



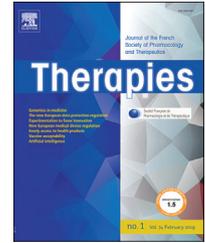
ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



RECHERCHE CLINIQUE

# Un exemple de réorganisation dans le fonctionnement d'un Centre d'investigations cliniques en période de confinement national suite à la pandémie COVID-19

*An example of Clinical Investigations Center reorganization during the COVID-19 pandemic French national lockdown*

Zineb Ghrieb<sup>a,\*</sup>, Souhil Allaoua<sup>a</sup>, Jin Huang<sup>a</sup>,  
Nathalie Langner<sup>a</sup>, Florène François<sup>a</sup>,  
Corinne Maréchal<sup>a</sup>, Majdi Jebali<sup>b</sup>, Céleste Lebbé<sup>b</sup>,  
Abdenour Chellah<sup>a</sup>, Anne Bergeron<sup>c</sup>,  
Jean-Jacques Kiladjian<sup>a</sup>, Rafael Daltro De Oliveira<sup>a,1</sup>,  
Juliette Soret-Dulphy<sup>a,1</sup>, Lina Benajiba<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup> Centre d'investigations cliniques (INSERM CIC 1427), Université de Paris, Hôpital Saint-Louis, AP–HP, 75010 Paris, France

<sup>b</sup> Service d'oncodermatologie, Université de Paris, Hôpital Saint-Louis, AP–HP, 75010 Paris, France

<sup>c</sup> Service de pneumologie, Université de Paris, Hôpital Saint-Louis, AP–HP, 75010 Paris, France

Reçu le 13 novembre 2020 ; accepté le 8 février 2021

## MOTS CLÉS

Pandémie COVID-19 ;  
SARS-CoV-2 ;  
Confinement ;  
Recherche clinique ;  
Essais cliniques de  
phase précoce

## Résumé

**Contexte.** – Le Centre d'investigations cliniques de l'Hôpital Saint-Louis (CIC-1427) est une structure dédiée qui accueille des patients inclus dans des essais cliniques essentiellement de phases précoces (première administration chez l'homme, phases I et II). Ces patients sont accueillis dans des locaux autorisés et validés par l'Agence régionale de santé (ARS). En mars 2020, face à la pandémie de la COVID-19 et aux mesures de confinement national de la population décidées, par le gouvernement français, le CIC-1427 a dû adapter rapidement ses procédures de fonctionnement pour assurer la sécurité des patients et de son personnel.

**Objectif.** – Assurer une prise en charge optimale des patients inclus dans les essais cliniques de phases précoces, tout en respectant les bonnes pratiques cliniques (BPC) et les bonnes pratiques

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [zineb.ghrieb@aphp.fr](mailto:zineb.ghrieb@aphp.fr) (Z. Ghrieb).

<sup>1</sup> L. Benajiba, J. Soret-Dulphy et R. Daltro de Oliveira ont contribué à parts égales à la rédaction du manuscrit.

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.02.003>

0040-5957/© 2021 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pour citer cet article : Z. Ghrieb, S. Allaoua, J. Huang et al., Un exemple de réorganisation dans le fonctionnement d'un Centre d'investigations cliniques en période de confinement national suite à la pandémie COVID-19, Therapies, <https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.02.003>

professionnelles des CIC (BPP des CIC), les exigences des promoteurs de chaque protocole, la sécurité des patients et du personnel multidisciplinaire (infirmiers, aide-soignants [AS], assistants de recherche clinique [ARC], coordonnateur d'études cliniques [CEC]), chefs de projets, cadre de santé et médecins investigateurs), dans le contexte de la crise sanitaire liée à la COVID-19.

**Méthodes et résultats.** – De par son activité, nécessitant des tâches en présentiel, chaque personnel de l'équipe spécialisée en recherche clinique du CIC-1427 a dû adapter son activité quotidienne aux contraintes de la crise sanitaire. De nouvelles procédures spécifiques ont été rapidement élaborées, pour faire face à la pandémie. La plupart des visites médicales sur site ont été remplacées par des téléconsultations avec bilans biologiques dans les laboratoires de proximité, les « *remote monitoring* » ont remplacé les visites de *monitoring* sur site, les traitements ont été envoyés au domicile de chaque patient via des coursiers après accord des CPP (Comité de protection des personnes) de chaque protocole. Les visites indispensables ont pu être maintenues sur site grâce à l'implication sans faille de notre équipe soignante et sous condition de mise en place d'un protocole sanitaire adapté.

**Conclusion.** – Grâce à l'implication de l'ensemble de notre équipe de recherche multidisciplinaire, et malgré les difficultés rencontrées, chaque patient a pu bénéficier d'un suivi personnalisé et poursuivre son traitement protocolaire. Les procédures mises en place ont également permis la collecte d'un maximum de données de sécurité et d'efficacité pour les promoteurs des essais cliniques et le respect des bonnes pratiques réglementaires. L'ensemble de ces mesures prises dans le contexte de l'urgence sanitaire, lors de la première vague épidémique, ont permis d'aborder plus sereinement la suite de l'épidémie.

© 2021 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

COVID-19 pandemic;  
SARS-CoV-2;  
Lockdown;  
Clinical research;  
Early drug  
development

## Summary

**Background.** – The Clinical Investigations Center of Saint-Louis Hospital (CIC-1427) is a structure dedicated to clinical trials and mainly early phase trials (first-in-man administration, phase 1 and 2). These trials are conducted in a French Regional Health Agency (ARS) authorized structure. In March 2020, faced to the global COVID-19 pandemic and the French national lockdown measures, the CIC-1427 had to rapidly adapt its operating procedures to ensure the safety of both patients and staff.

**Study objective.** – Ensuring optimal management of patients included in early phase clinical trials, while respecting the good clinical and professional practices (GCP/GPP) of the CICs protocol sponsors' requirements, patients' safety and clinical research multidisciplinary staff safety (nurses, caregivers' assistants (AS), clinical research assistants (CRA), clinical trial coordinators (CTC), project leaders, health executive and investigating physicians), in the context of the health crisis related to COVID-19.

**Methods and results.** – Due to their activity, requiring on-site presence, each staff member of the CIC-1427 clinical research team had to adapt their daily activity to the constraints of the health crisis. New specific procedures were quickly developed to deal with the pandemic. Most of the on-site medical visits were replaced by virtual consults with biological assessments in the local laboratories. "Remote monitoring" replaced on-site monitoring visits. Treatments were sent to each patient's home via couriers after agreement of the CPPs of each protocol (Committee for the Protection of Persons). The essential visits were maintained on site thanks to the unfailing involvement of our clinical care team, with implementation of a specific sanitary protocol.

**Conclusion.** – The involvement of our entire multidisciplinary research team ensured that each patient was able to benefit from a personalized follow-up and to continue the treatment on-trial. The newly introduced procedures also allowed collection of a maximum of safety and efficacy data for clinical trial sponsors while complying with good regulatory practices. This set of procedures developed during the first epidemic wave, fundamentally helped setting the frame for a better coping during the subsequent pandemic waves.

© 2021 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Abréviations

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance Publique—Hôpitaux de Paris
ARC	attaché de recherche clinique
ARS	Agence régionale de santé
AS	aide-soignant
BHR	bactéries hautement résistantes
BMR	bactéries multirésistantes
BPC	bonnes pratiques cliniques
BPP	bonnes pratiques professionnelles
CEC	coordonnateur d'études cliniques
CIC	Centre d'investigations cliniques
CPP	comité de protection des personnes
COVID-19	maladie à coronavirus 2019
CRO	Clinical Research Organization
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
e-CRF	<i>electronic case report form</i>
EOH	équipe opérationnelle d'hygiène
HAD	hospitalisation à domicile
HDJ	hôpital de jour
IDE	infirmier/infirmière diplômé(e) d'état
INCa	Institut national du cancer
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
LRIPH	lieux de recherche impliquant la personne humaine
MPV	métapneumovirus
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PIV	para influenza
PUI	pharmacie à usage interne
SARS-CoV-2	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SHA	solution hydroalcoolique
TEC	technicien d'études cliniques
TL	téléconsultations
VRS	virus respiratoire syncytial

## Introduction

Le Centre d'investigations cliniques-1427 (CIC-1427) de l'Hôpital Saint-Louis à Paris a été créé en 1995 par le biais d'un partenariat entre l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et la Direction générale de l'organisation des soins (DGOS), afin de développer la recherche clinique au sein des hôpitaux publics français. Il est distinct d'un lieu de soins classique et correspond à une vingtaine de locaux pour une surface totale d'environ 437 m<sup>2</sup>, situés dans les bâtiments Trèfle (5<sup>e</sup> étage) et Coquelicot (6<sup>e</sup> étage) de l'Hôpital Saint-Louis. À ces locaux s'ajoutent des locaux d'archives situés dans le bâtiment Lailler, au niveau S01.

Il s'agit d'un CIC plurithématique de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP—HP) et de l'INSERM avec, toutefois, une importante activité de cancérologie pour laquelle il a été labellisé à plusieurs reprises « CLIP<sup>2</sup> Saint-Louis Paris Nord » par l'Institut national de cancérologie (INCa).

Les essais cliniques sont réalisés chez des volontaires adultes, sains ou malades. Ces essais cliniques de phases

I, II ou III, comprennent notamment des premières administrations à l'homme qui nécessitent une autorisation de lieu de recherche impliquant la personne humaine (LRIPH), qui rentre dans le champ de compétence du Directeur général de l'Agence régionale de santé (ARS) Ile-de-France [1,2]. Ces recherches impliquant la personne humaine ne peuvent être mises en œuvre qu'après l'avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) et l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Outre ces autorisations réglementaires, le CIC-1427 dispose des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, dans le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC) et des bonnes pratiques professionnelles des CIC (BPP des CIC) [3–5].

Depuis février 2020, la pandémie due au COVID-19 s'est propagée et la situation sanitaire s'est aggravée progressivement en France. Afin de freiner la propagation de la COVID-19, le président de la République, Emmanuel Macron, a déclaré, le 12 mars 2020 au soir, la fermeture des crèches, écoles, collèges, lycées et universités puis ensuite, le 16 mars 2020 au soir, « un confinement national le lendemain à midi pour une durée minimale de quinze jours » [6].

Dans les rues, les français avaient désormais interdiction de circuler sauf pour les besoins dits de première nécessité : faire des courses, se soigner ou acheter des médicaments, travailler ou faire une activité physique.

Les transports en commun ont pu être maintenus en mode réduit et sur présentation d'attestations aux heures de pointe.

Les services essentiels ont continué à fonctionner. Hôpitaux, police et gendarmerie, supermarchés ou encore pharmacies sont restés ouverts, et leurs employés et fournisseurs avaient le droit de circuler dans le cadre de leur travail.

Ces décisions ont affecté inévitablement tous les personnels du CIC-1427, ainsi que les patients inclus dans les essais cliniques.

Les mesures mises en place par l'équipe du CIC-1427, lors de ce confinement général, ont permis de tirer, de cette première expérience, des leçons concrètes pour améliorer l'organisation interne du service et la prise en charge des patients pendant la suite de la pandémie.

## Méthodes et résultats

### Modalités de réorganisation du CIC-1427 pendant le confinement national

Pour donner suite aux décisions gouvernementales de confinement national, le CIC-1427 a immédiatement réagi en repensant l'organisation de son fonctionnement pour permettre la continuité de la prise en charge des patients inclus dans les essais cliniques et la poursuite du recueil de données de sécurité et d'efficacité des nouvelles molécules en cours d'essai, tout en protégeant le personnel dédié à la recherche clinique.

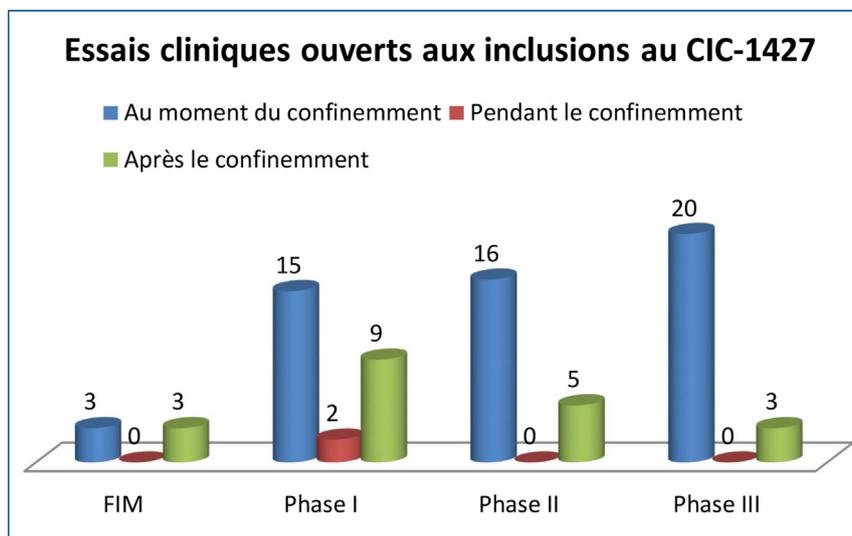


Figure 1. Essais cliniques ouverts aux inclusions au CIC-1427 au début, pendant et après la période de confinement.

### Réorganisation globale de l'équipe du CIC

L'activité de l'équipe du CIC et, en particulier, de l'équipe d'infirmières et d'aides-soignantes (AS) du CIC-1427 nécessitait des tâches en présentiel. Les deux premières problématiques, qui se sont rapidement présentées, étaient l'identification du personnel avec des comorbidités, d'une part, et ceux avec difficultés de garde d'enfants, d'autre part.

Les infirmières du CIC avec des comorbidités ont émis le souhait de participer à l'effort collectif hospitalier et n'ont, à aucun moment, envisagé de s'arrêter. Quant aux personnels avec enfants déscolarisés, ils ont trouvé, tant bien que mal, des solutions pour faire garder leurs enfants : soit l'école qui accueillait les enfants des soignants, essentiellement pour celles qui habitaient Paris, mais après une semaine de flou, soit la famille proche, soit le conjoint lorsque le métier de ce dernier lui permettait de rester confiné. Toujours avec la volonté de trouver une solution pour venir travailler. Il y avait, cependant, constamment la crainte de transmettre le virus aux proches confinés, malgré toutes les mesures barrières appliquées rigoureusement par nos soins, et ce, d'autant que les équipements de protection manquaient cruellement au début de la pandémie. Pendant cette première vague, une seule personne de notre équipe paramédicale a contracté le virus, tandis qu'une autre a présenté une symptomatologie compatible, sans que l'infection n'ait été objectivée. Grâce à l'implication sur la base du volontariat du reste de l'équipe paramédicale, ceci n'a eu aucun impact sur l'activité du CIC-1427.

### Réorganisation globale de la prise en charge des patients et impact de la pandémie sur l'activité du CIC-1427

L'activité du CIC-1427, au moment du confinement, comprenait 116 essais cliniques actifs avec 896 patients inclus. Parmi ces essais cliniques, 54 étaient ouverts aux inclusions,

dont 34 essais de phases précoces. Les investigateurs du CIC-1427 ont décidé de suspendre temporairement les nouvelles inclusions de patients, à l'exception de 3 patients inclus dans 2 essais cliniques de phase I, atteints de pathologies rapidement évolutives sans alternative thérapeutique envisageable en dehors d'un essai clinique potentiellement bénéfique (Fig. 1). L'arrêt des inclusions lors du premier confinement a tout de même privé les patients atteints de pathologies tumorales avancées telles que les mélanomes métastatiques ou les hémopathies malignes – qui représentent à eux deux la majorité des patients inclus dans des essais précoces au sein de notre CIC-1427 – de l'accès à l'innovation thérapeutique. Les patients n'ayant pas d'indication urgente à un changement thérapeutique, mais qui étaient déjà programmés pour une visite de sélection, ont également été mis en suspens. Dans certains cas, une possibilité de prolongement de la durée entre la signature du consentement et les examens de sélection a été autorisée par le promoteur, ce qui a permis de garder les patients dans les essais, tandis que, dans d'autres cas, la déclaration d'un « *screen-failure* » avec autorisation de re-programmer une visite de sélection, après nouvelle signature du consentement, a été préconisée, toujours après accord des promoteurs des essais. Cette décision a permis de donner la priorité aux patients déjà inclus qui ne pouvaient disposer de leur traitement en dehors des essais cliniques et pour lesquels la poursuite thérapeutique était indispensable.

Les études concernant l'évaluation de nouveaux traitements antiviraux ont payé un lourd tribut. En effet, la pandémie à SARS-Cov-2 s'est accompagnée d'une modification de l'épidémiologie virale respiratoire dont la cause n'est probablement pas univoque (gestes barrières, distanciation sociale, mais aussi probable impact sur le virome). Les épidémies de grippe et de paramyxovirus (virus respiratoire syncytial [VRS], para influenza [PIV], méta pneumovirus [MPV]), présentes systématiquement entre l'automne et le printemps, n'ont pas eu lieu dans les deux hémisphères. De ce fait, les promoteurs industriels ont choisi de fermer leurs études, de les retarder ou de ne pas

les mettre en place faute de perspective de recrutement dans l'ensemble des pays.

Au total, pendant le premier confinement, une baisse d'inclusion de 88 %, du 13 mars au 13 mai 2020 par rapport à la même période en 2019 a été observée. Cette baisse du nombre de patients inclus s'est poursuivie après le déconfinement avec une baisse de 90 % au maximum au mois de juillet 2020 (Fig. 2).

Pour certains patients déjà inclus dans les essais, il a été décidé de suspendre temporairement les visites protocolaires sur site, en fonction de la gravité de leur maladie, de leurs comorbidités, de la complexité de l'essai clinique, du mode d'administration et de la forme galénique du traitement à l'étude.

Les patients qui recevaient le traitement en injections intraveineuses ou sous-cutanées, avec nécessité de reconstitution par notre pharmacie à usage interne hospitalier (PUI), ont gardé leurs visites protocolaires avec administration du traitement sur site, tandis que les patients qui bénéficiaient d'un traitement per os ou en auto-injections sous-cutanées, avec formation préalable des patients (seringues préremplies, reconstitution simplifiée...), sont restés confinés à leur domicile (Tableau 1).

Par ailleurs, une évaluation du rapport bénéfique/risque du déplacement des patients sur site selon leur risque de contamination et d'infection sévère (comorbidités, âge, immunodépression...) a été conduite par les investigateurs. Les visites protocolaires des patients les plus à risque d'infection COVID-19 sévère ont ainsi été allégées au maximum.

Ainsi, deux modes de fonctionnement se sont imposés à nous concernant la prise en charge de nos patients protocolaires : 1) les patients pour lesquels la prise en charge en présentiel demeurait inévitable ; et 2) ceux confinés et pris en charge à distance via des téléconsultations (Fig. 3).

Le premier défi des investigateurs a donc été d'évaluer la situation de chaque patient individuellement et de décider d'une prise en charge personnalisée sur site ou à distance.

Chaque patient a ensuite été informé téléphoniquement et par courrier électronique de la nouvelle réorganisation de notre CIC, adaptée à sa situation individuelle. Le CIC-1427 a également rapidement informé le promoteur et la *Clinical Research Organization* (CRO) de chaque étude clinique de la réorganisation mise en place.

Pour les patients qui sont venus sur site, l'équipe soignante était soucieuse de faire de la prévention à l'aide de conseils adaptés pour les patients et leur entourage, ainsi que du bien-être physique et psychologique de chaque patient.

À l'arrivée dans notre structure, une mesure de la température était effectuée et un questionnaire des symptômes fourni par notre équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) était remis à chaque patient. Chaque patient était équipé d'un masque chirurgical et bénéficiait d'une friction avec solution hydroalcoolique (SHA).

Si un patient présentait une température > à 38 °C ou répondait positivement au questionnaire de symptômes, le protocole « COVID-19 » était instauré (ne sachant pas si la température était liée à la COVID-19 ou aux effets secondaires des médicaments à l'essai dans notre service). Le patient était isolé dans une chambre individuelle et un test *polymerase chain reaction* (PCR) SARS-CoV-2 était réalisé

par une infirmière diplômée d'état (IDE) dédiée au patient concerné pour les soins et la distribution des repas. Un masque FFP2 était fourni au patient et une désinfection de la chambre était réalisée par l'équipe soignante et l'équipe du bio-nettoyage par la suite.

Les IDE ont veillé à ce que les patients changent leur masque toutes les 4 heures pendant la durée de leur séjour à l'hôpital. Après demande et validation de l'EOH et devant la pénurie nationale en masques, il a également été décidé de fournir un masque aux patients fragiles afin qu'ils quittent et reviennent au CIC-1427, protégés lors de leur prochaine visite. En effet, il ne faut pas oublier que nous avons abordé cette crise sanitaire avec du matériel en flux extrêmement tendu et que les boîtes de masques et les flacons de SHA, entre autres, nous étaient délivrés au compte-goutte, avec justification du nombre demandé, ce qui a nécessité un effort supplémentaire de gestion des ressources et de comptabilité de la part de notre équipe paramédicale. Cela a généré une situation de stress, avec une peur de manquer de matériel et la mise sous clé du matériel concerné afin d'éviter les vols qui, avant ces dernières précautions, se sont produits, malgré notre vigilance.

L'ensemble de ces mesures pratiques, en rapport avec les visites sur site, ont été extrêmement chronophages pour notre équipe et n'ont été possibles que grâce à la réorganisation du service avec une partie des visites en distanciel qui ne nécessitaient donc pas de prise en charge paramédicale sur site.

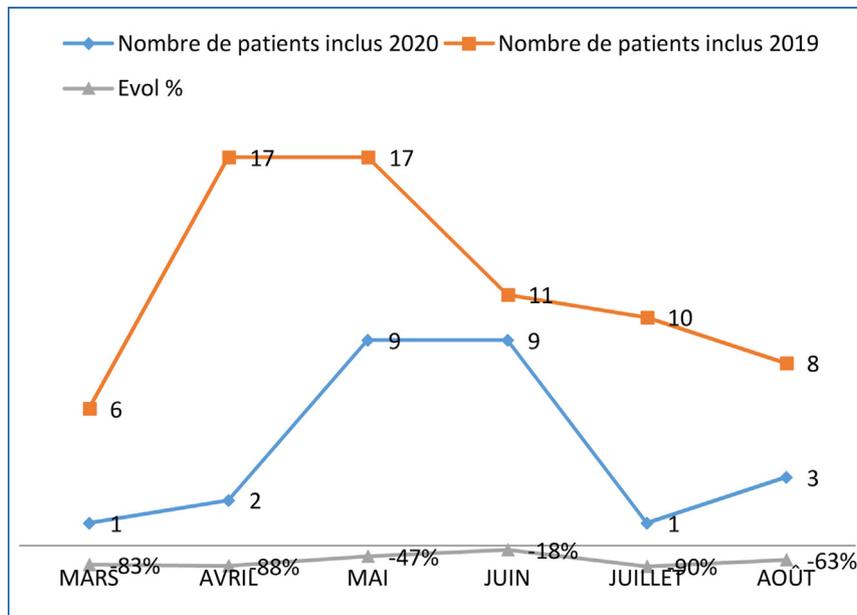
Pour les patients avec prise en charge en distanciel, le CIC-1427 a demandé aux promoteurs l'autorisation de pouvoir envoyer le traitement à l'étude au domicile des patients et, par conséquent, d'approvisionner le stock de la PUI locale et de désigner un prestataire pour transporter le traitement dans les conditions de conservation requises (ambiant ou réfrigéré). Dès le 17 mars 2020, certains promoteurs ont réussi à obtenir des accords de leur CPP pour effectuer les envois rapidement. Le 20 mars, un communiqué de l'ANSM a permis d'accélérer l'obtention de ces accords pour l'ensemble des essais et ainsi de mieux coordonner les mesures de réorganisation au sein de chaque CIC du réseau national : « la délivrance des traitements expérimentaux pour des durées supérieures et les envois au domicile sont autorisés » [7]. Par ailleurs, la nécessité de réagir dans l'urgence de façon adaptée aux spécificités de chaque site, n'a malheureusement pas permis de mettre en place une méthodologie de réorganisation complètement homogénéisée sur le plan national au sein des CIC.

## Déroulement des consultations virtuelles

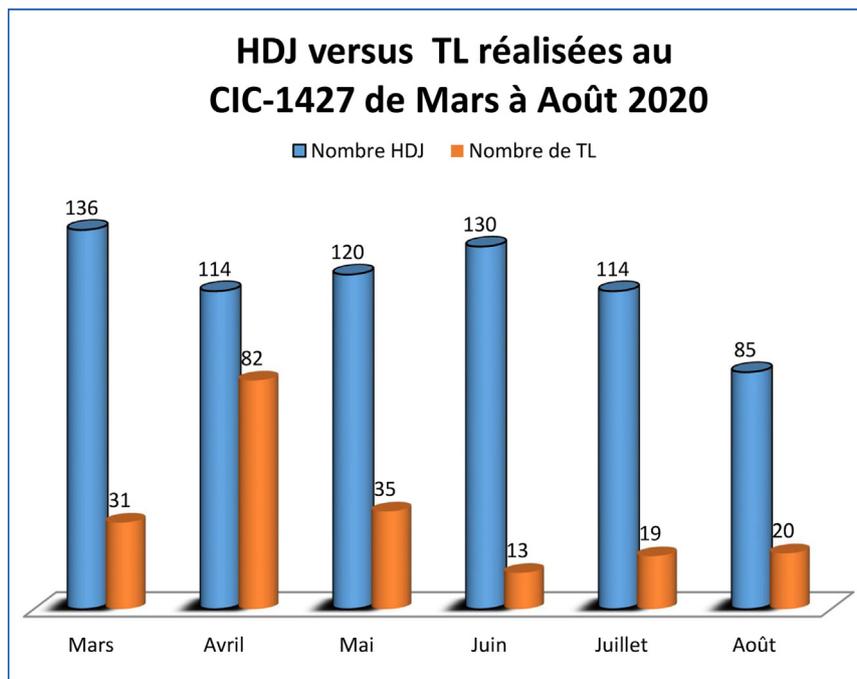
Les patients ont été priés d'effectuer un prélèvement sanguin dans les 24 h précédant la téléconsultation en se rendant au laboratoire de ville le plus proche avec une ordonnance qu'ils avaient reçue, par courrier ou e-mail, de la part du CIC-1427. Les examens demandés tenaient compte des prérequis de chaque essai clinique.

Les résultats des analyses sanguines étaient faxés au CIC-1427 par le laboratoire d'analyses, au plus tard, le jour de la visite en téléconsultation.

Le médecin investigateur pouvait ainsi appeler le patient une fois en possession des résultats d'analyse. La consultation téléphonique avait pour objectif de s'assurer de la



**Figure 2.** Évolution des inclusions réalisées au CIC-1427 de mars à août 2020, comparativement aux inclusions pendant la même période en 2019.



**Figure 3.** Proportion des visites réalisées en hospitalisation de jour (HDJ) ou en téléconsultation (TL) durant les périodes de confinement puis de déconfinement liées à la crise sanitaire du COVID-19.

bonne tolérance clinique des traitements protocolaires et de récolter le maximum d'informations cliniques et biologiques requises par le protocole (effets indésirables, traitements concomitants, état général de santé, événement intercurrents depuis la dernière visite ou appel...). L'investigateur décidait ensuite, selon les informations recueillies de la poursuite, de l'arrêt ou de l'adaptation posologique des traitements protocolaires, ainsi que des modalités de la prochaine visite (sur site ou en téléconsultation). Il rédigeait les ordonnances des traitements protocolaires et si

besoin des autres traitements, les prescriptions d'examen complémentaires biologiques et autres si nécessaire.

À la fin de la téléconsultation, un compte-rendu était réalisé par l'investigateur. L'ARC hospitalier récupérait le dossier patient et procédait à la saisie dans l'e-CRF (cahier d'observation électronique) de toutes les données protocolaires (données cliniques recueillies par l'investigateur, résultats biologiques, historique transfusionnel si applicable...). L'ARC hospitalier contactait ensuite la pharmacie de l'hôpital pour vérifier l'état du

**Tableau 1** Exemples de réorganisation des soins selon le type de traitement.

	Avant confinement	Pendant confinement	Envoi des traitements au domicile
Patient A (type de traitement : per os) Fréquence de visite au CIC 1427	Toutes les 3 semaines	Suivi téléphonique toutes les 3 semaines avec bilan biologique en ville, visite sur site toutes les 9 semaines	Les traitements pour une durée totale de 9 semaines sont envoyés au domicile du patient
Patient B (type de traitement : sous cutané avec un seringue pré-remplie) : les patients sont déjà autonomes pour s'auto-injecter les traitements Fréquence de visite au CIC 1427	Tous les mois	Suivi téléphonique tous les mois avec bilan biologique en ville, visite sur site tous les 3 mois	Les traitements pour une durée totale de 3 mois sont envoyés au domicile du patient
Patient C (type de traitement : sous cutané [SC] + perfusion) Fréquence de visite au CIC 1427	8 jours tous les mois (2 jours perfusions + 6 jours SC)	3 visites sur site par mois (2 visites de perfusions + 1 visite d'évaluation), les 5 visites restantes sont réalisées téléphoniquement	Pas d'envoi des traitements, HAD est sollicitée, un infirmier passe chez le patient pour assurer les 5 injections sous-cutanées
Patient D (type de traitement : per os) <sup>a</sup>			
HAD : hospitalisation à domicile.			
<sup>a</sup> Ce patient nécessite une transfusion de globules rouges très régulièrement (environ une fois/semaine), sa fréquence de visite au CIC 1427 est restée donc inchangée.			

stock, et transmettre également la nouvelle prescription médicale avec la date prévue d'envoi afin que la pharmacie dispose du temps nécessaire pour préparer les traitements à expédier au domicile du patient.

### Réorganisation de l'équipe opérationnelle de recherche clinique (ARC/CEC/Chefs de projets)

Expédition du traitement à l'étude au domicile des patients :

- en amont, l'ARC hospitalier contactait le prestataire du transport désigné par le promoteur de l'essai pour lui communiquer toutes les informations nécessaires pour l'envoi, à savoir : la date et l'heure de l'enlèvement, l'adresse du CIC, ainsi que les coordonnées du patient (adresse de domicile et numéro de téléphone). L'ARC hospitalier contactait les patients pour les prévenir de la date d'envoi afin qu'ils soient prêts à réceptionner les traitements à l'étude ;

- le jour d'envoi : une fois le coursier sur site, l'ARC hospitalier récupérait les traitements à la PUI pour les conditionner dans des boîtes d'envoi adaptées (en ambiant et/ou réfrigéré), après vérification du lot et de la comptabilité ;
- en aval : l'ARC hospitalier contactait les patients pour s'assurer de la bonne réception et demander aux patients de compléter et retourner l'accusé de réception envoyé avec les traitements afin de s'assurer de la réception d'une quantité adéquate de traitement dans le bon état de conservation.

En résumé, pour chaque envoi, l'ARC hospitalier rassemblait et préparait pour envoi :

- l'ordonnance de prise de sang en ville prescrite par les investigateurs du CIC-1427, à réaliser avant les visites en téléconsultation ;
- l'ordonnance du traitement à l'étude avec numéro de lot ;
- un courrier d'information rédigé par les investigateurs ;

- un accusé de réception à compléter et retourner par le patient. Le carnet patient pour l'observance et les questionnaires qualité de vie, en fonction des essais.

Après chaque livraison, nous demandions aux transporteurs de nous faire parvenir la courbe des températures pour nous assurer que les traitements avaient été transportés dans un environnement adéquat.

Pour tracer les envois, tous les documents envoyés aux patients étaient photocopiés et conservés dans le dossier patient.

### Réorganisation des visites réglementaires de *monitoring*, de mise en place et d'audit

Devant cette crise sanitaire et afin de permettre la sécurité des patients et du personnel, 27 visites de *monitoring*, 2 visites de mise en place, 1 visite d'audit promoteur et 2 visites de clôture d'essai ont été suspendues entre le 13 mars et le 13 mai 2020. Un courriel a été envoyé à tous les promoteurs et leurs représentants (CRO/managers en *freelance*), pour les informer de ces suspensions temporaires. Le CIC-1427 a rapidement remplacé les visites sur site de *monitoring* et de mise en place annulées, par des « *remote monitoring* » à distance et par des mises en place virtuelles via visioconférences. Neuf « *remote monitoring* » et une mise en place en visioconférence (d'un essai COVID Contact) ont ainsi été réalisés dans cette période. Les « *remote monitoring* » se limitaient à la cohérence des données et au suivi administratif ; en aucun cas, des données sources anonymisées n'ont été transmises au promoteur pour vérification.

Durant cette période de COVID-19, plusieurs promoteurs ont mis en place et fourni des « guides » pour le remplissage des e-CRF en contexte COVID-19. Par exemple, comment remplir une visite en téléconsultation en remplacement des visites sur site, ou encore comment déclarer un patient infecté par la COVID-19. Toutes les visites médicales réalisées en téléconsultation ont ainsi été remplies conformément à ces « guides » pour ne pas être définies comme une « déviation ».

### Remboursement des transports des patients se rendant sur site

Concernant le remboursement des déplacements du patient, certains prestataires ont adapté leurs exigences et les formulaires de demandes de remboursements et les justificatifs de déplacements ont été envoyés par courriel à la place de la voie postale.

### Déconfinement et modalités de reprise de l'activité du CIC-1427 sur site

À partir du 11 mai 2020, date du premier déconfinement national, le CIC-1427 a repris progressivement son activité avec possibilité de recevoir à nouveau les patients et les représentants des promoteurs au sein de notre structure. L'activité du CIC a donc dû progressivement tendre vers une reprise totale, soit une prise en charge de 12 patients par jour en hospitalisation de jour.

Pour accompagner au mieux cette reprise dans des conditions de sécurité optimales tant pour les patients que pour

les professionnels, un protocole de reprise a été élaboré le 16 mai 2020, et était régulièrement réévalué pour mise à jour selon l'évolution de la situation sanitaire nationale.

### Évaluation et prévention du risque patient

Selon les recommandations de l'ANSM, la reprise progressive des consultations médicales a été évaluée par les investigateurs sur la base de la balance bénéfique/risque pour chaque patient : les visites de suivi des patients ont pu continuer en téléconsultation si nécessaire. La délivrance des traitements expérimentaux oraux pour des durées supérieures aux visites protocolaires ainsi que la délivrance à domicile a pu également se poursuivre si nécessaire selon l'évolution de la situation épidémique.

Devant la nécessité de fonctionnement en chambres doubles dans notre structure, le dépistage systématique par PCR, 72 h avant la venue dans le service a été demandé pour tous les patients, et ce, malgré la faible circulation du virus en postdéconfinement immédiat. Nous avons demandé en parallèle aux laboratoires de nous transmettre les résultats, et aux patients de rapporter les résultats le jour de leur venue. En cas de résultat positif, le patient n'était pas accueilli dans la structure du CIC, mais était redirigé par le médecin du CIC, vers le circuit médicalement adapté selon sa symptomatologie. Il a été décidé que pour les patients venant de manière très récurrente, le dépistage serait réalisé une seule fois tous les 15 jours au maximum pour éviter les prélèvements à répétition.

La veille de l'hospitalisation, le patient était appelé par une IDE du service afin de réaliser le questionnaire « patient-symptômes » en vigueur sur le groupement hospitalier (GH). Si le questionnaire était entièrement négatif, le patient était autorisé à venir au CIC-1427 le lendemain. Si le questionnaire soulevait un doute sur une possibilité d'infection COVID-19, le patient était redirigé par l'équipe médicale du CIC-1427 vers le circuit médicalement adapté. Le questionnaire des symptômes COVID-19 en français et en anglais, à utiliser par les patients avant de venir à l'hôpital pour une consultation ou une hospitalisation (HC ou HDJ) est joint en annexe de ce document, il était diffusable aux patients par mail, par courrier ou en format papier lors de la prise du rendez-vous ([Annexe 1](#)).

À l'arrivée dans le service, la température de chaque patient était contrôlée. L'IDE s'assurait que l'état clinique du patient n'était pas modifié depuis l'appel de la veille en reprenant le questionnaire. Si le patient n'était pas à risque, le patient pouvait être installé, et les précautions standards de protection en vigueur pour les secteurs « COVID négatifs » étaient applicables. Si le patient était suspect d'infection COVID, il était redirigé par le médecin du CIC, vers le circuit médicalement adapté.

Il est à noter que si le patient était porteur de bactéries multirésistantes (BMR) ou bactéries hautement résistantes (BHR), les mesures de précautions habituelles de prises en charge des patient BHR restaient inchangées.

### Gestion des accompagnants

Sauf nécessité absolue, les accompagnants n'étaient pas autorisés à rester dans le service ; ils étaient invités à patienter à l'extérieur de l'hôpital.

Pour les patients nécessitant impérativement le maintien d'un accompagnant dans le service, cet accompagnant devait également avoir une prise de température et remplir le questionnaire. Il ne restait dans le service que le temps strictement indispensable. Les précautions standards de protection en vigueur pour les secteurs « COVID-19 négatifs » lui étaient applicables.

## Organisation logistique des hospitalisations

Quelques principes organisationnels étaient appliqués pour le séjour des patients :

- la chambre seule était à privilégier ;
- les visites des patients étaient dans la mesure du possible planifiées en décalé pour que ces derniers puissent être en chambre seule. Les visites longues étaient ainsi prévues le matin tandis que les visites courtes étaient plutôt prévues l'après-midi ;
- lorsque le flux des patients ne permettait malheureusement pas la chambre seule, l'organisation en chambre double était la suivante :
  - l'installation en chambre double était exclusivement réservée aux patients qui ne présentaient, au regard du résultat PCR, du questionnaire et de la vérification de la température, pas de risque COVID-19, ainsi qu'à ceux non signalés comme porteurs de BMR ou BHR,
  - le port du masque était obligatoire en continu,
  - la chambre était, si possible, maintenue aérée,
  - un paravent était installé entre les deux lits,
  - on privilégiait le partage de chambre entre un patient long et un patient court, pour limiter le partage des sanitaires avant désinfection des locaux,
  - les patients devaient impérativement sonner ou avertir lors de l'utilisation des sanitaires afin que ces derniers soient bio-nettoyés dans la mesure du possible après chacun de leur passage.

Les mesures appliquées pour les patients en hospitalisation de jour (HDJ) s'appliquaient également aux patients hospitalisés en hospitalisation conventionnelle avec des nuits d'hospitalisation dans le service. Ces mesures ont permis la reprise de l'activité sur site du CIC-1427 au prix d'un investissement plus important de l'ensemble du personnel puisque les nouvelles modalités de prise en charge imposaient des procédures extrêmement lourdes.

## Reprise des visites réglementaires des représentants des promoteurs sur site

Les visites de *monitoring* ont à nouveau été acceptées sur site à compter du 12 mai 2020 et devaient respecter les conditions suivantes :

- les rendez-vous de *monitoring* étaient prioritaires en fonction des paramètres spécifiques suivants : gel de base, analyse intermédiaire et essais cliniques en escalade de dose ;
- il était nécessaire de se munir du mail de confirmation de la visite de *monitoring* pour accéder au site. Port du masque obligatoire dès l'entrée dans le bâtiment et gestes barrières respectés ;
- une seule visite de *monitoring* était autorisée par jour afin de respecter les gestes barrières ;

- une seule personne représentant le promoteur était acceptée (pas de *co-monitoring*) ;
- la visite de *monitoring* était réalisée sur une journée avec respect des horaires d'ouverture : 9h00 à 18h30 ;
- afin de limiter les risques de propagation, les déplacements dans le service n'étaient pas autorisés ;
- l'ARC promoteur devait rester dans la salle de *monitoring* et pouvait accéder uniquement aux toilettes ;
- à son arrivée, l'ARC promoteur devait se rendre directement à son poste et prévenir par téléphone l'ARC hospitalier ;
- les documents nécessaires pour le *monitoring* étaient définis conjointement en amont ; ils étaient à disposition de l'ARC promoteur à son arrivée ;
- les corrections des e-CRF par téléphone à planifier conjointement et/ou « *queries* » laissées dans le e-CRF. La rencontre avec l'investigateur principal ou un co-investigateur était à planifier par téléphone en collaboration avec l'ARC hospitalier si nécessaire ;
- le poste et le matériel étaient désinfectés par l'ARC du promoteur à l'arrivée et au départ ;
- de la solution hydroalcoolique était mise à disposition ;
- l'ARC promoteur était invité à apporter son repas étant donné l'absence de service de restauration sur place pour les extérieurs (possibilité de se restaurer exceptionnellement à son poste de *monitoring*).

Le maintien ou l'adaptation de ces consignes était et continue d'être régulièrement revu par le CIC-1427, en fonction de l'évolution de la situation.

Les visites de mise en place et de sélection devaient être effectuées en vidéoconférence, mais selon la complexité des essais, des mises en place en présentiel étaient à discuter au cas par cas avec les investigateurs, les ARC et les chefs de projets.

Les visites de clôture étaient autorisées sur site mais n'étaient pas prioritaires.

Les audits à distance n'étaient pas autorisés.

## Discussion et conclusion

En dépit du contexte sanitaire, du confinement brutal et de l'arrivée de la pandémie dans un contexte de crise globale de notre système de santé, le CIC-1427, fort par son organisation, par son expérience et par ses procédures internes, s'est emparé de cette situation inédite pour assurer la continuité de son activité et a pu anticiper les mesures annoncées par le chef de l'État et les autorités sanitaires. L'engagement et la solidarité entre les membres de son équipe ont permis de mieux intégrer cette réorganisation et de tester la capacité de résilience et de coordination de l'ensemble de l'équipe pluridisciplinaire.

Du fait du confinement, sachant que les déplacements devaient être réduits au strict nécessaire, il y eut un éloignement entre les administratifs et le personnel hospitalier. Les seuls contacts qui perduraient étaient les correspondances électroniques quotidiennes du directeur général de l'AP-HP (Mr Martin Hirsch), ainsi que les « points COVID-19 » bihebdomadaires au sein de l'Hôpital Saint-Louis.

Au vu du contexte urgent de la réorganisation, les investigateurs n'ont pas eu le temps souhaité pour passer aux

visites téléphoniques. Idéalement, toutes les explications auraient dû être données aux patients lors d'une visite physique en essayant de répondre à toutes leurs questions et en nous assurant aussi du bon fonctionnement du système. Dans la vie réelle, nous n'avons pas eu le temps pour une période d'adaptation. Nous avons essayé d'être les plus réactifs et flexibles possible pour établir le réseau de soins le plus efficace dans les conditions que nous avons. Nous avons pu compter sur les interactions précieuses avec nos collègues soignants des équipes d'hospitalisation à domicile, des médecins traitants et des unités d'hospitalisations à proximité du domicile des patients. La participation de l'entourage des patients a également été fondamentale pour le bon fonctionnement de ce nouveau réseau de soins. Leur témoignage associé quelquefois à des fichiers multimédias (transmission de photos cliniques par exemple) a remplacé partiellement l'examen clinique qui nous a tout de même grandement manqué pour mieux évaluer certaines situations cliniques. Malgré tous les efforts, les visites médicales n'étaient pas complètement remplaçables surtout dans le contexte des essais cliniques de phase précoce. Le réseau de soins a été adapté au mieux au contexte épidémique, la sécurité du patient et la qualité des données reposaient essentiellement sur le travail et l'expertise de l'équipe pluridisciplinaire de recherche clinique. Dans le cas des visites médicales maintenues sur site dans le contexte épidémique, un protocole d'hygiène rigoureux et chronophage a été mis en place grâce à l'implication de l'ensemble de notre équipe.

Étonnamment peut-être, l'équipe a été très contente de venir travailler (et d'ailleurs une des IDE arrêtée pour un souci non lié à la COVID-19 a très mal vécu de ne pas être présente à cette période). Malgré une grande anxiété et un stress liés à une potentielle agression aux abords de l'hôpital et dans les transports en commun déserts (un membre de notre équipe a été agressé et blessé, en plein jour, dans le métro par un voleur de smartphones), la présence exceptionnelle de policiers bénévoles pour assurer les déplacements entre l'hôpital et les transports en commun a permis de partiellement rassurer le personnel. À cela s'ajoute une difficulté à avoir des transports en communs à certains horaires pour se rendre sur le lieu de travail. L'équipe infirmière a également été déçue de ne pas avoir été appelée au redéploiement lors du premier confinement, puisque chaque semaine notre cadre de santé recensait les volontaires au sein de l'équipe. Cela a été source d'incompréhension et de frustration. Pour autant, dans l'ensemble le fait de continuer à travailler à l'extérieur du domicile pendant le confinement a permis à la majorité de l'équipe de mieux vivre le confinement, de garder un rythme de travail quotidien, de continuer à avoir des relations sociales entre collègues dans le respect des mesures barrières et de se sentir *in fine* utiles à la société et

reconnus, ne serait-ce que l'espace d'un confinement. Cette perception positive de la prise en charge du premier confinement par l'ensemble de notre équipe, s'est traduite par une volonté d'aider les autres services de notre groupement hospitalier, en mettant par exemple à disposition notre personnel expérimenté en recherche clinique pour aider dans la gestion des essais COVID-19 dans un CIC partenaire une fois la première vague épidémique terminée, ou en participant de manière active au redéploiement du personnel paramédical lors de la 2<sup>e</sup> vague épidémique.

Les efforts de l'équipe de notre CIC-1427 ont ainsi permis la poursuite du traitement des patients inclus au préalable dans les essais cliniques en cours, au prix d'une réorganisation drastique. Le CIC-1427 a en effet vu une partie de son activité se transformer du jour au lendemain, entre les téléconsultations et les *monitorings* à distance. Une conséquence notable de cette première période de confinement a été la fermeture temporaire (voire définitive pour certains) de l'inclusion de nouveaux patients dans la plupart des essais cliniques. Cependant, l'ensemble des mesures prises dans le contexte d'urgence sanitaire lors de la première vague épidémique et l'expérience ainsi acquise ont permis d'aborder de façon plus sereine et mieux organisée la suite de l'épidémie. Un nombre plus important de protocoles a ainsi pu rester ouverts aux inclusions lors des vagues suivantes. L'impact financier de la crise sanitaire dans sa globalité et surtout celui de la baisse d'activité liée à la diminution des inclusions dans les essais cliniques lors de la première vague épidémique n'est pour le moment pas évaluable, puisque les surcoûts hospitaliers, les contreparties qualité et les prestations ARC/TEC, ne sont payés que plusieurs mois voire années après la réalisation des prestations.

## Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble du personnel médical (investigateurs rattachés au CIC-1427, internes : Dr Nicolas Gauthier, Dr Lin-Pierre Zhao et Dr Clémence Marcault), paramédical et de recherche clinique (assistants de recherche clinique hospitaliers, infirmières, aides-soignantes, stagiaire en master 2 pharmacie : Mr Jamal Harmouche, technicienne de recherche clinique : Mme Nora Kissi) du CIC-1427 qui ont participé à la prise en charge des patients pendant la période de confinement. Nous remercions également l'ensemble des collaborateurs du CIC-1427 (investigateurs et pharmaciens de la PUI) pour leur aide précieuse durant cette période.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Annexe 1. Questionnaire symptômes COVID-19 remis aux patients

### Questionnaire patient COVID-19 Hôpital Saint-Louis

**Vous êtes un patient, vous avez un rendez-vous à l'hôpital pour une consultation ou une hospitalisation.**

A l'aide de ce questionnaire symptômes COVID-19, nous vous demandons de vérifier que vous ne présentez pas de symptômes du COVID-19 et de nous préciser si vous avez été en contact avec des personnes potentiellement malades.

**Vous allez être hospitalisé :** vous serez contacté avant votre venue pour vous poser ces questions.

**Vous venez à l'hôpital pour une consultation :** vous devez répondre au questionnaire ci-dessous la veille de votre venue.

Entourer la réponse correspondante, si vous présentez ce jour ou si avez-vous présenté dans les dernières 48h l'un des signes suivants :

Fièvre- Température>38°	oui	non
Céphalées	oui	non
Frissons	oui	non
Courbatures	oui	non
Sueurs importantes	oui	non
Fatigue intense inhabituelle	oui	non
Rhume	oui	non
Toux	oui	non
Douleurs de gorge	oui	non
Diarrhée, nausées, douleurs abdominales	oui	non
Absence de goût, ou d'odorat	oui	non
Lésions cutanées, engelures	oui	non

Un membre de votre entourage a-t-il été dépisté positif COVID-19 récemment (15 jours) oui non

Un membre de votre entourage a-t-il présenté des signes des symptômes ci-dessus? oui non

**Si vous devez reporter votre rendez-vous ou votre hospitalisation, nous vous demandons de nous prévenir au numéro indiqué dans le courrier de convocation ou dans le SMS de rappel.**

Nom :

Réalisé le (date et heure) :

Prénom :

## Références

- [1] Journal officiel. Legifrance. Code de la santé publique, article L. 1121-13, modifié par Ordonnance n° 2018-20 du 17 janvier 2018- art.3; 2018. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036504646/>. [Consulté le 8 février 2021].
- [2] Journal officiel. Legifrance. Code de la santé publique, article R. 1121-11, modifié par Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016-art.4; 2016. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033394083>. [Consulté le 8 février 2021].
- [3] INSERM. Centres d'investigation cliniques; 2016. <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/centres-investigation-clinique-cic> [Consulté le 9 février 2021].
- [4] Cornu C, Camberlein C, Binquet C, Robert C, Vigouroux C, Bouysou C, et al. A manual of good professional practices for the Clinical Investigation Centres. *Thérapie* 2012;67(1):11–42.
- [5] Chevassus H, Duschesne C, Saily A, Vigouroux C, Foulon C, Kubiak C, et al. Manuel de bonnes pratiques professionnelles des CIC – version n° 2. *Thérapie* 2017;72(5):525–38.
- [6] Journal officiel. Legifrance. Décret n° 2020-260 du 16 mars 2020 portant réglementation des déplacements dans le cadre de la lutte contre la propagation du virus COVID-19; 2020. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041728476/> [Consulté le 8 février 2021].
- [7] ANSM. COVID-19. Essais cliniques en cours. Paris, France; 2020. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/(offset)/0). [Consulté le 8 février 2021].