

Échec de Discovery

1^{er} mai

<https://www.europe1.fr/sante/coronavirus-ou-en-est-lessai-clinique-discovery-3965713>

Lancé le 22 mars pour tester quatre traitements potentiels contre le coronavirus, l'essai Discovery implique 3.200 patients en Europe. Mais les résultats ne sont toujours pas connus.

Au micro d'Europe 1, le docteur Jimmy Mohamed explique qu'il a été compliqué de trouver des patients acceptant d'être soignés par un traitement autre que l'hydroxychloroquine.

Où en est l'essai Discovery ?

Cet essai clinique de grande ampleur, lancé le 22 mars et coordonné par l'Inserm, vise à tester quatre traitements potentiels contre le coronavirus. 3.200 patients en Europe, dont au moins 800 Français, participent à l'opération, qui a pris un peu de retard. Médecin et chroniqueur d'Europe 1, le docteur Jimmy Mohamed nous explique pourquoi.

L'étude comporte cinq groupes de traitement. « Le premier est un groupe conventionnel, traité comme d'habitude. Le second teste un traitement antiviral contre Ebola, le remdesivir. Le troisième teste le Kaletra, utilisé contre le VIH. Le quatrième porte sur le Kaletra associé à un anti-TNF, une forme d'immunosupresseur », détaille Jimmy Mohamed. Enfin, le cinquième groupe porte sur l'hydroxychloroquine, dont les effets sont vantés par le docteur Didier Raoult.

Mais pourquoi les résultats ne sont-ils toujours pas connus ?

« Il a été très compliqué d'inclure des malades », explique Jimmy Mohamed, car, avec la frénésie autour de l'hydroxychloroquine, « tous les patients voulaient être dans le groupe traité par la chloroquine, et ne voulaient plus être avec les autres traitements ».

Par ailleurs, poursuit le spécialiste, le coronavirus « évolue assez lentement, avec une première phase et une aggravation secondaire qui dure une quinzaine de jours. Il faut attendre que chaque patient ait atteint ce pic ». Enfin, l'étude comporte énormément de données.

La fin de l'essai était prévu fin avril, rappelle Jimmy Mohamed, et a donc un peu de retard. Au micro d'Europe 1, le médecin précise que l'étude est adaptative. « Si on se rend compte qu'en cours de traitement, un médicament ne marche pas, on l'abandonne et on passe à autre chose. »

2 mai

<https://www.franceinter.fr/sciences/covid-19-la-france-peine-a-convaincre-ses-voisins-de-participer-a-l-essai-clinique-discovery>

Dans une tribune publiée dans "Le Monde" samedi, le professeur Yazdan Yazdanpanah estime que "sur les essais cliniques", l'Europe est "un échec". La France, fortement impliquée dans l'essai Discovery, n'est pas parvenue à convaincre ses voisins d'y intégrer leurs patients. Elle est en partie responsable.

La France, peut-être un peu rapidement, a promu Discovery comme un "essai européen" mais en associant ses partenaires un peu tard.

Cet essai clinique expérimental, coordonné par l'Inserm dans le cadre du consortium français Reacting (REsearch and ACTION targeting emerging infectious diseases) peine pourtant à monter en puissance. Lancé le 22 mars pour évaluer des traitements contre le Sars-Cov2, Discovery doit recruter 800 patients en France et 2400 ailleurs en Europe. Il comporte cinq bras, c'est-à-dire que les volontaires seront répartis en cinq groupes, à qui un traitement différent doit être donné :

- De l'**hydroxychloroquine** (le médicament vanté par l'infectiologue marseillais Didier Raoult) ;
- du **remdesivir** (récemment autorisé en urgence aux Etats-Unis) ;
- une combinaison **lopinavir/ritonavir**, avec ou sans interféron bêta.

Cet essai randomisé ouvert (basé sur le principe du tirage au sort) est mené dans les règles de l'art : une fois recrutés, les patients reçoivent l'un des cinq traitements de façon aléatoire. **Un groupe témoin**, sans molécules mais pris en charge de façon classique (et si besoin avec ventilation) constitue le cinquième bras de l'essai.

"Du mal à coopérer"

Mais l'organisation semble compliquée. Samedi, dans Le Monde, le professeur Yazdan Yazdanpanah, infectiologue-épidémiologiste à l'hôpital Bichat à Paris regrette que *"chaque pays [ait] travaillé pour lui"*. *"On a beaucoup de mal à coopérer"*, explique-t-il, précisant qu'à date, seul le Luxembourg a rejoint la France. Et aucun patient allemand, autrichien, portugais ou britannique, en dépit des prévisions initiales.

Sur les 800 recrutements prévus sur le territoire national, Yazdan Yazdanpanah estime avoir atteint la barre des 740 personnes. Au Luxembourg, 60 patients sont prévus, mais le premier a été recruté... le 30 avril.

Les raisons de cet échec viennent d'une insuffisance de discussions en amont, d'autres protocoles menés parallèlement et des régulations différentes entre états européens. *"On a aussi fait face à des désaccords sur les données à récolter"*, ajoute l'infectiologue. *"Nous, Français, nous souhaitons tester certains paramètres pour pouvoir adapter les dosages de médicament donné aux patients. Les Allemands s'y sont opposés."*

Question d'argent

Ce que le responsable de l'essai clinique Discovery oublie de mentionner, c'est un problème de financement. **L'essai Discovery coûte environ 5000 euros par patient.** Si la France a su dégager les quatre millions nécessaires à l'inclusion de ses 800 malades, ailleurs en Europe, les financements n'ont-ils pas été anticipés.

La France, peut-être un peu rapidement, a promu Discovery comme un *"essai européen"* mais **en associant ses partenaires un peu tard**. Résultat, même si certaines équipes étaient pour l'idée d'y participer, les arbitrages budgétaires ne leur ont pas forcément été favorables.

C'est ainsi qu'après trois semaines d'échanges et de préparation, les britanniques ont essuyé le refus du National Health Service (NHS) qui a estimé qu'il n'était en mesure de financer qu'un seul essai clinique, le sien, baptisé Recovery.

La concurrence d'un autre essai mondial

Certains pays européens ont aussi fait le choix d'un autre essai, moins ambitieux mais aussi moins coûteux et plus simple à mettre en oeuvre. Il s'agit de Solidarity, un programme lancé et promu par l'OMS, l'Organisation Mondiale de la Santé, dès le 22 mars.

Son grand avantage, outre une cohorte de patients géante puisque constituée d'un bout à l'autre de la planète, est qu'il est accessible – par sa simplicité – à des pays disposant de faibles moyens, comme les pays africains. La totalité des cinq fameux bras compris dans l'essai Discovery ne sont ici pas obligatoires.

D'ailleurs, chacun dimensionne l'essai à sa mesure, en choisissant parmi les quatre molécules ou association de molécules proposées. La collecte et la remontée de données sont moins exigeantes. A minima, les équipes doivent faire remonter trois informations : la mortalité, la durée d'hospitalisation et le recours ou pas à la ventilation du patient. Pour des équipes médicales débordées au moment du pic épidémique, la sollicitation était donc moindre et plus simple à gérer, ce qui a incité certains pays comme l'Espagne à choisir cette option.

En temps normal, il faut environ trois mois pour mettre sur pied un essai clinique, constituer les équipes, s'assurer du consentement et de l'information des patients et l'encadrement des conditions techniques. Pour cette raison, Yazdan Yazdanpanah se félicite de l'agilité française à monter rapidement Discovery, dans un contexte d'urgence.

Intervention de la Commission européenne ?

Mais cela étant dit, la réussite de l'essai Discovery est-elle en jeu ? L'infectiologue français reste optimiste : *"On ne désespère pas d'inclure prochainement d'autres patients européens. On va tenter de mettre sur pied une plateforme européenne, notamment dans le cas où une deuxième vague arriverait."*

Selon les informations de France Inter, après plusieurs réunions, la Commission européenne pourrait bientôt **débloquer un financement pour lancer l'essai dans les pays européens** que la France avait peut-être un peu rapidement associés, avec une insuffisance de concertation préalable.

En attendant, **aucun résultat, même intermédiaire, n'a été annoncé**. Tant qu'aucune des molécules n'a montré d'effets délétères ou franchement bénéfiques pour les patients, l'essai, déjà évalué à deux reprises par le Comité de surveillance et de suivi des données d'essais cliniques (DSMB) se poursuit.

À ce jour, cette autorité n'a pas exigé l'arrêt d'un ou de plusieurs bras. Plus l'échantillon est petit, plus la balance bénéfices/risques est faible et difficile à juger. La jauge initialement prévu pour Discovery (3200 patients) est donc cruciale à atteindre rapidement mais cela devient difficile, **dans la mesure où les patients se raréfient** dans les services hospitaliers participants à l'étude.

7 mai

https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/05/07/coronavirus-l-essai-clinique-discovery-englué-faute-de-cooperation-europeenne_6038909_3244.html

Coronavirus : l'essai clinique Discovery englué faute de coopération européenne

Auditionnée par le Sénat mercredi, la responsable de cette étude, visant à comparer l'efficacité de plusieurs traitements contre le Covid-19 sur 3 200 patients européens, a confirmé qu'un seul cas hors de France avait, à ce stade, été inclus.

Par **Hervé Morin**

Lundi 4 mai, Emmanuel Macron a indiqué que les résultats de l'essai clinique Discovery, très attendus, seraient dévoilés dix jours plus tard. Mercredi 6 mai, l'audition par la commission des affaires sociales du Sénat de l'infectiologue Florence Ader (CHU de Lyon, Centre international de recherche en infectiologie), qui pilote cette vaste étude, suggère que le calendrier du président de la République est probablement trop optimiste. La coopération européenne, qui était au centre de cet essai, est en effet enlisée, a confirmé Florence Ader, même si « *aucun pays ne s'est formellement retiré des discussions* ».

Discovery a été lancé le 22 mars par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) pour évaluer quatre traitements expérimentaux contre le Covid-19.

En France, il devait inclure au moins 800 patients atteints de formes sévères, parmi un total de 3 200 patients européens, avec pour ambition de comparer les effets thérapeutiques du remdesivir, du lopinavir et du ritonavir, ces deux derniers associés ou non à l'interféron bêta, et de l'hydroxychloroquine. Il

s'agit d'un essai randomisé ouvert : le choix du traitement pour chaque patient est déterminé de façon aléatoire, mais patients et médecins savent quel traitement est utilisé.

La cohorte Discovery rencontre cependant des difficultés à monter en puissance, avait récemment expliqué au *Monde* Yazdan Yazdanpanah, chef du service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Bichat (Assistance publique-Hôpitaux de Paris, AP-HP), directeur du consortium Reacting qui chapeaute Discovery. Il avait conclu que la coopération européenne autour de Discovery était un « échec ». A ce jour, seul un patient luxembourgeois a été ajouté aux 740 malades français enrôlés, a confirmé Florence Ader en réponse aux questions des sénateurs.

Puissance statistique affaiblie

Plusieurs pays pressentis comme partenaires – Espagne, Italie – ont fait le choix de rejoindre l'essai Solidarity, lancé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à l'échelle internationale sur les mêmes traitements, mais avec des critères méthodologiques et économiques moins contraignants. Le Royaume-Uni a, lui, développé sa propre étude baptisée « ReCoVery ». Et des considérations réglementaires ont retardé les discussions avec l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique ou le Portugal, soulignait Yazdan Yazdanpanah – une explication reprise par Florence Ader.

Florence Ader, infectiologue à la tête de Discovery : « Est-ce que tous les pays européens peuvent inclure 500 patients à 5 000 euros ? »

Mais il semble aussi que la défection de partenaires spécialisés dans le montage d'essais cliniques européens (Combacte, Prepare et Recover) ait laissé l'Inserm en rase campagne pour démêler les particularités réglementaires nationales.

Enfin, des considérations financières ont pu jouer : « *Est-ce que tous les pays européens, s'est interrogée Florence Ader, peuvent inclure 500 patients à 5 000 euros ?* » C'est, en effet, le coût de prise en charge et de gestion des données dans un essai sophistiqué comme Discovery. Une demande de soutien financier a été adressée à ce sujet à la Commission européenne.

Ces contretemps vont considérablement affaiblir la puissance statistique de Discovery : l'essai avait été conçu pour pouvoir trancher avec un minimum de 620 patients par traitement, près de cinq fois plus qu'aujourd'hui. « *Plus l'efficacité des molécules est partielle, plus il faut de patients pour arriver à conclure* », a rappelé Florence Ader. Or, dans les traitements évalués, « *il n'y a pas de molécule miracle, sinon les Chinois et les Italiens, qui nous ont précédés dans l'épidémie, les auraient vues* ». Le reflux de l'épidémie, salué par les investigateurs de l'essai clinique, signifie qu'ils risquent de ne pas avoir le quota suffisant de malades pour tirer des enseignements valides avant une éventuelle deuxième vague.

Le 11 mai, un comité d'experts extérieur doit se réunir pour apprécier les suites à donner, en fonction des données déjà disponibles (qui ne sont pas connues des investigateurs de Discovery). « *Compte tenu qu'on n'a que 130 patients par bras [par traitement] (...), on a quand même beaucoup de chances qu'ils nous disent juste : continuez l'étude* », a estimé France Mentré (hôpital Bichat), responsable méthodologique et statistique de Discovery, mardi 5 mai dans l'émission « C à vous » (France 5).

Si Discovery a polarisé l'attention médiatique, ce n'est cependant pas le seul essai clinique en cours en France. Au 1^{er} mai (dernier recensement disponible), 44 essais avaient déjà été autorisés, et 36 autres étaient en cours d'instruction par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et les comités de protection des personnes, chargés d'évaluer sécurité, pertinence et qualité méthodologique des projets.

« *Je vais mettre les pieds dans le plat : ce n'est peut-être pas très judicieux de lancer trente études avec dix patients* », a résumé Florence Ader, qui plaide pour une régulation en faveur d'études de grande taille « *qui permette de répondre aux questions* ». Cette profusion ne va pas sans redondances : sur les 80 essais français connus, vingt comprennent un bras testant l'hydroxychloroquine, promue en France par l'équipe du médiatique Didier Raoult (Institut hospitalo-universitaire Méditerranée Infections, à Marseille).