

LES ESSAIS CLINIQUES DANS LE CONTEXTE DE LA CRISE SANITAIRE LIÉE A LA COVID-19

Le nombre d'essais cliniques en cours aujourd'hui visant à évaluer de possibles traitements contre la COVID-19 est sans précédent. Il est à la fois essentiel et compliqué de s'orienter dans la masse d'informations qui nous submerge, sur ce sujet comme sur d'autres.

L'objectif de cette note est de fournir au lecteur les outils nécessaires pour comprendre ce qu'est un essai clinique, à quoi il sert et ce que l'on peut attendre des essais en cours contre la COVID-19, à travers quelques exemples représentatifs des principaux essais conduits en France actuellement.

1. Quelques bases pour comprendre les essais cliniques et leur utilité

A quoi servent les essais cliniques ?

Un essai clinique est une recherche pratiquée sur l'Homme pour évaluer l'efficacité et la tolérance (toxicité, effets indésirables) d'un traitement. Régulièrement, des essais cliniques démontrent que des traitements qui apparaissaient très prometteurs en laboratoire n'apportent aucun bénéfice thérapeutique aux patients ou que les effets indésirables associés sont trop importants. Ces résultats négatifs sont la preuve que les essais sont une étape indispensable pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'un médicament.

Quelles garanties et quels droits pour les participants ?

Tous les essais cliniques doivent obligatoirement obtenir l'autorisation de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé ([ANSM](#)), et d'un Comité de Protection des Personnes (CPP), qui apprécie le bien-fondé de la recherche médicale proposée et le respect de tous les droits des personnes appelées à y participer.

Avant d'entrer dans un essai clinique, tout participant doit signer un formulaire de consentement « éclairé » indiquant qu'il a été dûment informé de tous les aspects essentiels de l'essai, y compris les droits dont il dispose :

- Le droit de prendre le temps de lire l'information, de poser des questions et de réfléchir avant de décider de participer ;
- Le droit de quitter l'étude à tout moment sans donner de raison ;
- Le droit de connaître les informations recueillies sur sa santé ;
- Le droit d'être informé en cas d'événement grave pendant l'étude ;
- Le droit d'être informé des résultats globaux de l'étude ;
- Le droit de vérifier, rectifier ou s'opposer aux données le concernant ;
- Le droit d'obtenir des dédommagements en cas de préjudice lié à l'étude.

Les essais randomisés, le modèle de référence des essais cliniques

On parle d'essai randomisé lorsque les participants sont répartis dans différents groupes (bras) recevant des traitements différents et dans certains cas, un placebo, attribué par tirage au sort (ou randomisation). Ni les médecins qui dirigent et surveillent la réalisation de l'essai clinique, ni les participants ne peuvent choisir le bras dans lequel ces derniers se trouveront. Les participants sont informés du fait qu'ils ignoreront le traitement qu'ils reçoivent ou qu'ils pourront recevoir un placebo.

2. Quelques exemples représentatifs des essais cliniques contre la COVID-19 conduits en France

Traitements à base d'antiviraux¹

Discovery est un essai clinique européen coordonné par l'Inserm et réalisé sur 3200 patients répartis dans 6 pays. Lancé le 22 mars 2020, le volet français inclura 800 patients. Son objectif consiste à comparer la prise en charge « classique » des patients atteints de formes sévères de la Covid-19 traités de façon standard à 4 traitements expérimentaux (Remdesivir, Lopinavir/ritonavir avec ou sans interféron et Hydroxychloroquine) pour déterminer le plus efficace.

Cet essai a été conçu pour être « adaptatif », c'est-à-dire qu'il planifie à l'avance des changements possibles en fonction de l'analyse de résultats intermédiaires obtenus au cours de l'essai. Ainsi, à la différence des essais cliniques traditionnels, il sera ici possible de basculer d'un traitement qui se montre sans intérêt vers un autre plus efficace, ce qui diminue les pertes de chances pour les malades.

Cet essai va compléter les données qui sont recueillies au cours d'un autre essai clinique international (10 pays dont la France) testant les mêmes molécules, réalisé sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé et baptisé **Solidarity**.

L'essai **Hycovid**, évalue l'efficacité de l'hydroxychloroquine chez des patients atteints d'une forme non grave de Covid-19 mais à risque élevé d'évolution défavorable. Cet essai clinique randomisé, contrôlé en double aveugle prévoit d'inclure 1 300 patients dans 33 centres répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain. Il s'agit de personnes malades âgées de plus de 75 ans, ainsi que des patients de tous âges à risque d'évolution secondaire grave de la maladie.

Autres traitements testés

CORIMUNO-19 est une étude de grande envergure (1000 participants) pilotée par l'AP-HP, qui permet la réalisation simultanée d'essais contrôlés randomisés de médicaments dirigés contre la réaction immunitaire et inflammatoire excessive qui peut survenir de façon brutale en général une semaine après le début des symptômes. L'objectif est de déterminer si certains de ces médicaments, essentiellement des immuno-modulateurs², permettent d'éviter aux patients ayant une atteinte modérée ou sévère de nécessiter une réanimation et, chez des patients en réanimation, d'accélérer leur sortie.

¹ Un antiviral est une molécule destinée à agir contre la multiplication d'un virus.

² Traitements qui stimulent ou freinent les réactions du système immunitaire.

L'essai randomisé **Coviplasm**, qui fait partie de CORIMUNO-19, teste le **plasma de personnes guéries de la COVID-19** et qui ont développé des anticorps. Ces anticorps pourraient aider les patients en phase aiguë de la maladie à lutter contre le virus. Soixante patients seront inclus dans l'essai clinique qui se déroulera dans différents hôpitaux de l'AP-HP.

L'essai **Stroma-CoV-2**, toujours réalisé sous l'égide de l'AP-HP, mise sur des injections de **cellules du sang de cordon ombilical** qui présentent des propriétés anti-inflammatoires et modulatrices du système immunitaire pour contrôler le syndrome de détresse respiratoire aigu chez des patients intubés. Les effets recherchés sont l'évolution des paramètres respiratoires et de l'état clinique des patients. L'essai, conduit en double aveugle, se propose d'inclure 60 patients.

Les essais vaccinaux

Disposer d'un vaccin contre la COVID est indispensable pour protéger la communauté si l'épidémie se poursuit. L'Institut Pasteur travaille actuellement sur un **vaccin préventif**, réalisé à partir du vaccin contre la rougeole, qui a été modifié en y insérant des séquences du SARS-CoV2. Une première série d'essais a d'ores et déjà débuté sur des modèles animaux. S'ils se déroulent bien, des essais cliniques pourraient démarrer chez l'homme à la fin de l'été prochain.

Les études observationnelles³

Promue par Gustave Roussy à Villejuif, **ONCOVID** a pour objectif de déterminer la prévalence (nombre total de cas) et l'incidence (nombre de nouveaux cas) sur trois mois du SARS-CoV-2 chez les patients atteints d'un cancer. Elle vise également à évaluer plusieurs traitements chez ces mêmes patients, dont un reposant sur la combinaison hydroxychloroquine et azithromycine. Cette étude doit inclure 1000 patients dans dix centres de lutte contre le cancer.

Dans les hôpitaux de l'AP-HP, une autre **étude observationnelle** est en cours. Cette étude a pour objectif de recenser **les effets indésirables** de l'ensemble des différents traitements utilisés dans la prise en charge de la COVID-19 sur un grand nombre de patients.

3. Que peut-on attendre des essais cliniques en cours ?

Pour répondre à l'urgence sanitaire, la recherche clinique a dû s'adapter et raccourcir les délais habituels. Ainsi, pour l'essai Discovery, il n'aura fallu que trois semaines pour rédiger le protocole, obtenir les autorisations et lancer le recrutement contre des mois en temps normal.

Néanmoins, même dans un contexte de crise sanitaire, les résultats des essais cliniques sont longs à obtenir. Il faut collecter les données, les agréger et les publier. Cette dernière étape est fondamentale : pour paraître dans une revue scientifique reconnue, les articles sont évalués de façon anonyme par des experts sans lien avec l'équipe qui a mis en place l'essai clinique. Cette évaluation indépendante, qui vérifie notamment la méthode utilisée et la

³ Étude dans laquelle le chercheur ne fait qu'observer un phénomène ou une population.

cohérence des résultats et des conclusions, est une étape cruciale pour assurer la validité des résultats.

Actuellement, de nombreux articles sur les essais thérapeutiques concernant la COVID-19 sont mis en ligne avant l'étape de publication. Ces résultats préliminaires peuvent être instructifs pour orienter les autres recherches mais ils doivent être considérés avec précaution et ne peuvent se traduire par la généralisation des traitements.

Par ailleurs, un essai clinique sur un médicament montrant des résultats encourageants ne suffit pas à faire évoluer les recommandations thérapeutiques. Il faut souvent croiser les données de plusieurs essais pour mettre au point différentes stratégies thérapeutiques.

Dans le cas de la COVID-19, on peut espérer trouver une molécule efficace à tous les stades de la maladie et pour tous les patients. Les différents essais cliniques actuellement en cours devraient permettre de définir des stratégies différenciées associant thérapie médicamenteuse et soins non médicamenteux – la mise sous oxygène par exemple – selon le profil du patient et le niveau de l'atteinte.

Pour en savoir plus sur les essais cliniques

1. Pourquoi votre médecin peut-il vous proposer de participer à un essai clinique ?

- Pour améliorer la prise en charge de la pathologie dont vous êtes atteint. Sans recherche clinique, pas de progrès médical.
- En l'absence de traitement autorisé et dont l'efficacité a été démontrée, lorsque si votre médecin considère qu'il s'agit pour vous de la meilleure option pour avoir accès à un traitement innovant.

Vous ne pourrez néanmoins participer à un essai que si vous répondez aux critères d'inclusion de l'essai, par exemple l'âge, le sexe ou l'état de santé général. Il peut également exister des critères d'exclusion qui empêchent votre participation à l'essai, comme la coexistence d'une autre maladie grave ou la prise de certains médicaments.

2. Quelles sont les différentes phases d'essais cliniques ?

Il existe traditionnellement 4 phases d'expérimentation :

- **La phase 1** a pour objectif de vérifier la sûreté (tolérance et toxicité) d'un nouveau traitement. Ces essais se font sur un petit nombre de personnes, en général des volontaires sains.
- **La phase 2** sert à préciser l'activité et la sécurité du traitement. Ces essais se font sur des personnes concernées par la maladie ciblée (à titre indicatif de 50 à plus de 100).
- L'objectif de la **phase 3** est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement, dans l'objectif d'obtenir une autorisation de mise sur le marché et de pouvoir commercialiser le produit à l'étude. Ces essais sont généralement comparatifs : le traitement est comparé au traitement habituellement prescrit ou à un placebo lorsqu'un traitement de référence

n'existe pas. Ces essais se déroulent sur des centaines de personnes malades, parfois des milliers (exemple : étude DISCOVERY).

- Après la mise sur le marché du produit, les essais de **phase 4** permettent d'affiner la connaissance du médicament et les conditions optimales d'utilisation et de détecter d'éventuels effets indésirables dans la "vraie vie" qui n'auraient pas été repérés en phase.

3. Les différents types d'essais randomisés

La principale différence parmi les essais randomisés concerne la connaissance du bras dans lequel le participant se trouve :

- **Essais en double aveugle** : ni le médecin, ni le participant ne savent quel produit est administré ;
- **Essais en simple aveugle** : le médecin sait quel produit est administré, mais pas le participant ;
- **Essais en ouvert** : le médecin et le participant connaissent le produit administré.

Pour en encore savoir plus : notre-recherche-clinique.fr