d'éthique ?.....	18
C. Exemples d'usage compassionnel .....	19
1. Le Mediator .....	19
2. L'Ervebo.....	19
D. Conclusion .....	20
<b>II. Méthodologie .....</b>	<b>21</b>
A. Objectif.....	21
B. Méthode.....	21
C. Le questionnaire.....	22
D. Les difficultés rencontrées .....	22
<b>III. Résultats.....</b>	<b>24</b>
A. L'influence de l'âge du patient sur la participation à un essai clinique .....	25
B. L'influence de l'âge du propriétaire sur la participation à un essai clinique.....	29
C. L'influence de l'âge de l'animal sur la participation à un essai clinique .....	32
D. L'impact de l'usage compassionnel dans les études cliniques.....	34
E. L'éthique en recherche clinique vétérinaire .....	35
<b>IV. Discussions et recommandations .....</b>	<b>38</b>
A. Synthèse des résultats et discussions .....	38

1. Reconnaissance de la recherche clinique vétérinaire .....	38
2. Participation aux essais cliniques .....	38
3. Solution au manque d'éthique .....	39
B. Recommandations.....	40
Conclusion .....	42
Bibliographie.....	43
Annexes .....	47

## Liste des figures

Figure 1 : Âge des personnes interrogées.....	24
Figure 2 : Catégorie des personnes interrogées.....	25
Figure 3 : Participation à une étude clinique humaine en fonction de la durée de l'étude et de la présence ou non de compassionate use .....	28
Figure 4 : Participation à une étude clinique vétérinaire en fonction de la durée de l'étude et de la présence ou non de compassionate use .....	31
Figure 5 : Pensez-vous que la perspective de pouvoir poursuivre le traitement en tant qu'usage compassionnel suite à une étude serait un atout pour les inclusions des études vétérinaires ? .....	35
Figure 6 : Que pensez-vous du fait de laisser les animaux de compagnie dans une impasse thérapeutique, sans accès à l'usage compassionnel ? .....	36
Figure 7 : D'après vous, quelle serait la meilleure solution contre l'absence de réglementation de l'usage compassionnel en médecine vétérinaire ? .....	37

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre de participant à la recherche clinique humaine sans compassionate use en fonction de l'âge du patient.....	26
Tableau 2 : Evaluation du lien entre l'âge du patient et la participation aux études sans compassionate use.....	26
Tableau 3 : Nombre de participant à la recherche clinique humaine avec compassionate use en fonction de l'âge du patient.....	29
Tableau 4 : Evaluation du lien entre l'âge du patient et la participation aux études avec compassionate use.....	29
Tableau 5 : Nombre de participant à la recherche clinique vétérinaire sans compassionate use en fonction de l'âge du propriétaire.....	30
Tableau 6 : Evaluation du lien entre l'âge du propriétaire et la participation aux études sans compassionate use .....	30
Tableau 7 : Nombre de participant à la recherche clinique vétérinaire avec compassionate use en fonction de l'âge du propriétaire.....	32
Tableau 8 : Evaluation du lien entre l'âge du propriétaire et la participation aux études avec compassionate use .....	32
Tableau 9 : Nombre de participant à la recherche clinique vétérinaire sans compassionate use en fonction de l'âge de l'animal.....	33
Tableau 10 : Evaluation du lien entre l'âge de l'animal et la participation aux études sans compassionate use .....	33
Tableau 11: Nombre de participant à la recherche clinique vétérinaire avec compassionate use en fonction de l'âge de l'animal.....	34
Tableau 12 : Evaluation du lien entre l'âge de l'animal et la participation aux études avec compassionate use .....	34

## Liste des annexes

Annexe 1 : Refus d'accès au compassionate use par le sponsor.....	47
Annexe 2 : Refus de participation à l'étude en l'absence de compassionate use.....	48
Annexe 3 : Autorisation d'accès au compassionate use par le sponsor .....	49
Annexe 4 : Questionnaire sur le compassionate use.....	50
Annexe 5 : Base de données du questionnaire .....	53

## Liste des abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AMG	Austrian Medicinal products Act
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ASV	Auxiliaire Spécialisé Vétérinaire
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPP	Comité de protection des personnes
EMA	Agence Européenne du Médicament
FDA	Food and Drug Administration
FFIP	Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique
IRB	Institutional Review Board
IFM	Intergroupe Francophone du Myélome
OCR	Oncovet Clinical Research
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

## Introduction

De nos jours, développer d'un médicament prend environ 12 à 15 ans [1] et coûte en moyenne 1 milliard de dollars avant qu'il ne soit enfin disponible sur le marché [2]. Beaucoup de patients atteints de maladie grave se retrouvent dans une impasse thérapeutique faute de traitement efficace [3] et ce nombre ne va faire qu'augmenter dans l'avenir avec, entre autres, l'augmentation du nombre de cancers [4]. Heureusement, les patients peuvent accéder à des traitements, qui ne sont pas encore autorisés sur le marché du médicament, car ils ont l'air bénéfiques pour eux à première vue. C'est ce que l'on appelle l'usage compassionnel ou compassionate use [3].

L'usage compassionnel est un programme permettant l'utilisation de médicaments ne bénéficiant pas d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans un but thérapeutique pour des patients en impasse thérapeutique [5] [6]. Ce sont généralement des patients atteints de pathologie très grave. De nombreux pays à travers le monde autorisent l'utilisation compassionnelle chez l'Homme mais chacun possède une réglementation différente concernant celle-ci [6].

Pour pouvoir être utilisé, le médecin doit formuler une demande auprès de l'entreprise pharmaceutique qui développe le médicament et auprès des autorités nationales qui doivent en accepter l'usage compassionnel. En Europe, la législation encadre cet usage uniquement chez l'Homme. De plus l'approbation peut-être plus ou moins longue, tout dépend de la réglementation propre au pays [7].

Concernant nos animaux de compagnie, il y a très peu de réglementation vis-à-vis du compassionate use, seuls quelques rares pays en possèdent une. Quant aux pays où il n'y en a pas, il dépend du bon vouloir du sponsor d'autoriser l'utilisation compassionnelle d'un traitement expérimental probant. Chez l'Homme, ce genre de problème n'arrive pas car très souvent, dans les protocoles sur les maladies graves comme le cancer, il n'y a pas de limite de temps dans le protocole. Cela signifie que le patient humain reçoit le traitement jusqu'à la rechute de maladie. Exemple : étude IFM (Intergroupe Francophone du Myélome) 2017-03 [8].

Je me suis donc posé la question suivante : est-il éthique de ne pas autoriser le compassionate use en recherche clinique vétérinaire et quel impact cela a-t-il sur les inclusions des études cliniques ?

Afin de pouvoir répondre à cette problématique, nous allons comparer les différentes réglementations qui régulent l'usage compassionnel humain et vétérinaire au niveau européen, français, belge et américain. Cet état des lieux sera suivi de la présentation d'un travail personnel ayant pour but d'avoir l'avis de la population sur le compassionate use vétérinaire et son potentiel manque d'éthique. Cela nous permettra de vérifier ou d'infirmer nos hypothèses et de proposer des solutions contre le manque d'éthique.

# I. La réglementation

## A. Réglementation chez l'Homme

### 1. En Europe

Depuis le 31 mars 2004, pour tous les états membres de l'Europe, l'article 83 du règlement (CE) N°726/2004 autorise les médicaments à être utilisés en vue d'un usage compassionnel, sous réserve que ce médicament fasse l'objet, soit d'une demande d'AMM auprès de l'agence européenne du médicament (EMA), soit d'essais cliniques. Seuls les médicaments répondants à l'un des critères suivants peuvent être admis en tant que compassionate use :

- Les traitements issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants : technologie de l'ADN recombinant ; expression contrôlée de gènes codants pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères ; méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux ;
- Les médicaments de thérapie innovante telle que définis dans l'article 2 du règlement CE n°1394/2007 ;
- Les médicaments contenant une nouvelle substance active qui, à la date du 20 novembre 2005, n'était pas autorisée dans la Communauté et dont l'indication thérapeutique est le traitement d'une des affections suivantes : SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète, et à compter du 20 mai 2008, maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires, maladies virales ;
- Les traitements désignés comme des médicaments orphelins conformément au règlement (CE) n°141/2000.

Critères optionnels :

- Les médicaments qui contiennent une nouvelle substance active qui, à la date du 20 novembre 2005, n'était pas autorisée dans la communauté ;
- Les traitements pour lesquels le demandeur démontre qu'ils présentent une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou que la délivrance d'une autorisation conformément à la

procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire ;

- Le règlement précité entend par « usage compassionnel », la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un des médicaments précités, à un groupe de patients ne pouvant pas être traité de manière satisfaisante par un médicament autorisé et souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger. Cette procédure correspondant en France aux dispositions précitées relatives à l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) dite de cohorte [9].

## **2. En France**

### **a. Les Autorisations Temporaires d'Utilisation**

En France, nous avons l'usage compassionnel à titre individuel appelé Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative depuis 1994. Celle-ci n'est pas concernée par ce règlement. L'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques, ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique, est conditionnée par l'obtention préalable d'une ATU.

Les ATU sont délivrées par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) dans les conditions suivantes :

- Les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- Leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée [10] [11] [12].

En pratique, il existe deux types d'autorisation temporaire d'utilisation :

- Les ATU dites de cohorte : elles sont sollicitées par le laboratoire et accordées à des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées par les résultats d'essais thérapeutiques menés en vue d'obtenir une demande

d'autorisation de mise sur le marché. La demande d'AMM doit avoir été déposée ou l'entreprise intéressée doit s'engager à la déposer dans un délai déterminé ;

- Les ATU dites nominatives : elles sont demandées par le médecin prescripteur au bénéfice d'un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elles sont accordées si l'efficacité et la sécurité des médicaments sont présumées en l'état des connaissances scientifiques [10] [11] [12].

Les traitements expérimentaux faisant l'objet d'une demande d'ATU sont uniquement disponibles dans les établissements de santé où ils sont directement administrés aux patients hospitalisés ou bien dispensés aux patients non hospitalisés, après inscription sur les listes de rétrocessions, par les pharmacies hospitalières qui y sont autorisées. Ces établissements sont bien évidemment approvisionnés par le laboratoire ayant les droits d'exploitation du médicament. L'exploitant peut fournir le traitement gracieusement ou moyennant une indemnité librement fixée par le laboratoire, souvent égale au prix maximal auquel il espère vendre le traitement [10] [12]. Les ATU sont octroyées pour une durée de 1 an possiblement renouvelable [12] et sont intégralement remboursées par la sécurité sociale grâce aux fonds de financement de l'innovation pharmaceutique (FFIP). Enfin, lorsqu'un médicament sous ATU obtient une AMM, si son prix net fixé par le comité économique des produits de santé (CEPS) est inférieur à l'indemnité demandée par le laboratoire, celui-ci se doit de rembourser la différence auprès de la Sécurité Sociale [10].

### **b. Les Recommandations Temporaires d'Utilisation**

Lorsqu'un médicament dispose déjà d'une autorisation de mise sur le marché pour une ou plusieurs indications données, mais que l'on souhaite l'utiliser en pratique pour d'autres indications, l'ANSM peut établir une recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Une RTU ne peut être délivrée qu'à condition que le besoin thérapeutique ne soit pas déjà couvert par un autre traitement, et que les données scientifiques permettent de considérer la balance bénéfice/risque favorable pour les patients concernés [13].

Les RTU ont été mis en place avec la loi Bertrand du 29 décembre 2011, suite à l'affaire Mediator®. Le but était de renforcer l'encadrement des prescriptions hors AMM. Depuis cette loi de 2011, la prescription d'un médicament hors AMM est encadrée par l'article L5121-12-1 du CSP (code de la santé publique), modifié en 2014 de la façon suivante : « Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve qu'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'ANSM sécurise l'utilisation de cette spécialité dans cette indication ou ces conditions d'utilisation et que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. » [14].

Les recommandations temporaires d'utilisation sont établies pour une durée maximale de trois ans, renouvelable. Elles sont mises à la disposition des prescripteurs par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou par l'entreprise qui assure l'exploitation de la spécialité concernée [14].

### **3. En Belgique**

En Belgique, il est nécessaire de faire la différence entre :

- Le compassionate use qui est la permission d'administrer, à un patient, un médicament n'ayant pas d'AMM en Belgique ;
- Le medical need qui est l'utilisation d'un médicament qui est bien enregistré en Belgique, mais pas pour l'indication concernée.

Dans ces deux situations, le laboratoire responsable de la spécialité pharmaceutique soumet un programme aux autorités. Ces programmes ne peuvent être autorisés que si l'entreprise projette de demander à terme l'enregistrement du médicament (compassionate use) ou l'enregistrement de l'indication pertinente (medical need) [15]. Ainsi, par dérogation aux dispositions de l'article 6, § 1<sup>er</sup> du 25 mars 1964 sur la réglementation des produits pharmaceutiques, les traitements non autorisés en Belgique peuvent être mis à disposition de patients en vue d'un usage compassionnel dans les cas où :

- Le Roi fixe des règles afin de rendre disponibles des médicaments à usage humain au sens de l'article 83 du Règlement (CE) N°726/2004 [15] ;
- Le Roi détermine les conditions et les modalités selon lesquelles les produits pharmaceutiques à usage humain peuvent être utilisés en cas d'exécution de programmes médicaux d'urgence. Par "programmes médicaux d'urgence", on entend la mise à disposition d'un médicament à usage humain afin d'aller à la rencontre des besoins médicaux au profit de patients souffrant d'une maladie chronique, d'une maladie qui affaiblit gravement la santé ou d'une maladie constituant une menace pour la vie. Cette pathologie ne peut être traitée de manière satisfaisante par les traitements disponibles dans le commerce et autorisés pour le traitement de cette maladie. Le médicament concerné doit avoir fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché mais l'indication pour le traitement de cette affection n'est toutefois pas autorisée ou le médicament à usage humain n'est pas encore sur le marché avec cette indication autorisée [16].

Article 106 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 : une demande d'exécution d'un programme relatif à la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel doit être adressée au ministre ou à son délégué et accompagnée de l'avis d'un comité d'éthique dont il ressort que le médicament remplit les critères pour pouvoir être utilisé en vue d'un usage compassionnel [17].

Enfin, l'article 107 du même arrêté royal du 14 décembre 2006 définit la procédure à suivre pour inclure un patient dans un programme d'usage compassionnel de la manière suivante : le médecin adresse une demande écrite par patient à l'exécutant du programme qui est la firme pharmaceutique [16]. Dans cette demande il déclare :

- Être conscient qu'il est personnellement responsable de l'utilisation d'un médicament non (pas encore) autorisé ;
- Que la maladie, pour laquelle le médicament sera administré, sera soit une maladie chronique, soit une maladie qui affaiblit gravement la santé, soit une maladie constituant une menace pour la vie. De plus, cette maladie ne peut être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve sur

le marché en Belgique et qui est autorisé pour le traitement de cette affection (le médecin donne une description de la maladie) ;

- Qu'il informera le patient concerné ou son représentant de manière claire et complète, conformément à la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient, de toutes les modalités du programme ;
- Et enfin qu'il demandera le plus tôt possible, et au plus tard avant le début du traitement par le médicament concerné, le consentement écrit du patient ou de son représentant à participer à ce programme [18].

#### **4. Aux Etats-Unis**

Aux Etats-Unis, c'est la Food and Drug Administration (FDA) qui est chargée de protéger la santé publique en assurant l'efficacité et la sécurité des produits et dispositifs médicaux à usage humain ou vétérinaire et en autorisant leur usage [19].

C'est également la FDA qui examine les demandes de compassionate use, plus communément appelé expanded access, et l'autorise ou non [19]. Comme en Europe, l'expanded access permet à un patient souffrant d'une maladie grave ou présentant un danger de mort immédiat d'accéder à un produit ou dispositif expérimental en dehors du cadre des essais cliniques. Cela signifie que ce produit ou dispositif n'a pas été ou n'est pas encore approuvé par la FDA [20].

Afin de faire une demande d'expanded access auprès de la FDA, le patient doit consulter un médecin agréé pour explorer toutes les options de traitement approuvées et les essais cliniques disponibles et décider alors qu'un expanded access est la seule option possible pour le patient [19].

Le médecin agréé accepte donc de superviser le traitement du patient et lui faire signer un consentement éclairé. Ce médecin travaille alors avec l'entreprise, qui fournira le traitement, pour fournir les informations et documents requis pour la demande à la FDA et l'Institutional Review Board (IRB) [19].

L'IRB a pour mission de protéger les droits et le bien-être des personnes participant en tant que sujets d'une étude [21]. Pour un expanded access, l'IRB

examine la demande et le consentement éclairé afin de s'assurer que le patient comprend la nature du produit médical expérimental pour le traitement proposé [19].

Enfin, la demande d'expanded access peut être accordée par la FDA si tous les critères suivants sont remplis :

- Le patient a une maladie ou est dans un état grave ou sa vie est immédiatement menacée par sa maladie ou son état ;
- Il n'existe pas de traitement alternatif comparable ou satisfaisant pour diagnostiquer, surveiller ou traiter la maladie ou l'affection ;
- L'inclusion du patient dans un essai clinique n'est pas possible ;
- Le bénéfice potentiel pour le patient justifie les risques potentiels du traitement ;
- Fournir le produit médical expérimental n'interférera pas avec les essais expérimentaux qui pourraient soutenir le développement d'un produit médical ou l'approbation de commercialisation pour l'indication de traitement [20].

En moyenne, la FDA autorise 99% de toutes les demandes d'expanded access [22].

## **B. Compassionate use chez les animaux de compagnie**

### **1. L'Autriche, l'exception**

Tous les pays possèdent donc une réglementation concernant les produits médicaux à usage humain et vétérinaire. Et comme vu précédemment, toutes ces réglementations contiennent une partie dédiée à l'utilisation compassionnelle humaine, cependant très peu de textes ont une partie réglementant l'usage compassionnel vétérinaire. Ce vide juridique fait que le compassionate use en médecine vétérinaire dépend entièrement du bon vouloir de l'industriel qui développe le traitement.

La seule exception semble être celle de l'Autriche. En effet, le paragraphe 8 de l'Austrian Medicinal Products Act (AMG) stipule que les spécialités médicinales ne nécessitent pas d'agrément si un médecin, un dentiste ou un vétérinaire, autorisé à exercer de manière indépendante en Autriche, certifie que la spécialité médicinale est nécessaire pour subvenir aux besoins d'un patient souffrant d'une maladie grave ou étant dans un état mettant en danger son pronostic vital. Il faut également que les

chances de le sauver soient peu susceptibles d'être atteintes avec une spécialité médicinale approuvée et disponible dans la pratique actuelle [23].

Toutefois, conformément au paragraphe 3 de l'AMG, il est interdit d'autoriser l'utilisation compassionnelle de traitements vétérinaires si, au vu de l'état actuel des connaissances scientifiques et de l'expérience pratique, il n'apparaît pas certain que le médicament, lorsqu'il est utilisé comme prévu, n'aura aucun des effets indésirables sur l'environnement sans bénéfices thérapeutiques pour compenser [23]. Malheureusement, la loi reste assez floue car elle ne mentionne pas à qui s'adresser, aucune information concernant la façon de faire une demande d'usage compassionnel n'est indiquée. Cependant, nous pouvons supposer que l'usage compassionnel animal est calqué sur celui de l'humain. En effet, le gouvernement autrichien a juste ajouté un paragraphe dans le texte de la loi sur l'usage des médicaments. Celui-ci mentionne le fait que les vétérinaires peuvent eux aussi faire des demandes de compassionate use mais le reste de la loi n'a pas subi de modification. Donc nous pouvons supposer qu'il faut s'adresser aux mêmes instances que pour le compassionate use humain.

## **2. Un manque d'éthique ?**

Durant mon alternance chez Oncovet Clinique Research (OCR), j'ai pu constater l'absence de compassionate use en médecine vétérinaire à plusieurs reprises et ses effets sur les études. Dans l'une des études sur laquelle je travaille, un traitement de l'anémie pour des chats atteints de déficience rénale chronique est actuellement en cours. Nous pouvons constater grâce aux hématocrites régulièrement effectués que le traitement est efficace sur l'anémie. De plus les propriétaires notent une nette amélioration de la qualité de vie de leur chat. Cependant, les chats inclus dans l'étude ne le sont que pour une durée maximale de 6 mois, après quoi ils n'ont plus accès au traitement et ne peuvent être réinclus dans l'étude. De nombreux propriétaires ont alors demandé à leur vétérinaire s'il était possible d'avoir le traitement expérimental en usage compassionnel. Toutefois, suite à une longue discussion avec le sponsor, ce dernier a décidé de ne pas autoriser l'usage compassionnel car si jamais cela se passe mal à cause du traitement (qu'un effet secondaire grave intervient par exemple), c'est la responsabilité du sponsor et d'OCR qui est engagée (Annexe 1). De plus, cette interdiction nous a déjà fait rater des inclusions alors que les critères d'éligibilité sont très sélectifs (Annexe 2).

A côté de cela, dans une autre étude de type escalade de dose sur le lymphome, nous devions recruter 8 chiens. Cette étude était divisée en 2 cohortes de 4 chiens se déroulant l'une après l'autre. A la fin de la première cohorte, le sponsor de l'étude nous a proposés d'inclure les chiens, qui ont bien réagi au traitement, dans la seconde cohorte à la dose minimale qui est égale à la dose maximale de la 1<sup>ère</sup> cohorte pour ne pas le laisser dans une impasse thérapeutique. Ces chiens n'ont pas fait partie de l'analyse de la 2<sup>nd</sup> cohorte car aucune donnée n'a été recueilli sur eux. Le sponsor a donc autorisé l'utilisation compassionnelle de son traitement expérimental dans un cadre un peu particulier car les chiens faisaient toujours « partie de l'étude » (Annexe 3).

## **C. Exemples d'usage compassionnel**

### **1. Le Mediator**

Le Mediator® est un médicament ayant une AMM dans le traitement adjuvant des hypertriglycémies et pour les personnes diabétiques en surcharge pondérale. Or, ce médicament a été utilisé dans une indication en dehors de celles de son AMM. Etant un médicament dérivé de l'amphétamine et donc un puissant anorexigène, il a été prescrit en tant que tel. Plus de six cents plaintes ont été déposées devant les tribunaux pour homicides et blessures involontaires par des patients et des associations de victimes. En dépit de sa toxicité avérée, on a laissé ce médicament pendant trente-trois ans sur le marché (1976-2009), remboursé par la Sécurité Sociale au taux le plus élevé, avant de l'interdire alors que la firme qui le fabriquait connaissait ses effets secondaires depuis la fin des années 1960 et que sa dangerosité avait été signalée par des revues scientifiques et par plusieurs praticiens isolés [24].

### **2. L'Ervebo**

L'Agence européenne des médicaments a donné un avis favorable pour une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne du vaccin Ervebo, le premier vaccin pour la protection des adultes contre la maladie Ebola. Le développement clinique d'Ervebo a été initié en réponse à l'épidémie d'Ebola de 2014-2016. Durant l'épidémie qui a sévi en République Démocratique du Congo, le vaccin a été utilisé dans le cadre d'un protocole d'usage compassionnel pour protéger les

personnes les plus exposées au risque d'infection, comme les travailleurs de la santé ou les personnes qui sont entrées en contact avec des patients infectés ou des contacts de contacts, conformément à une stratégie de vaccination en anneau. Les données d'essais cliniques et du programme d'utilisation compassionnelle ont montré que le vaccin Ervebo protège contre la maladie virale Ebola chez les humains après l'administration d'une dose unique [25] [26].

## D. Conclusion

Nous avons pu voir que la réglementation concernant l'usage compassionnel d'un traitement expérimental en thérapeutique humaine dépend de plusieurs acteurs, différents selon les pays. Beaucoup de pays ont leurs propres réglementations, parmi lesquels la France qui était en avance sur son temps en offrant la possibilité d'avoir accès au compassionate use 10 ans avant que le règlement européen n'encadre son accès pour tous les pays membres. De plus en France, nous faisons en sorte de faire passer les besoins des patients avant la réglementation européenne car grâce aux ATU/RTU, même si un médicament expérimental ne dispose pas d'une AMM ou qu'il n'est plus en phase de test dans un essai clinique, il peut tout de même être utilisé en tant que compassionate use ! Ces autorisations peuvent permettre de sauver des centaines de personnes comme dans le cas du vaccin Ervebo. Néanmoins, il est important de faire les demandes d'utilisations dans les règles de l'art pour ne pas revivre le scandale du Mediator®.

En revanche, en ce qui concerne la réglementation de l'usage compassionnel en médecine vétérinaire, nous pouvons dire que, mise à part l'Autriche, le monde est en retard à ce sujet. En effet, l'Autriche est le seul pays disposant d'une réglementation permettant aux vétérinaires de faire une demande d'usage compassionnel pour un produit pharmaceutique expérimental, bien que la législation reste floue car nous ne savons pas à qui il faut s'adresser pour en faire la demande.

## **II. Méthodologie**

### **A. Objectif**

Afin de répondre à la question suivante « est-il éthique de ne pas autoriser le compassionate use en recherche clinique vétérinaire et quel impact cela a-t-il sur les inclusions des études cliniques ? », j'ai décidé de diffuser un questionnaire. L'objectif de celui-ci sera de mettre en évidence le manque d'éthique en recherche clinique vétérinaire. Ce questionnaire aura également pour but de démontrer l'impact du compassionate use sur la recherche clinique vétérinaire car pour rappel, dans le cadre de mon alternance chez Oncovet Clinical Research, j'ai déjà eu plusieurs refus de participer à une étude car il n'y avait aucune possibilité de continuer le traitement en tant que compassionate use à la fin de l'étude. Enfin, j'essaierai également de démontrer l'impact de l'usage compassionnel sur la recherche clinique humaine, mais rien n'est sûr car il est dans la nature de l'Homme de tout essayer pour tenter de survivre. C'est pourquoi je pense que, compassionate use ou non, peu importe l'âge des personnes interrogées, ils accepteront de participer à une étude clinique en grande majorité. Nous pourrions éventuellement observer une certaine réticence chez les personnes âgées, celles-ci refusant de participer aux études de peur d'être utilisées comme cobayes ou que leur animal de compagnie soit utilisé comme cobaye.

### **B. Méthode**

Pour répondre à ma problématique, j'ai donc décidé de diffuser un questionnaire sur le compassionate use auprès des professionnels de la recherche clinique en France (médecins, vétérinaires, attachés de recherche clinique (ARC), auxiliaires spécialisés vétérinaire (ASV)) et auprès des propriétaires d'un animal de compagnie pour savoir s'ils accepteraient de participer à une étude sans compassionate use et s'ils trouvent cela éthique qu'il n'y en ait pas pour les animaux en France.

En raison de la situation sanitaire actuelle par rapport à la Covid-19, ce questionnaire se présentera sous la forme d'un Google Form et sera diffusé par le biais des réseaux sociaux tels que LinkedIn ou encore Facebook. Je contacterai également par mail les très nombreux professionnels de la recherche clinique humaine ainsi que de la recherche clinique vétérinaire dont j'ai pu récupérer les contacts lors de mes différents stages. Afin d'atteindre le plus de propriétaires d'animaux de

compagnie possible, je passerai par les responsables de la Société Centrale Canine qui est une association regroupant de très nombreux clubs de race canine. Enfin, je demanderai à Mme Sophie Lecuona, responsable de scolarité des Masters 2 à l'ILIS, de bien vouloir diffuser mon questionnaire par mail auprès des étudiants.

### **C. Le questionnaire**

Dans le but d'apporter une réponse à mes différentes hypothèses, j'ai élaboré mon questionnaire de façon à croiser mes différentes variables que sont la possibilité d'avoir accès au compassionate use, le temps de l'étude, le type de recherche clinique (humaine ou vétérinaire) et l'âge du patient/propriétaire. De cette façon, selon les réponses obtenues, je pourrai déterminer quelle variable a une influence sur les inclusions. Vous trouverez en Annexe 4 le questionnaire qui a été diffusé.

### **D. Les difficultés rencontrées**

Lors de la conception et la diffusion de ce questionnaire, j'ai dû faire face à un certain nombre de problèmes. Le premier a été de devoir adapter mon discours pour ne pas utiliser de termes trop techniques, trop professionnels et de choisir un vocabulaire adapté pour les propriétaires d'animaux de compagnie. Malgré cela, l'explication de l'usage compassionnel présente dans mon questionnaire n'était visiblement pas suffisamment clairs car de nombreuses personnes m'ont contactées par mail afin d'avoir plus de renseignements et d'explications sur l'usage compassionnel.

Ensuite, dans un premier temps, les responsables de la Centrale Canine n'ont pas accepté de diffuser mon questionnaire car ils jugeaient que les propriétaires d'animaux de compagnie n'étaient pas la cible de ce questionnaire et m'ont conseillé de me tourner vers des vétérinaires. Heureusement, suite à plusieurs échanges avec eux, j'ai réussi à leur faire comprendre que les propriétaires d'animaux de compagnie étaient bien la cible principale de ce questionnaire car ce sont eux qui décident ou non de faire participer leur animal à une étude clinique. Suite à quoi, ils ont finalement accepté de diffuser mon questionnaire à leur réseau de clubs de race. Cependant, le nombre de réponses ayant très peu augmenté suite à ces échanges, je doute qu'ils aient réellement diffusé mon questionnaire.

Un autre problème a été le manque de visibilité de la recherche clinique vétérinaire. En effet, parmi les nombreux professionnels de la recherche clinique humaine que j'ai contactés, plusieurs d'entre eux m'ont recontacté car ils ignoraient l'existence de la recherche clinique animale et confondaient celle-ci avec la recherche préclinique. Lors de ces échanges, j'ai pu apprendre l'existence de réglementation en recherche préclinique. Plusieurs ARC, ayant travaillé en recherche préclinique par le passé, m'ont parlé du fait que la souffrance animale était inévitable en recherche préclinique mais que lorsque le directeur chargé des études précliniques considérait que les animaux étaient en souffrance, ils étaient euthanasiés. Cela me fait encore plus me poser la question du pourquoi il n'existe aucune réglementation concernant le compassionate use en recherche clinique animale.

Lors d'une visite de monitoring, j'ai eu l'occasion de discuter de mon questionnaire avec un investigateur et un ASV. J'ai alors découvert que ceux-ci avaient répondu à mon questionnaire en tant que propriétaire d'un animal de compagnie et non en tant que professionnel de la recherche clinique vétérinaire. Et lors de l'extraction de la base de données, je me suis rendu compte que peu de personnes avaient répondu en tant que professionnel de la recherche clinique animale, je pense donc que la plupart d'entre eux ont répondu en tant que propriétaire d'un animal de compagnie.

Enfin j'ai pu remarquer que le nombre de réponses de la part des professionnels de la recherche clinique en général était relativement faible par rapport au nombre de personnes contactées. Je pense donc que la majorité des professionnels contactés n'a pas pris le temps de répondre à mon questionnaire par manque de disponibilité, et que, parmi ceux qui ont pris le temps d'y répondre, peu d'entre eux ont répondu en tant que professionnel de la recherche clinique.

### III. Résultats

La diffusion du questionnaire a permis de recueillir un total de 251 réponses (Annexe 5). Parmi celles-ci, nous comptons 142 réponses de la part de propriétaires d'animal de compagnie, 90 de professionnels de la recherche clinique humaine et 20 de professionnels de la recherche clinique vétérinaire, dont 37 professionnels n'ayant pas d'animal de compagnie : 3 en recherche vétérinaire et 34 en recherche humaine. Parmi les personnes interrogées, 129 personnes (51,4%) sont âgées de 18 à 30 ans, 84 (33,5%) de 31 à 50 ans, 37 (14,7%) de 51 à 70 ans et 1 (0,4%) de plus de 70 ans (Figure 1). Ces personnes sont réparties en 3 catégories (Figure 2) : les propriétaires d'animaux de compagnie qui représentent 56,2% des personnes interrogées, les professionnels de la recherche clinique humaine qui représentent 35,9% de l'échantillon et les professionnels de la recherche clinique vétérinaire qui représentent 8,0% de notre population étudiée.

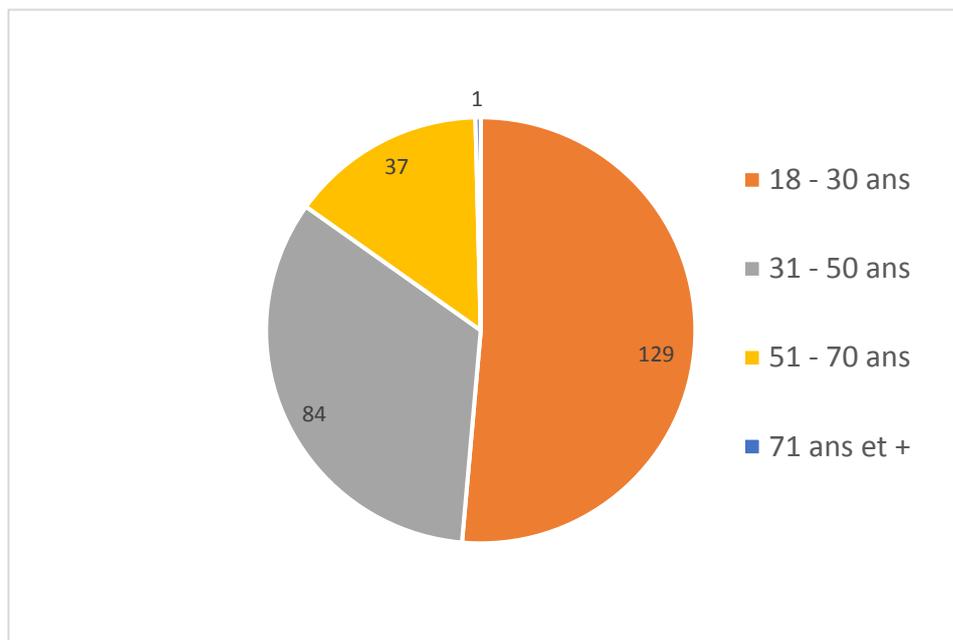


Figure 1 : Âge des personnes interrogées

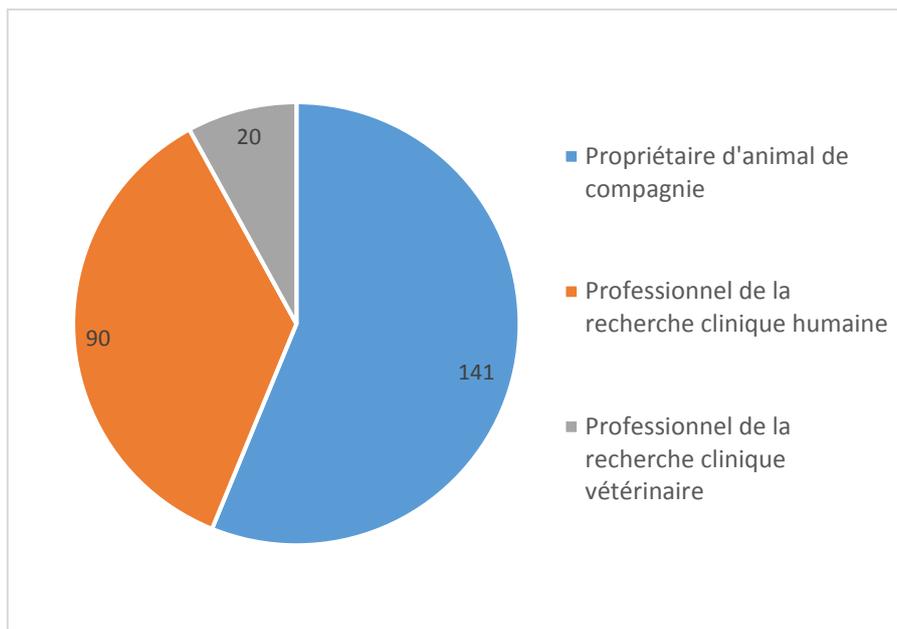


Figure 2 : Catégorie des personnes interrogées

## A. L'influence de l'âge du patient sur la participation à un essai clinique

Afin de confirmer mon hypothèse qui est « peu importe l'âge des personnes interrogées, ils accepteront de participer à une étude clinique en grande majorité, même sans compassionate use », les âges des participants au sondage ont été récoltés. Ainsi, nous avons 129 personnes âgées de 18 à 30 ans, 84 de 31 à 50 ans, 37 de 51 à 70 ans et 1 de plus de 70 ans. Nous pouvons voir dans le Tableau 1 que les participants les plus jeunes sont ceux qui refusent le plus de participer avec 26 refus, soit 74,29% des refus, et qu'ils sont également ceux participant à des études de toutes durées de façon hétérogène. Nous notons également que plus de 2 tiers des personnes ayant 31 à 50 ans participent à des études de courte durée. 32 (38,10%) participent à une étude de 6 mois et 28 (33,33%) à une étude de 2 ans. Enfin, les personnes de 51 à 70 ans sont celles qui participent le plus à une étude de 6 mois avec 37,84% de participation.

Âge de la personne	Aucune, je ne souhaite pas participer	6 mois d'étude	2 ans d'étude	5 ans d'étude	10 ans d'étude
18 - 30 ans	26	30	29	27	17
31 - 50 ans	2	32	28	8	14
51 - 70 ans	7	14	7	5	4
71 ans ou plus	0	0	0	1	0

*Tableau 1 : Nombre de participant à la recherche clinique humaine sans compassionate use en fonction de l'âge du patient*

Afin de confirmer mon hypothèse, j'ai réalisé un test du Khi<sup>2</sup> pour vérifier l'absence de lien entre l'âge des patients et la participation à une étude (Tableau 2). Et d'après ce test, nous pouvons dire qu'il y a un lien entre l'âge des patients et la participation à une étude selon sa durée et sans compassionate use car la p-value de 0,2% est inférieure au seuil de risque de 5%. Cela signifie qu'en l'absence de compassionate use, si la durée de l'étude n'est pas suffisamment longue, les patients risquent de ne pas participer à l'étude selon l'âge qu'ils ont. Et visiblement, ce serait les populations les plus jeunes, et non les plus âgées, qui refusent le plus de participer aux études sans compassionate use.

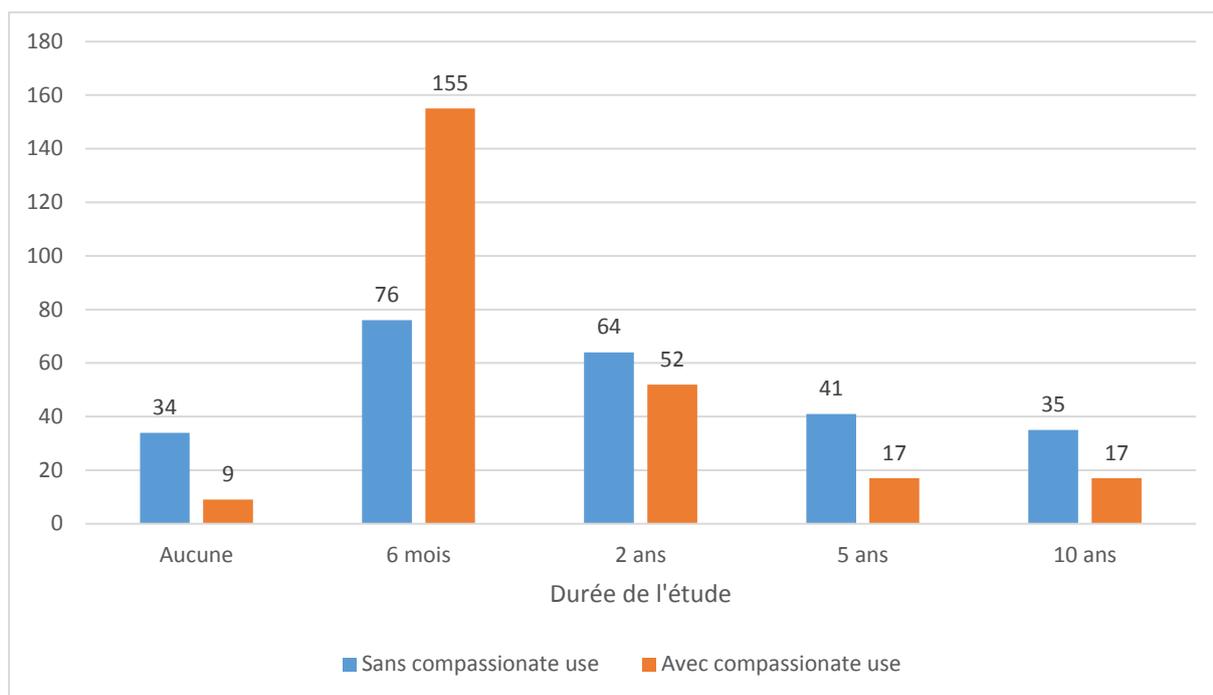
Participation à la recherche clinique humaine sans compassionate use			
Test	Résultats	p-value	Significatif au seuil de 5%
Khi <sup>2</sup>	30.002393	0.00279011	Oui

*Tableau 2 : Evaluation du lien entre l'âge du patient et la participation aux études sans compassionate use*

Etant donné qu'il semble y avoir un lien entre l'âge des patients et la participation à une étude en l'absence d'usage compassionnel, nous allons vérifier s'il y a toujours un lien lorsqu'il y a accès à ce dernier. Nous pouvons voir sur la Figure 3 que lorsqu'il est possible de continuer le traitement en tant que compassionate use, les patients sont plus enclins à participer à des études de courte durée (6 mois). En

effet, nous passons de 76 patients acceptant de participer à une étude de courte durée sans compassionate, à 155 participants s'il y a le compassionate use. Soit une augmentation de la participation de 103,95%. Nous pouvons également observer une très forte diminution du taux de patient ne souhaitant pas participer aux essais cliniques s'il n'y a pas de compassionate use. Effectivement, nous passons de 34 à 9 personnes refusant de participer à un essai clinique, soit une diminution du refus de participer de 73,53%.

Ce graphique montre que le taux de participation, à des études de longue durée (2 à 10 ans) sans compassionate use, diminue en faveur de la participation à des études de plus courte durée avec compassionate use. Le taux de participant aux études de 2, 5 et 10 ans diminue respectivement de 12 (18,75%), 24 (58,54%) et 18 (51,43%). Les patients éprouvent donc moins de réticence à participer à un essai clinique à courte durée dès lors qu'ils peuvent continuer à prendre le traitement en compassionate use. Nous noterons tout de même une diminution moindre du taux de participant pour les études durant 2 ans. Cela s'explique par le fait que les participants à des études de 5 et 10 ans, où ceux ne souhaitant pas participer lorsqu'il n'y a pas de compassionate use, souhaite participer à des études de moins longue durée (6 mois ou 2 ans) lorsqu'ils ont accès au compassionate use. Cette réticence à la participation à une étude clinique de courte durée peut être due au manque de connaissances concernant les effets secondaires sur le long terme.



*Figure 3 : Participation à une étude clinique humaine en fonction de la durée de l'étude et de la présence ou non de compassionate use*

Encore une fois, d'après le test du  $\chi^2$  (tableau 3), nous pouvons dire qu'il y a un lien entre l'âge des patients et la participation à une étude selon sa durée et avec compassionate use car la p-value de 4% est inférieure au seuil de risque de 5%. Cela signifie que même avec la possibilité de continuer le traitement en compassionate use, si la durée de l'étude n'est pas suffisamment longue, les patients risquent de ne pas participer à l'étude. Et encore une fois, d'après le Tableau 3, il semblerait que ce soit les personnes les plus jeunes (18 à 30 ans) qui sont les plus susceptibles de refuser de participer à une étude de courte durée. En revanche le reste de la population interrogée accepte sans exception de participer à l'étude.

Cependant, nous pouvons tout de même dire que le lien entre les variables est relativement incertain. Si nous évaluons la corrélation entre les variables au seuil de risque de 1%, nous pouvons conclure qu'il n'y a pas de lien entre les variables car  $1\% < 4\%$ . De plus au risque de 1%, les conclusions des tests précédents restent inchangées. Il semble donc que, dès lors que la possibilité de continuer le traitement en compassionate use, la durée de l'étude et l'âge du patient n'ont plus d'importance quant à la volonté de participer à l'étude ou non.

Âge de la personne	Aucune, je ne souhaite pas participer	6 mois d'étude	2 ans d'étude	5 ans d'étude	10 ans d'étude
18 - 30 ans	9	69	31	12	8
31 - 50 ans	0	61	16	4	3
51 - 70 ans	0	24	5	2	6
71 ans ou plus	0	1	0	0	0

Tableau 3 : Nombre de participant à la recherche clinique humaine avec compassionate use en fonction de l'âge du patient

Participation à la recherche clinique humaine avec compassionate use			
Test	Résultats	p-value	Significatif au seuil de 5%
Khi <sup>2</sup>	21.772418	0.040151	Oui

Tableau 4 : Evaluation du lien entre l'âge du patient et la participation aux études avec compassionate use

## B. L'influence de l'âge du propriétaire sur la participation à un essai clinique

Nous avons vu que l'âge du patient avait un lien avec la participation à l'étude en l'absence de compassionate use. Nous allons voir s'il y a toujours ce lien lorsque le patient devient propriétaire d'un animal de compagnie. Le Tableau 4 montre que les résultats du sondage restent sensiblement les mêmes que ceux du Tableau 1. Seul le nombre de personnes de 31 à 50 ans participant aux études de 6 mois, sans usage compassionnel, augmente.

Âge du propriétaire	Aucune, je ne souhaite pas participer	6 mois d'étude	2 ans d'étude	5 ans d'étude	10 ans d'étude
18 - 30 ans	17	36	34	25	17
31 - 50 ans	5	53	13	7	6
51 - 70 ans	7	16	9	3	2
71 ans ou plus	0	0	0	1	0

*Tableau 5 : Nombre de participant à la recherche clinique vétérinaire sans compassionate use en fonction de l'âge du propriétaire*

Afin de vérifier le lien entre les variables, nous allons refaire un test du Khi<sup>2</sup> (Tableau 5). D'après le résultat de ce dernier, nous pouvons dire qu'il y a un lien entre l'âge des propriétaires et la participation à une étude selon sa durée et sans compassionate use car la p-value de 0,02% est inférieure au seuil de risque de 5%. Cela signifie qu'en l'absence de compassionate use, si la durée de l'étude n'est pas suffisamment longue, les propriétaires risquent de ne pas faire participer leur animal de compagnie à l'étude en fonction de leur âge. Encore une fois, il semblerait que ce soit les propriétaires les plus jeunes les plus enclins à refuser de participer à une étude en l'absence de compassionate use.

Participation à la recherche clinique vétérinaire sans compassionate use			
Test	Résultats	p-value	Significatif au seuil de 5%
Khi <sup>2</sup>	36.314472	0.00028835	Oui

*Tableau 6 : Evaluation du lien entre l'âge du propriétaire et la participation aux études sans compassionate use*

Comme précédemment, nous allons vérifier s'il y a toujours un lien entre l'âge du propriétaire de l'animal de compagnie et la participation aux études mais en présence de compassionate use cette fois-ci. Encore une fois, le taux de propriétaires d'animal de compagnie prêt à faire participer leur animal dans une étude clinique de courte durée (6 mois) augmente drastiquement lorsqu'il y a la possibilité de continuer

le traitement en dehors de l'étude comme le montre la Figure 4 et le Tableau 7. En effet, nous passons de 105 participants à une étude sans compassionate use durant au maximum 6 mois à 175 participants avec compassionate use, soit une augmentation de la participation de 66,66%. Nous observons également une forte diminution du nombre de propriétaires ne souhaitant pas participer aux essais cliniques s'il n'y a pas de compassionate use. Nous passons de 29 à 16 personnes refusant de participer à un essai clinique, soit une diminution du refus de participer de 44,83%.

Ce graphique montre que le taux de participation, à des études de longue durée (2 à 10 ans) sans compassionate use, diminue en faveur de participation à des études de plus courte durée avec compassionate use. Le taux de participant aux études de 2, 5 et 10 ans diminue respectivement de 27 (48,21%), 19 (54,28%) et 11 (44,0%). Les propriétaires éprouvent donc moins de réticence à participer à un essai clinique de courte durée dès lors que leur animal peut continuer à prendre le traitement en compassionate use.

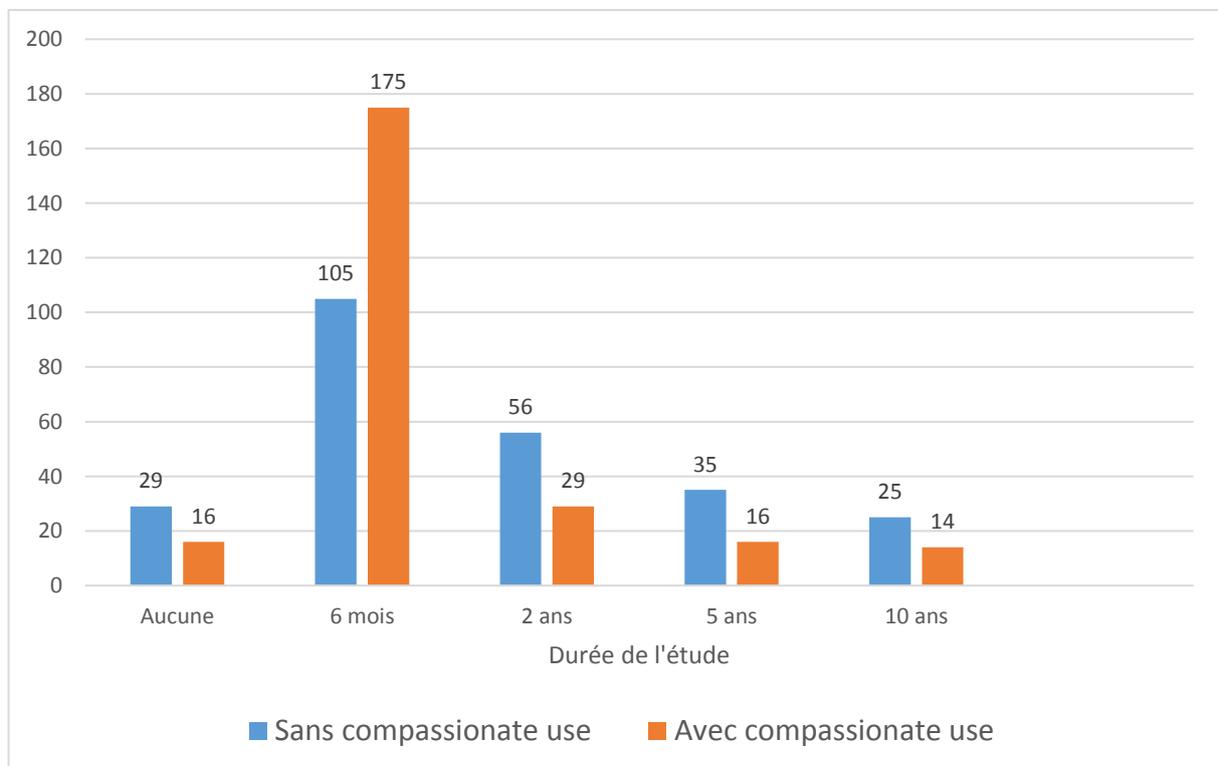


Figure 4 : Participation à une étude clinique vétérinaire en fonction de la durée de l'étude et de la présence ou non de compassionate use

Âge du propriétaire	Aucune, je ne souhaite pas participer	6 mois d'étude	2 ans d'étude	5 ans d'étude	10 ans d'étude
18 - 30 ans	10	82	19	10	8
51 - 70 ans	2	25	4	4	2
31 - 50 ans	4	67	6	3	4
71 ans ou plus	0	1	0	0	0

Tableau 7 : Nombre de participant à la recherche clinique vétérinaire avec compassionate use en fonction de l'âge du propriétaire

Afin de vérifier l'absence de lien entre les variables, nous avons fait un test du  $\chi^2$  (Tableau 6). D'après ce test, nous pouvons dire qu'il n'y a aucun lien entre l'âge des propriétaires et la participation à une étude selon sa durée et avec compassionate use car la p-value de 76,53% est nettement supérieure au seuil de risque de 5%. Ce qui signifie que la durée de l'étude et l'âge du propriétaire n'ont pas d'importance lorsqu'il y a la possibilité de continuer le traitement en compassionate use, la grande majorité des propriétaires accepteront de faire participer leur animal dès la durée minimale de l'étude comme le montre la Figure 4.

Participation à la recherche clinique vétérinaire avec compassionate use			
Test	Résultats	p-value	Significatif au seuil de 5%
$\chi^2$	8.250008	0.765301	Non significatif

Tableau 8 : Evaluation du lien entre l'âge du propriétaire et la participation aux études avec compassionate use

### C. L'influence de l'âge de l'animal sur la participation à un essai clinique

Puisque l'âge du propriétaire joue sur la participation aux essais cliniques, nous allons vérifier si l'âge de l'animal a une importance en absence de compassionate use. Nous pouvons constater dans le Tableau 7 que les animaux participant à des études de 6 mois, 10 ans et ceux ne souhaitant pas participer, sont d'âge hétérogène. Nous notons également que les animaux participant aux études de 5 ans minimums sont plus jeunes, ils sont âgés de 7 ans au maximum. Enfin, notons également qu'une grande partie des participants souhaitent participer aux études de 6 mois (40,19%) et que peu ne veulent pas participer (11,68%).

Âge de l'animal	Aucune, je ne souhaite pas participer	6 mois d'étude	2 ans d'étude	5 ans d'étude	10 ans d'étude
0 - 3 ans	6	28	21	11	4
4 - 7 ans	6	28	9	15	8
8 - 11 ans	7	20	15	5	5
12 ans ou plus	6	10	4	2	4

Tableau 9 : Nombre de participant à la recherche clinique vétérinaire sans compassionate use en fonction de l'âge de l'animal

Afin d'évaluer le lien entre les variables, nous allons réaliser un test du Khi<sup>2</sup> (Tableau 8). D'après le résultat de ce dernier, nous pouvons dire qu'il n'y a aucun lien entre l'âge de l'animal et sa participation à une étude selon sa durée et avec compassionate use car la p-value de 17,34% est nettement supérieure au seuil de risque de 5%. Ce qui signifie que l'âge de l'animal n'a pas d'importance s'il n'y a pas la possibilité de continuer le traitement en compassionate use, la participation à l'étude dépend uniquement du profil du propriétaire et de la durée de l'étude.

Participation à la recherche clinique vétérinaire sans compassionate use			
Test	Résultats	p-value	Significatif au seuil de 5%
Khi <sup>2</sup>	21.772418	0.173466	Non significatif

Tableau 10 : Evaluation du lien entre l'âge de l'animal et la participation aux études sans compassionate use

Nous allons maintenant regarder si l'âge de l'animal a une importance en présence de compassionate use. Le Tableau 9 montre qu'avec la possibilité d'accès à l'usage compassionnel, le taux de participation pour les études de 6 mois passe de 40,19% à 69,15%. De plus, le taux de refus de participation passe de 11,68% à 6,08%, soit une diminution de presque 50%. Concernant les participants à des études de 2, 5 ou 10 ans, ils sont d'âges hétérogènes. L'âge de l'animal ne semble pas avoir d'importance quant à la participation à un essai clinique avec usage compassionnel.

Âge de l'animal	Aucune, je ne souhaite pas participer	6 mois d'étude	2 ans d'étude	5 ans d'étude	10 ans d'étude
0 - 3 ans	4	53	6	4	3
4 - 7 ans	2	47	5	6	6
8 - 11 ans	4	33	9	4	2
12 ans ou plus	3	15	5	2	1

*Tableau 11: Nombre de participant à la recherche clinique vétérinaire avec compassionate use en fonction de l'âge de l'animal*

Afin de vérifier cela, nous allons effectuer un test du Khi<sup>2</sup> (Tableau 10). D'après ce dernier, nous pouvons dire qu'il n'y a aucun lien entre l'âge des animaux de compagnie et la participation à une étude selon sa durée et avec compassionate use car la p-value de 56,78% est nettement supérieure au seuil de risque de 5%. Ce qui signifie encore une fois que l'âge de l'animal n'a pas d'importance, même s'il y a la possibilité de continuer le traitement en dehors de l'étude en tant que compassionate use.

Participation à la recherche clinique vétérinaire avec compassionate use			
Test	Résultats	p-value	Significatif au seuil de 5%
Khi <sup>2</sup>	11.889032	0.567825	Non significatif

*Tableau 12 : Evaluation du lien entre l'âge de l'animal et la participation aux études avec compassionate use*

#### **D. L'impact de l'usage compassionnel dans les études cliniques**

Nous pouvons voir sur la Figure 5 que sur 251 personnes interrogées, 10 (4%) pensent que le compassionate use ne permettrait pas d'inclure plus de patients dans les études vétérinaires. Parmi eux, 40% n'ont pas d'animaux de compagnie, 5 sont des professionnels de la recherche clinique humaine et 5 sont des propriétaires. 9 de ces 10 personnes répondent de la même façon, qu'il y ait la possibilité de continuer le

traitement en dehors de l'étude ou non. 4 d'entre eux ne souhaitent pas faire participer leur animal, peu importe les conditions de l'étude.

En parallèle, 241 personnes (96%) pensent que la possibilité d'avoir accès à un traitement expérimental dans le cadre d'un programme de compassionate use suite à une étude clinique permettrait d'augmenter le nombre d'inclusion dans les études cliniques vétérinaires. Cela est corroboré par la Figure 4 qui montre que le taux de participation à des études de courte durée augmente lorsque l'on a accès au compassionate use. De plus, la Figure 4 montre également que le taux de propriétaires ne souhaitant pas participer aux essais cliniques sans compassionate use diminue fortement avec la possibilité d'en faire la demande.

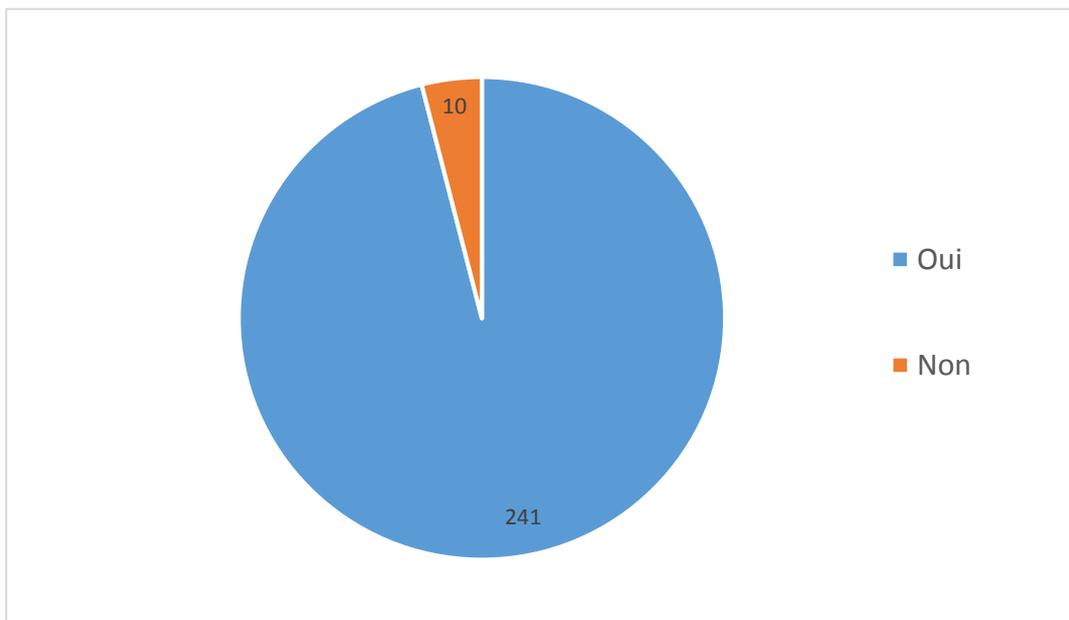


Figure 5 : Pensez-vous que la perspective de pouvoir poursuivre le traitement en tant qu'usage compassionnel suite à une étude serait un atout pour les inclusions des études vétérinaires ?

## E. L'éthique en recherche clinique vétérinaire

A la question « Que pensez-vous du fait de laisser les animaux de compagnie dans une impasse thérapeutique, sans accès à l'usage compassionnel ? » (Figure 6), 184 personnes, soit 73,70%, pense que ce n'est pas normal, que c'est un manque d'éthique. Face à cela, nous avons 45 (17,93%) personnes sans avis et 21 (8,37%) qui pensent que c'est normal car s'il y avait un problème avec le traitement, cela

pourrait engager la responsabilité du laboratoire qui le produit. Toutefois, le laboratoire peut facilement se dédouaner de toute responsabilité par le biais d'un consentement éclairé ou bien d'une décharge comme il en a récemment été question vis-à-vis du vaccin d'Astrazeneca contre la Covid-19. Donc il paraît bien que c'est un manque d'éthique.

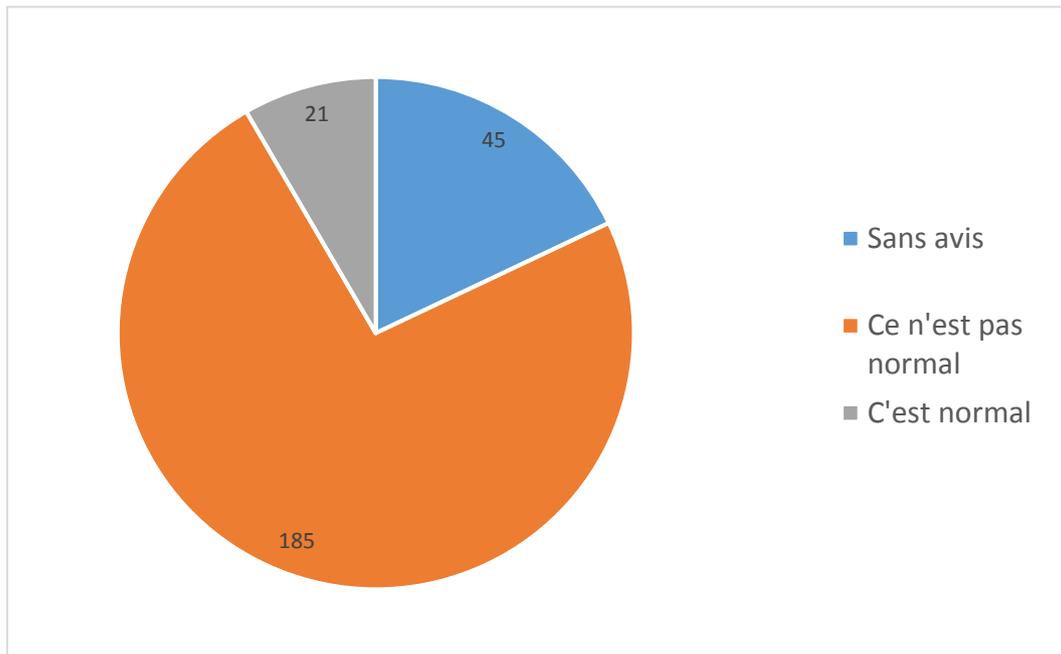
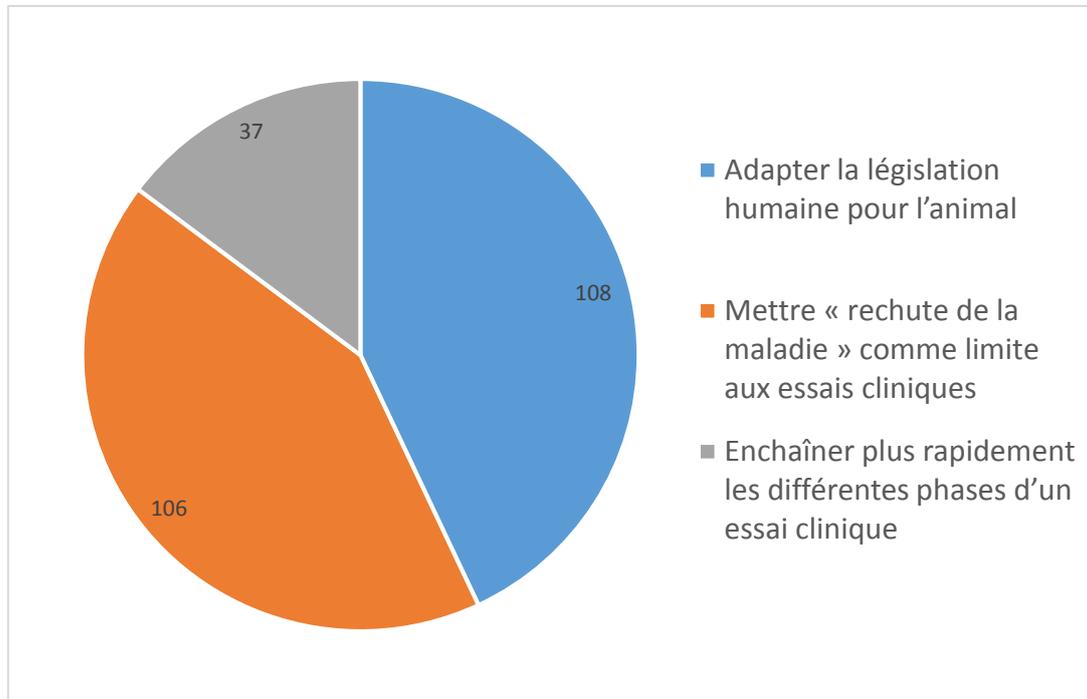


Figure 6 : Que pensez-vous du fait de laisser les animaux de compagnie dans une impasse thérapeutique, sans accès à l'usage compassionnel ?

Enfin, nous avons cherché à savoir quelle serait la meilleure option pour rendre les essais cliniques vétérinaires plus éthique. Et donc à la question « D'après vous, quelle serait la meilleure solution contre l'absence de réglementation de l'usage compassionnel en médecine vétérinaire ? » (Figure 7), les participants à ce sondage sont partagés entre 2 réponses. Nous pouvons observer que 108 (43,03%) personnes pensent que la meilleure solution serait d'adapter la législation humaine à l'animal. De l'autre côté, nous avons 106 (42,23%) personnes qui pensent qu'il serait plus efficace de créer les études de sorte à ce que leur fin corresponde à la rechute de la maladie comme cela est beaucoup fait en recherche clinique humaine. Enfin 37 (14,74%) des personnes interrogées estiment que le mieux serait d'enchaîner plus rapidement les

différentes phrases d'un essai clinique afin de ne pas laisser les animaux sans traitement trop longtemps.



*Figure 7 : D'après vous, quelle serait la meilleure solution contre l'absence de réglementation de l'usage compassionnel en médecine vétérinaire ?*

## **IV. Discussions et recommandations**

### **A. Synthèse des résultats et discussions**

#### **1. Reconnaissance de la recherche clinique vétérinaire**

Tout au long de ce mémoire, nous avons pu constater que la recherche clinique vétérinaire était un domaine très peu connu. En effet, par le biais de mon questionnaire, j'ai pu échanger avec de nombreux professionnels de la recherche clinique humaine et je me suis aperçu que beaucoup d'entre eux ne connaissaient pas la recherche clinique vétérinaire et la confondaient avec la recherche préclinique. D'autre part durant cette année, j'ai eu l'occasion de discuter avec plusieurs professeurs de l'ILIS et d'anciens collègues du CHU de Lille. Il s'est avéré qu'aucune de ces personnes ne savait qu'il existait de la recherche clinique en médecine vétérinaire.

Dans le cadre de mon alternance, j'ai découvert il y a peu que même le ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche ignorait l'existence de la recherche clinique animale. Lors des demandes d'autorisation pour une étude clinique sur un virus oncolytique, le ministère nous a dit qu'il ignorait l'existence de notre activité alors que nous lui avons déjà fait des demandes d'autorisation par le passé. Tout cela peut expliquer pourquoi il n'y a pas de réglementation pour l'usage compassionnel vétérinaire alors qu'il y a des lois contre la maltraitance animale et contre la souffrance animale en recherche préclinique.

#### **2. Participation aux essais cliniques**

Grâce au questionnaire, nous avons pu évaluer le lien entre l'âge des patients / propriétaires d'animal de compagnie et leur participation à un essai clinique avec ou sans usage compassionnel. Il semble que l'âge des individus ait un lien avec leur volonté de participer, ou non, à une étude de courte durée sans compassionate use. De plus, il s'avère que lorsqu'il n'y a pas la possibilité de faire une demande d'accès à l'usage compassionnel, il y a plus de personnes qui refusent de participer aux études ou qui préfèrent participer à des études de longue durée. Il semblerait que ces personnes soient majoritairement des personnes jeunes. Et à l'inverse, nous pouvons observer que lorsqu'il y a la possibilité de faire une demande d'accès à l'usage compassionnel, l'âge des participants et la durée de l'étude n'ont plus d'importance.

En effet, lorsque les patients / propriétaires d'animaux ont la possibilité de continuer le traitement après les essais cliniques, il y a une augmentation de la participation de 66% aux essais vétérinaires et de 103% aux essais humains. Nous notons également une diminution du refus de participation de 44% aux essais vétérinaires et de 73% aux essais humains. Cela corrobore le fait que 96% des personnes interrogées affirment que l'usage compassionnel vétérinaire serait un atout pour les inclusions dans les études cliniques vétérinaires.

Enfin, l'enquête de terrain a permis de démontrer que, peu importe les conditions de l'étude, l'âge de l'animal est sans importance dans la décision de participer, ou non, à un essai clinique.

### **3. Solution au manque d'éthique**

Durant le sondage, les participants ont pu donner leur avis quant à l'absence de législation concernant l'usage compassionnel en médecine vétérinaire. 74% d'entre eux estiment que cette absence de réglementation est un manque d'éthique tandis que 8% pensent que c'est normal. Pour ceux-ci, donner accès aux traitements vétérinaires expérimentaux en dehors des essais cliniques pourrait impliquer la responsabilité du laboratoire dans le cas où il y aurait un problème avec le traitement. Cependant, le laboratoire peut facilement se dédouaner de toute responsabilité par le biais d'un formulaire de consentement éclairé comme ils le font pendant les études cliniques. Une autre solution serait de faire signer une décharge aux propriétaires comme cela a pu être évoqué avec le vaccin d'Astrazeneca contre la covid-19. L'absence de compassionate use en médecine vétérinaire est donc bel et bien un manque d'éthique.

Contre ce manque d'éthique, les participants au sondage sont partagés entre 2 solutions. 43% des personnes pensent que la meilleure solution serait d'adapter la législation humaine à l'animal. De l'autre côté, nous avons 42% des personnes qui pensent qu'il serait plus efficace de créer les études de sorte à ce que leur fin corresponde à la rechute de la maladie comme cela est beaucoup fait en recherche clinique humaine. Le reste des personnes interrogées estiment que le mieux serait d'enchaîner plus rapidement les différentes phases d'un essai clinique afin de ne pas laisser les animaux sans traitement trop longtemps. Toutefois, cette dernière solution

semble la plus compliquée à mettre en œuvre. Entre chaque phase d'un essai clinique, il est nécessaire de faire de nouvelles demandes d'autorisation qui peuvent prendre jusqu'à plusieurs mois avant d'être délivrées. Donc les 2 premières solutions semblent être celle les plus adaptées et facile à mettre en place.

## **B. Recommandations**

A la différence de l'usage compassionnel en médecine humaine, qui semble ne pas avoir de limite en France, le compassionate use en médecine vétérinaire est extrêmement limité, voire inexistant. En effet, rien ne permet d'accéder à un traitement expérimental en dehors des études cliniques vétérinaires car il n'existe aucune réglementation en France. Cela dépend uniquement du bon vouloir du laboratoire à en autoriser l'accès. Il semble que cette absence de législation soit due au manque de visibilité de la recherche clinique vétérinaire.

La recherche clinique était un domaine assez méconnu du grand public qui s'est démocratisé grâce à la crise sanitaire due à la Covid-19 et l'engouement pour la recherche d'un vaccin. Cependant à l'heure actuelle, parmi les professionnels de la recherche clinique humaine, une grande partie d'entre eux ignorent l'existence de la recherche clinique vétérinaire. Même le ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche découvre l'activité d'OCR. Faire connaître la recherche clinique vétérinaire auprès des autorités compétentes et du grand public pourrait mettre en lumière cette activité ainsi que son manque d'éthique par rapport à l'absence de compassionate use vétérinaire, ce qui pourrait faire bouger les choses.

Dès lors, plusieurs solutions seraient envisageables afin de pallier à ce manque d'éthique. La plus simple serait de procéder comme l'Autriche l'a fait, en amendant la loi sur le compassionate use humain pour y ajouter un paragraphe sur l'usage compassionnel en médecine vétérinaire. Cependant, cela nécessiterait que tous les pays fassent de même. Le plus efficace serait alors de faire amender l'article 83 du règlement (CE) N°726/2004 autorisant les médicaments à être utilisés en vue d'un usage compassionnel en recherche clinique humaine. Ainsi, tous les pays européens pourraient permettre l'accès à l'usage compassionnel vétérinaire.

Une autre solution serait de ne pas mettre de limite de temps aux essais cliniques vétérinaires et laisser les études se poursuivre jusqu'à progression de la maladie. Ceci est systématiquement appliqué dans les essais cliniques humains portant sur des maladies engageant le pronostic vital, ce qui est très avantageux pour la recherche. Cela permet de récolter plus de données et donc d'avoir une meilleure évaluation de l'efficacité. Les événements indésirables sur le long terme peuvent être mieux observés et donc nous avons une meilleure évaluation de la sécurité du médicament, ce qui, au total, nous permet une meilleure évaluation du rapport bénéfique / risque. En revanche cette méthode peut rendre une phase d'étude clinique très longue et donc beaucoup plus chère pour le laboratoire qui mène l'étude et fournit le traitement. Or, c'est le laboratoire qui alloue le budget pour l'étude de son traitement expérimental, donc nous restons dans le cas de figure actuel avec cette solution, tout dépendrait du bon vouloir de l'entreprise pharmaceutique.

La dernière solution serait de faire en sorte que les différentes phases d'un essai clinique sur un produit expérimental s'enchaînent plus rapidement les unes après les autres. Cela permettrait aux patients de ne pas avoir de coupure dans leur traitement et donc de ne plus les laisser dans une impasse thérapeutique entre 2 phases. Cependant, cette solution semble assez compliquée à mettre en place. Chaque phase d'un essai clinique étant différente, il est indispensable d'obtenir les autorisations nécessaires de la part des autorités (ANSM, CPP, Ministère...) avant de pouvoir débuter une nouvelle phase. Or, obtenir ces autorisations peut prendre jusqu'à plusieurs mois car les autorités peuvent avoir des questions sur le protocole de l'étude ou demander des changements dans le protocole avant d'autoriser l'étude. Toutefois, laisser des patients, souffrant d'une maladie mettant en jeu leur pronostic vital, sans traitement pendant plusieurs semaines, peut s'avérer fatal pour eux. Cette solution n'est donc pas celle à retenir.

La meilleure solution au problème de l'absence d'usage compassionnel en recherche clinique vétérinaire semble donc être l'adaptation de la législation européenne, régulant l'usage compassionnel humain, aux animaux. Ou tout au moins l'adaptation de la réglementation humaine, propre à chaque pays, pour les animaux, ce qui permettrait d'augmenter drastiquement le taux de participation aux essais cliniques vétérinaires d'après l'enquête qui a été menée.

## Conclusion

Nous pouvons dire en conclusion que la recherche clinique vétérinaire souffre d'un sérieux problème d'éthique de par l'absence d'usage compassionnel. Ce manque d'éthique a été mis en évidence par l'enquête de terrain. Dans celle-ci, 96% de 251 personnes interrogées ont affirmé que laisser les animaux de compagnie dans une impasse thérapeutique suite à une étude clinique était un manque d'éthique. Celui-ci est dû au fait qu'il n'existe aucune réglementation, que ce soit au niveau européen ou au niveau national, sauf pour l'Autriche. Ce manque de législation semble venir du fait que la recherche clinique vétérinaire est un domaine très peu connu, même par les professionnels de la recherche clinique humaine et les autorités compétentes. D'où le fait qu'aucune réglementation sur le compassionate use vétérinaire n'ait vu le jour pour le moment.

L'enquête de terrain a également permis d'établir qu'il y a un lien entre l'âge des patients / propriétaires d'animaux de compagnie et leur participation aux essais cliniques en absence d'usage compassionnel. En effet, si la durée de l'étude n'est pas suffisamment longue, les jeunes patients risquent de ne pas participer à l'étude. A l'inverse, lorsqu'ils peuvent accéder au traitement expérimental après l'étude clinique, l'âge des participants et la durée de l'étude clinique n'ont plus aucune importance. Les personnes interrogées acceptent de participer en grande majorité aux études de courte durée étant donné qu'une fois l'étude terminée, ils peuvent continuer leur traitement. Cela montre que l'usage compassionnel est un atout très important pour les inclusions en recherche clinique humaine et vétérinaire.

Enfin d'après l'enquête de terrain, le problème d'éthique de la recherche clinique vétérinaire semble pouvoir être réglé par l'adaptation de la législation humaine pour l'animal. Cette adaptation peut être faite au niveau européen ou au niveau national. Cela permettrait, toujours d'après l'enquête, d'augmenter significativement le taux d'inclusions dans les études cliniques vétérinaires.

## Bibliographie

- [1] Inserm - La science pour la santé. « Médicament (développement du) ». Consulté le 17 janvier 2021. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>.
- [2] Hughes, J. P., S. Rees, S. B. Kalindjian, et K. L. Philpott. « Principles of Early Drug Discovery ». *British Journal of Pharmacology* 162, n° 6 (mars 2011): 1239-49. Consulté le 17 janvier 2021. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>.
- [3] Hôpital Erasme. « Usage compassionnel ». Consulté le 17 mai 2021. <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/comite-d-ethique/usage-compassionnel>.
- [4] Ferlay, Jacques, Christopher P. Wild, et Freddie Bray. « The Burden of Cancer Worldwide: Current and Future Perspectives ». In *Holland-Frei Cancer Medicine*, 1-15. American Cancer Society, 2017. Consulté le 17 janvier 2021. <https://doi.org/10.1002/9781119000822.hfcm034>.
- [5] Le Courtois Patrick. « Rendre possible un accès plus précoce au médicament ». Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, Février 2005. Consulté le 17 janvier 2021. <http://Annales.org/ri/2005/fevrier/23-26LeCourtois.pdf>
- [6] BMC Medicine. « Ethics review in compassionate use ». Consulté le 17 janvier 2021. <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0910-9>.
- [7] Eurodis. « Qu'est-ce qu'un programme d'usage compassionnel ? » Consulté le 17 janvier 2021. <https://www.eurordis.org/fr/content/qu-est-ce-qu-un-programme-d-usage-compassionnel>.
- [8] University Hospital, Lille. « A Phase III Study Comparing Lenalidomide and Subcutaneous Daratumumab (R-Dara SC) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Frail Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy ». Clinical trial registration. clinicaltrials.gov, 18 novembre 2020. Consulté le 17 janvier 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03993912>.
- [9] ANSM. « Demande d'autorisation temporaire d'utilisation ». Consulté le 17 janvier 2021.

[https://www.ansm.sante.fr/content/download/66933/855799/version/2/file/ATU\\_AVIS\\_DEMANDEURS\\_v01\\_18082014final.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/66933/855799/version/2/file/ATU_AVIS_DEMANDEURS_v01_18082014final.pdf)

[10] Ministère des Solidarités et de la Santé. « Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) ». Consulté le 17 janvier 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>.

[11] ANSM. « Qu'est-ce qu'une autorisation temporaires d'utilisation (ATU) ». Consulté le 31 janvier 2021. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1).

[12] VIDAL. « Prescription et délivrance des médicaments : autorisation temporaire d'utilisation (atu) ». Consulté le 31 janvier 2021. <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/prescription-et-delivrance-des-medicaments-autorisation-temporaire-d-utilisation-atu-id14188.html#medicaments>.

[13] ANSM. « Nos missions - Encadrer l'accès précoce aux produits de santé ». Consulté le 31 janvier 2021. <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-lacces-precoce-aux-produits-de-sante>.

[14] Légifrance. « Article L5121-12-1 - Code de la santé publique ». Consulté le 31 janvier 2021. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000041721223/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721223/).

[15] « Avis n° 47 du 9 mars 2009 relatif aux implications éthiques de la législation concernant les programmes d'usage compassionnel (compassionate use) et les programmes médicaux d'urgence (medical need) ». Consulté le 31 janvier 2021. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/avis\\_47\\_compassionate\\_use.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/avis_47_compassionate_use.pdf)

[16] « LOI - WET ». Consulté le 31 janvier 2021. [https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi\\_loi/change\\_lg.pl?language=fr&la=F&table\\_name=loi&cn=2014042592](https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&table_name=loi&cn=2014042592).

[17] Hôpital Erasme. « Loi 1er Mai 2006 - Révision législation pharmaceutique ». Consulté le 14 février 2021. <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement->

[recherche/comite-d-ethique/usage-compassionnel/loi-1er-mai-2006-revision-legislation.](#)

[18] Hôpital Erasme. « Arrêté royal relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire ». Consulté le 14 février 2021. <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/comite-d-ethique/usage-compassionnel/arrete-royal-relatif-aux-medicaments-a-0>.

[19] Commissioner, Office of the. « Expanded Access | Information for Patients ». FDA, 20 décembre 2019. Consulté le 14 février 2021. <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/expanded-access-information-patients>.

[20] Commissioner, Office of the. « Expanded Access ». FDA, 03 mars 2021. Consulté le 6 mars 2021. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access>.

[21] Commissioner, Office of the. « Expanded Access | Keywords, Definitions, and Resources ». FDA, 20 décembre 2019. Consulté le 6 mars 2021. <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/expanded-access-keywords-definitions-and-resources>.

[22] Commissioner, Office of the. « Expanded Access | How to Submit a Request (Forms) ». FDA, 24 septembre 2020. Consulté le 6 mars 2021 <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/expanded-access-how-submit-request-forms>.

[23] « RIS - Arzneimittelgesetz - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 17.05.2021 ». Consulté le 6 mars 2021. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441>.

[24] Troude-Chastenot, Patrick. « Santé publique et démocratie : l'affaire du Médiateur ». *Etudes* Tome 415, n° 9 (30 août 2011): 185-96. Consulté le 7 mars 2021. <https://www.cairn.info/revue-etudes-2011-9-page-185.htm>

[25] Wolf, Jayanthi, Risat Jannat, Sheri Dubey, Sean Troth, Matthew T. Onorato, Beth-Ann Coller, Mary E. Hanson, et Jakub K. Simon. « Development of Pandemic Vaccines: ERVEBO Case Study ». *Vaccines* 9, n° 3 (mars 2021): 190. Consulté le 7 mars 2021. <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/3/190/htm>

[26] VIDAL. « Ervebo, le premier vaccin antiEbola bientôt autorisé en Europe ». Consulté le 7 mars 2021. <https://www.vidal.fr/actualites/23969-ervebo-le-premier-vaccin-anti-ebola-bientot-autorise-en-europe.html>.

## Annexes

### Annexe 1 : Refus d'accès au compassionate use par le sponsor

RE: Epo

Geoffroy D.

Jeu 22/10/2020 12:02

À : Fx B.

Bonjour,

J'en ai discuté avec le sponsor et malheureusement, ils restent sur leur décision, à savoir, ne pas continuer le traitement en dehors de l'étude.

Ceci pour la raison principale suivante : c'est que si jamais cela se passe mal à cause du traitement (qu'un effet secondaire grave intervient par exemple), c'est la responsabilité du sponsor et d'OCR qui est engagée.

Navré pour ces 2 chats, en espérant que ce produit puisse être commercialisé rapidement après l'étude. En vous souhaitant une bonne journée,

Bien cordialement,

Geoffroy D.

Clinical Project Leader, Monitor PhD in Organic Chemistry

SAS OCR - Parc Eurasanté 80, rue du Docteur Yersin F- 59120 LOOS

[www.oncovet-clinical-research.com](http://www.oncovet-clinical-research.com)

-----Original Message-----

From: Fx B.

Sent: Wednesday, October 21, 2020 9:13 AM

To: Geoffroy D.

Subject: Epo

Bonjour on a deux cas qui sont moins bien depuis l'arrêt c'est fluor et boubou. Est-il envisageable comme ça leur réussissait bien d'avoir encore du produit X ???

On avait abordé le sujet d'où ma question

Un bonjour de l'équipe Fx

**RE: Etude 204080\_ Cas Gotham Germond ?**

Céline G.

Jeu 28/11/2019 14:13

**À** : Aude B.

**Cc** : Claire M.

Bonjour Aude,

Ah zut...dommage, il n'est pas pour nous celui-là 😊...Merci pour la clarification, je vais transmettre. J'en profite pour m'excuser d'avoir dû interrompre notre discussion la semaine dernière, mais un investigateur avait besoin d'aide pour son 1er screening. Je sais que l'abord de la fin d'étude est vraiment délicate pour les chats qui répondent vraiment bien au traitement comme Shanya. **Lily m'a informé d'un cas la semaine dernière pour lequel les propriétaires refusaient le screening car l'usage compassionnel du traitement n'était pas autorisé pour cette étude.** Ce n'est pas toujours évident de faire passer le message aux propriétaires ; l'étude clinique est indispensable pour permettre l'accès à la commercialisation du traitement, et plus le recrutement est efficace, plus vite l'étude se termine et les résultats exploités. Donc c'est vrai que les chats inclus dans l'étude n'auront qu'un accès au traitement sur une durée limitée mais dans le but de permettre par la suite son accès à plus grande échelle aux chats IRC.

Merci encore pour votre motivation et votre prospection intensive ! et croisons maintenant les doigts pour un nouveau screening 😊 !

Très bonne journée, Bien à vous,

Céline

### Annexe 3 : Autorisation d'accès au compassionate use par le sponsor

**From:** Sonia G.

**Sent:** 25 January 2021 15:39

**To:** Agata R. ; Emeline R.

**Subject:** Dogs continuing to cohort 2 doses Dear Agata,

I hope you are well. I believe two dogs are going to be administered the last dose in cohort 1 today. If the dogs are doing well, then we would like to offer these owners the option to continue to enter cohort 2. We would still like to recruit 4 dogs to cohort 2, so this would be in addition to the those. Please let me know your thoughts. If you agree, can you please let us know how much treatment you have left and if you will need more to accommodate these extra dogs.

Thanks,

Sonia G.

#### Annexe 4 : Questionnaire sur le compassionate use

L'usage compassionnel est l'utilisation de produits pharmaceutiques dans un but thérapeutique pour des patients en impasse thérapeutique afin de tenter de les guérir ou de freiner l'évolution de la maladie. Ces produits ont démontré une certaine efficacité contre la maladie pendant les études cliniques mais ils ne sont pas disponibles sur le marché (car ils ne bénéficient pas encore des autorisations). Cela concerne généralement des patients atteints de pathologies très graves.

Cependant, aucune loi ne réglemente l'usage compassionnel chez les animaux de compagnie en France, cela dépend donc du bon vouloir des laboratoires, qui produisent le traitement, de l'autoriser en tant qu'usage compassionnel pour tenter de sauver nos chères bêtes à poils/plumes/écailles.

Il est important de noter que chez l'Homme, tous les frais (visite, traitement, examen...) sont pris en charge pendant l'étude ainsi qu'après lorsque le produit est dispensé en tant qu'usage compassionnel. En revanche, pour les animaux de compagnie, les frais ne sont pris en charge que dans le cadre de l'étude clinique, pas dans le cadre d'un usage compassionnel.

- Vous êtes...
  - Un professionnel de santé en recherche clinique humaine
  - Un professionnel de santé en recherche clinique vétérinaire
  - Un propriétaire d'un animal de compagnie
- Vous avez...
  - 18 – 30 ans
  - 31 – 50 ans
  - 51 – 70 ans
  - 71 ans ou plus
- Si vous en avez un, votre animal de compagnie a...
  - 0 – 3 ans
  - 4 – 7 ans
  - 8 – 11 ans
  - 12 ans ou plus

- Vous êtes atteint d'une maladie sans traitement connu à ce jour. Heureusement un produit expérimental très prometteur est en phase d'étude clinique. Ce traitement serait à prendre à vie pour empêcher la maladie d'évoluer. Cependant, une fois l'étude terminée, vous n'aurez plus accès au traitement expérimental et l'usage compassionnel ne sera pas autorisé. A partir de quelle durée minimale d'étude accepteriez-vous de participer à celle-ci ?
  - Aucune, je ne souhaite pas participer
  - 6 mois
  - 2 ans
  - 5 ans
  - 10 ans
- Même question que précédemment mais cette fois vous pourrez demander à avoir accès au traitement expérimental en tant qu'usage compassionnel à la fin de l'étude. A partir de quelle durée minimale d'étude accepteriez-vous de participer à celle-ci ?
  - Aucune, je ne souhaite pas participer
  - 6 mois
  - 2 ans
  - 5 ans
  - 10 ans
- Votre animal de compagnie est atteint d'une maladie sans traitement connu à ce jour. Il peut recevoir un traitement expérimental, qui semble très efficace, dans le cadre d'une étude clinique mais pas en dehors de l'étude. Ce traitement serait à prendre à vie pour empêcher la maladie d'évoluer. Votre animal ne pourra recevoir le traitement que pendant l'étude car le laboratoire produisant le traitement n'autorise pas l'usage compassionnel. A partir de quelle durée minimale d'étude accepteriez-vous de faire participer votre animal à celle-ci ?
  - Aucune, je ne souhaite pas participer
  - 6 mois
  - 2 ans
  - 5 ans
  - 10 ans
- Même question que précédemment mais cette fois le laboratoire autorise l'usage compassionnel à la fin de l'étude, vous pourrez donc en faire la

demande. A partir de quelle durée minimale d'étude accepteriez-vous de faire participer votre animal à celle-ci ?

Aucune, je ne souhaite pas participer

6 mois

2 ans

5 ans

10 ans

- Que pensez-vous du fait de laisser les animaux de compagnie dans une impasse thérapeutique, sans accès à l'usage compassionnel ?

C'est normal, s'il y avait un problème avec le traitement, cela pourrait engager la responsabilité du laboratoire

Ce n'est pas normal, c'est un manque d'éthique

Sans avis

- Pensez-vous que la perspective de poursuivre pouvoir le traitement en tant qu'usage compassionnel suite à une étude serait un atout pour les inclusions des études vétérinaires ?

Oui

Non

- D'après vous, quelle serait la meilleure solution contre l'absence de compassion use en médecine vétérinaire ?

Adapter la législation humaine pour l'animal

Mettre « rechute de la maladie » comme limite aux essais cliniques au lieu d'une limite de temps, comme en recherche clinique humaine

Enchaîner plus rapidement les différentes phases d'un essai clinique afin de ne pas laisser les animaux sans traitement trop longtemps entre 2 phases







Vous êtes ...	Vous avez...	Si vous en avez un, votre animal de compagnie a...	Etude humaine sans CU	Etude humaine avec CU	Etude animale sans CU	Etude animale avec CU	Par de compassionate use, éthique ou pas ?	Compassionate use = atout pour les inclusions ?	Meilleure solution à l'absence d'usage compassionnel
Un(e) propriétaire d'animal de compagnie	18 - 30 ans	12 ans ou plus	6 mois d'étude	6 mois d'étude	Aucuns, je ne souhaite pas participer	6 mois d'étude	Ce n'est pas normal, c'est un manque d'éthique	Oui	Enchaîner plus rapidement les différentes phases d'un essai clinique afin de ne pas laisser les animaux sans traitement trop longtemps entre 2 phases
Un(e) professionnel(le) de la recherche clinique humaine	18 - 30 ans		10 ans d'étude	2 ans d'étude	10 ans d'étude	2 ans d'étude	Ce n'est pas normal, c'est un manque d'éthique	Oui	Adapter la législation humaine pour l'animal
Un(e) professionnel(le) de la recherche clinique humaine	18 - 30 ans		Aucuns, je ne souhaite pas participer	6 mois d'étude	5 ans d'étude	6 mois d'étude	Sans avis	Oui	Mettre « reculte de la maladie » comme limite aux essais cliniques au lieu de mettre une limite de temps, comme en recherche clinique humaine
Un(e) propriétaire d'animal de compagnie	18 - 30 ans	4 - 7 ans	5 ans d'étude	2 ans d'étude	Aucuns, je ne souhaite pas participer	Aucuns, je ne souhaite pas participer	Ce n'est pas normal, c'est un manque d'éthique	Oui	Adapter la législation humaine pour l'animal
Un(e) propriétaire d'animal de compagnie	31 - 50 ans	8 - 11 ans	2 ans d'étude	6 mois d'étude	6 mois d'étude	6 mois d'étude	Ce n'est pas normal, c'est un manque d'éthique	Oui	Mettre « reculte de la maladie » comme limite aux essais cliniques au lieu de mettre une limite de temps, comme en recherche clinique humaine
Un(e) professionnel(le) de la recherche clinique vétérinaire	31 - 50 ans	4 - 7 ans	12 ans ou plus	Aucuns, je ne souhaite pas participer	6 mois d'étude	6 mois d'étude	Ce n'est pas normal, c'est un manque d'éthique	Oui	Mettre « reculte de la maladie » comme limite aux essais cliniques au lieu de mettre une limite de temps, comme en recherche clinique humaine
Un(e) propriétaire d'animal de compagnie	18 - 30 ans	4 - 7 ans	5 ans d'étude	6 mois d'étude	2 ans d'étude	6 mois d'étude	Ce n'est pas normal, c'est un manque d'éthique	Oui	Mettre « reculte de la maladie » comme limite aux essais cliniques au lieu de mettre une limite de temps, comme en recherche clinique humaine
Un(e) professionnel(le) de la recherche clinique humaine	51 - 70 ans	8 - 11 ans	Aucuns, je ne souhaite pas participer	5 ans d'étude	5 ans d'étude	5 ans d'étude	Ce n'est pas normal, c'est un manque d'éthique	Oui	Mettre « reculte de la maladie » comme limite aux essais cliniques au lieu de mettre une limite de temps, comme en recherche clinique humaine

**EST-IL ETHIQUE DE NE PAS AUTORISER L'USE COMPASSIONNEL EN RECHERCHE CLINIQUE VETERINAIRE ET QUEL IMPACT CELA A-T'IL SUR LES INCLUSIONS DES ETUDES CLINIQUES ?**

L'**usage compassionnel** est l'utilisation de **traitements expérimentaux** dans un but thérapeutique pour des patients en impasse thérapeutique afin de tenter de les guérir ou de freiner l'évolution de la maladie. Ces produits ont démontré une certaine efficacité contre la maladie pendant les études cliniques mais ils ne sont pas encore disponibles sur le marché car ils ne bénéficient pas encore des autorisations. Cela concerne généralement des patients atteints de pathologies très graves.

Cependant, aucune loi ne régleme l'usage compassionnel en **recherche clinique vétérinaire** en France. Cela dépend donc du bon vouloir des laboratoires, qui produisent le traitement, de l'autoriser en tant qu'usage compassionnel. Il est alors apparu intéressant d'évaluer l'impact de ce potentiel manque d'**éthique** sur les **inclusions dans les essais cliniques** par le biais d'une **enquête de terrain**. Cette dernière a permis de conclure qu'il y a bien un manque d'éthique en recherche clinique vétérinaire tout en démontrant que l'usage compassionnel est un atout certain pour les inclusions en recherche clinique.

**Mots-clés :** usage compassionnel, traitements expérimentaux, recherche clinique vétérinaire, éthiques, inclusions dans les essais cliniques, enquête de terrain

**IS IT ETHICAL NOT TO AUTHORIZE COMPASSIONATE USE IN VETERINARY CLINICAL RESEARCH AND WHAT IMPACT DOES IT HAVE ON THE INCLUSIONS OF CLINICAL STUDIES?**

**Compassionate use** is the use of **experimental treatments** for therapeutic purposes for patients at a therapeutic impasse in an attempt to cure them or to slow down the progression of the disease. These products have shown some efficacy against the disease during clinical studies but they are not yet available on the market because they do not yet benefit from authorizations. This generally concerns patients with very serious pathologies.

However, no law regulates compassionate use in **veterinary clinical research** in France. It therefore depends on the goodwill of the laboratories, which produce the treatment, to authorize it as compassionate use. It then became interesting to assess the impact of this potential lack of **ethics** on **inclusions in clinical trials** through a **survey**. The latter made it possible to conclude that there is indeed a lack of ethics in veterinary clinical research while demonstrating that compassionate use is a definite asset for inclusions in clinical research.

**Key-words:** compassionate use, experimental treatments, veterinary clinical research, ethics, inclusions in clinical trials, survey