

Études cliniques : décryptage

Pascal De March
MCU-PH, Université de Lorraine
Responsable de rubrique

Devenues l'un des sujets majeurs des actualités dans le débat sur l'efficacité de l'hydroxychloroquine pour lutter contre le Covid-19, nous vous proposons cette semaine un décryptage sur les études cliniques, leur but, leur méthodologie et leur interprétation.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament définit l'essai clinique comme une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Elles visent au moins l'un des cinq objectifs principaux suivants : évaluer l'efficacité d'une **thérapeutique** (efficacité d'un traitement), d'une **procédure diagnostique** (performance diagnostique, reproductibilité d'un test), d'un **programme de dépistage**, d'un **pronostic** (identifier des facteurs pronostiques) ou effectuer une **enquête épidémiologique**. Les essais cliniques portant sur les médicaments évaluent, entre autres paramètres pharmacologiques, l'efficacité thérapeutique et la tolérance d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu.

Après des études précliniques *in vitro* puis sur modèle animal, le développement d'un médicament suit trois phases d'essai clinique sur l'homme. La **phase I**

visait à cerner la toxicité du produit sur un petit nombre de volontaires sains et sous un contrôle médical strict. La **phase II**, réalisée sur un groupe de malades volontaires, a pour objet principal de confirmer chez l'homme, à la posologie optimale mise en évidence à la phase I, les propriétés pharmacologiques observées chez l'animal. La **phase III** est celle des essais comparatifs qui ont pour objectif de démontrer l'efficacité thérapeutique d'un médicament. Après obtention de l'AMM, la **phase IV** correspond quant à elle à la pharmacovigilance, avec notamment le recensement des effets secondaires tout au long de la période d'utilisation du médicament. La phase III est donc l'étape déterminante de validation de l'efficacité du traitement en étudiant son bénéfice/risque sur des effectifs les plus larges possibles et sur des durées prolongées. Idéalement, les études sont réalisées selon les mêmes protocoles par plusieurs équipes sur plusieurs sites ; on parle alors d'essais multicentriques. Pour obtenir le meilleur niveau de preuve possible, les essais de phase III doivent répondre à une triade méthodologique qui répond aux principes de comparaison, de causalité et de signification.

Le **principe de comparaison** est le fondement de l'évaluation de l'efficacité d'un traitement. Considérer dans l'absolu un résultat moyen obtenu sur un groupe



de patients, même important, avant et après traitement n'est pas suffisant, car des données positives pourraient être dues en fait à une évolution favorable et spontanée de la pathologie. L'évaluation doit donc résulter d'une comparaison en parallèle avec des résultats moyens observés dans un groupe témoin ayant reçu un autre traitement comme celui réputé le plus efficace (médicament de référence) ou, à défaut, un placebo. Une étude peut toutefois être constituée de plusieurs groupes tests lorsque plusieurs dosages, plusieurs molécules ou associations de molécules sont comparés. On dit alors que chaque groupe test constitue un bras de l'étude.

Le **principe de causalité** doit garantir la similarité de deux groupes comparés qui ne devraient différer que par la nature du traitement administré. Pour cela, la constitution des deux groupes doit se faire par tirage au sort, on parle alors



d'essai randomisé. De plus, les procédures d'insu concourent à la garantie de cette comparabilité tout au long de l'essai. Ainsi, dans l'idéal, afin d'écartier toute notion d'autosuggestion par le malade ou d'attention différente des soignants, le malade et l'équipe soignante ignorent lequel des deux traitements est attribué à l'un et l'autre des deux groupes. On parle alors d'essai en double insu ou double aveugle. Si seul le patient ignore la nature de son traitement, il s'agit d'un simple aveugle.

Le **principe de signification** implique la comparaison des résultats obtenus dans chacun des deux groupes par un test statistique visant à déterminer la probabilité que la différence observée soit due au simple fait du hasard. Le seuil de cette probabilité, noté *p*, est généralement fixé à 5 % ($p < 0,05$) pour que la différence observée soit considérée comme statistiquement significative. Autrement dit, moins de 5 % de chance que la différence observée soit due au hasard, ce qui permet de conclure à la supériorité d'un traitement sur l'autre avec un risque d'erreur inférieur à 5 %.

Outre le développement d'un médicament dont le processus total dure de 7 à 12 ans, toutes les études cliniques devraient se rapprocher de cette phase III avec un niveau d'exigence plus ou moins abouti selon leurs objectifs. Une validation du protocole par un comité d'éthique indépendant est un préalable indispensable qui garantit à tous niveaux les droits, l'information et la sécurité des sujets inclus. Dans la publication qui rapporte les résultats d'une étude clinique, ses auteurs doivent en décrire le protocole, en présenter les résultats, mais surtout les discuter par rapport aux autres études comparables, et les modérer par rapport aux éventuels biais ou insuffisances du protocole mis en œuvre. De la qualité de cette discussion dépend la sincérité de la publication et la valeur de sa conclusion.



LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE

Article analysé

Gautret P, Lagier JC, Raoult D et coll.
Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20: 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print]

Cette désormais déjà célèbre publication dirigée par le professeur Raoult a fait l'objet de toutes les controverses et commentaires dans tous les médias par des « spécialistes » en tous genres. À la lumière des notions évoquées précédemment, nous vous en proposons notre analyse.

Comme l'indiquent clairement les auteurs, il s'agit d'une étude clinique **non randomisée** sur l'emploi de l'hydroxychloroquine et l'azithromycine dans le traitement du Covid-19. Ils justifient leur choix d'employer des médicaments déjà bien connus par l'urgence liée à la situation de pandémie décrétée par l'OMS, et cela pour pouvoir traiter les patients atteints et limiter la propagation du coronavirus. Sur la base des résultats d'une étude clinique chinoise citée sur l'emploi de la chloroquine et sur leur propre expérience avec l'hydroxychloroquine dont le profil clinique est jugé meilleur, et dont l'activité anti-SARS-nCoV2 a été montrée *in vitro*, ils ont utilisé cette dernière molécule dans le cadre d'une étude clinique conduite selon les recommandations internationales en la matière, avec l'accord préalable du ministère de la Santé, l'approbation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et d'un comité d'éthique français.

Au total, 36 patients positifs au Covid-19 avec des symptômes plus ou moins importants ont été inclus dans l'étude avec un minimum de 6 jours de suivi par détection quotidienne de présence virale par PCR à partir d'un échantillon naso-pharyngé. Le groupe test a été constitué de 20 patients traités par hydroxychloroquine à l'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection (Marseille), et le groupe témoin de 16 patients de cet IUH ayant refusé le traitement ou issus d'un autre centre. Parmi les patients traités à l'hydroxychloroquine, 5 ont reçu également de l'azithromycine pendant les 5 premiers jours avec un électrocardiogramme de contrôle quotidien.

Dans leurs résultats, les auteurs annoncent que les PCR négatives sont significativement différentes entre les groupes test et témoin du jour 3 au jour 6 avec ce 6^e jour 70 % de patients sans virus détectable dans le groupe ayant reçu l'hydroxychloroquine contre 12,5 % dans le groupe témoin ($p = 0,001$). Plus précisément, à J+6, 100 % des patients ayant reçu l'association hydroxychloroquine azithromycine étaient négatifs contre 57,1 % des patients traités par l'hydroxychloroquine uniquement ($p < 0,001$). Si ces résultats peuvent paraître spectaculaires, ils doivent être relativisés au regard de la méthodologie employée. En effet, les groupes constitués ne sont pas homogènes en nombre et n'ont pas été randomisés. De plus, le groupe témoin n'a reçu ni médicament

de référence (qui n'existe pas) ni placebo, et l'étude est sans insu (les patients inclus savent s'ils ont reçu un traitement ou non). Le nombre de sujets dans chaque groupe est aussi beaucoup trop faible pour être représentatif d'une population de malades et donc valider les résultats des tests statistiques qui sont forcément biaisés par les conditions de l'étude. De plus, le paramètre d'absence de virus détecté à la PCR considéré ne signifie pas la guérison du malade et l'absence de symptômes. Cependant, les auteurs concèdent dans leur discussion les limites de leur étude liées à la faible taille de leurs échantillons et à la courte période de suivi. Toutefois, ils considèrent leurs résultats assez significatifs et évidents pour les communiquer à la communauté scientifique pour des raisons éthiques afin de faire émerger au plus vite un traitement efficace dans le contexte de crise pandémique. Ils considèrent ainsi avoir montré l'efficacité de l'hydroxychloroquine sur la présence du coronavirus détectable dans un prélèvement naso-pharyngé entre 3 et 6 jours de traitement alors qu'il y serait présent de 20 à 37 jours dans le cadre d'une évolution naturelle selon une étude citée. De plus, leurs résultats préliminaires suggèrent un effet synergique de la combinaison hydroxychloroquine et azithromycine. Ils évoquent par ailleurs le risque potentiel de troubles cardiaques liés à cette association, qu'ils n'ont pas observé mais devant être considérés. Ils recommandent finalement l'usage de cette association de ces médicaments bien connus pour les patients infectés et suggèrent davantage d'études pour déterminer une éventuelle action prophylactique au profit des professionnels de santé notamment. Ainsi, si du point de vue de ses caractéristiques méthodologiques beaucoup trop faible, cette étude clinique ne permet pas de valider par la preuve statistique l'efficacité du traitement évalué, elle constitue au minimum un retour d'expérience clinique aux résultats encourageants. L'article est quant à lui scientifiquement bien construit avec toutes les précautions d'usage et la discussion pondère assez honnêtement les limites de l'étude. Les auteurs s'appuient par ailleurs sur leur expérience clinique et sur la particularité de l'urgence liée au contexte pandémique pour justifier la nécessité de communiquer des résultats qu'ils qualifient eux-mêmes de préliminaires.