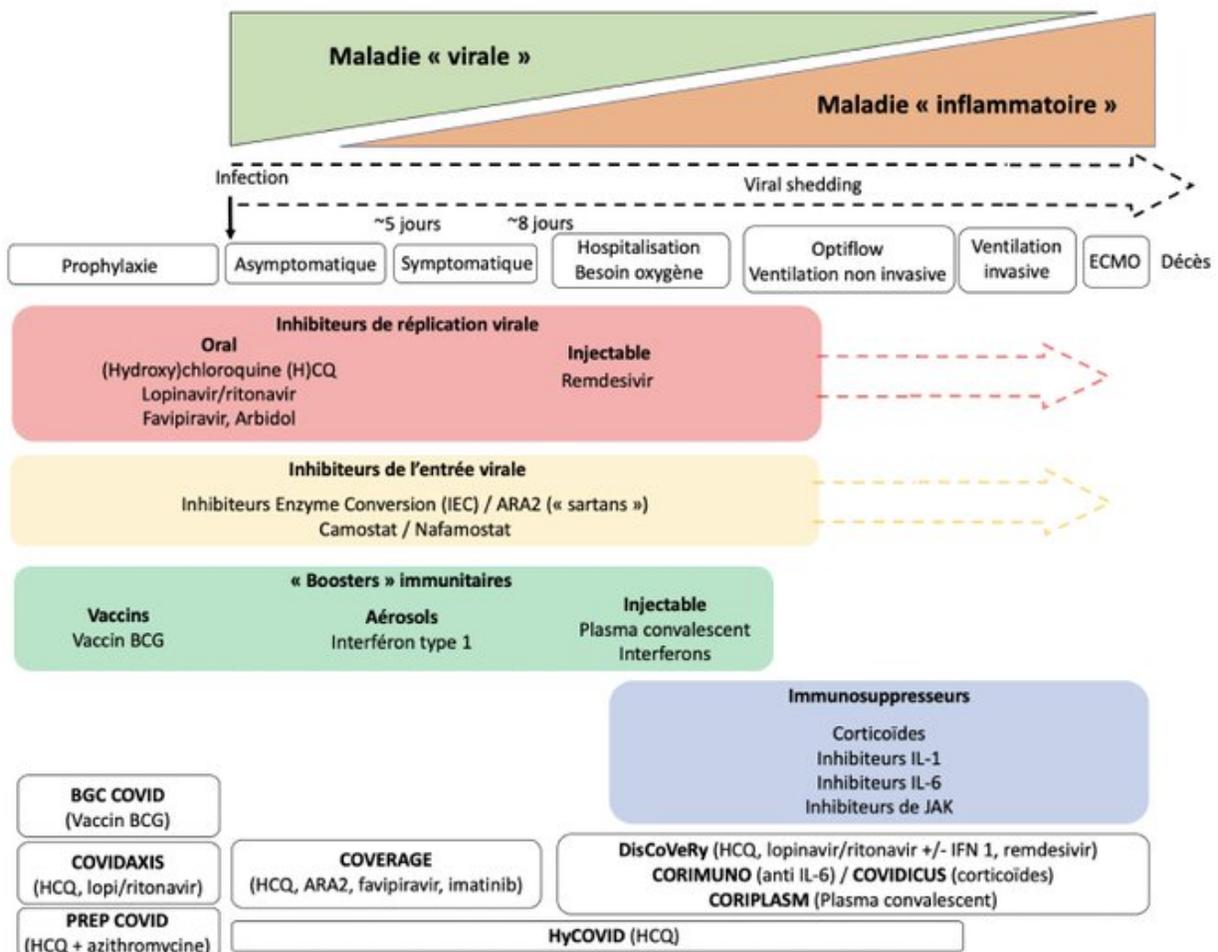


Fil explicatif pour comprendre la démarche de la recherche médicale thérapeutique pendant la pandémie #COVID19 #SARS-CoV-2

Les infectiologues cliniciens n'attendaient pas de traitement antiviral permettant une amélioration "spectaculaire" pour une maladie aiguë virale sévère (exemple virus de la dengue, zika, chikungunya, grippe), il était donc nécessaire d'évaluer rigoureusement et d'espérer un traitement un peu efficace et non toxique.

Il existe de nombreux candidats repositionnés qui ont été utilisés et testés et ce dès le début de la pandémie pour n'en citer que quelques-uns :

- lopinavir/ritonavir : inhibiteur de protéases du VIH → on espère que ces molécules puissent inhiber également la protéase du SARS-CoV-2
- remdesivir : analogue nucléotidique de l'ARN-dépendante ARN polymérase → on espère que cela puisse bloquer la réplication du génome viral du SARS-CoV-2
- interféron β : une des cytokines pro-inflammatoire → on essayer d'améliorer la réponse immunitaire anti-virale
- hydroxychloroquine : dont l'effet supposé minime serait antiviral ou un peu anti-inflammatoire pour limiter la réponse immunitaire



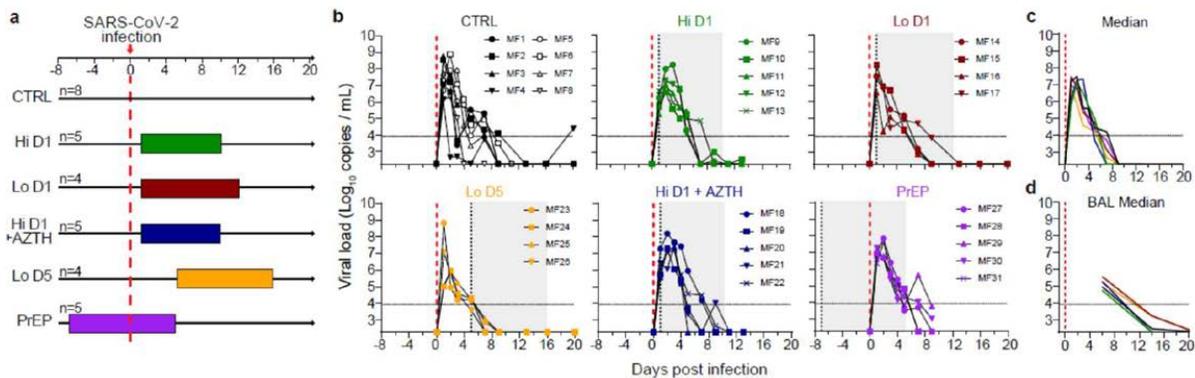
« Repositionnés » signifie que les candidats thérapeutiques sont « recyclés » pour une nouvelle maladie/indication, donc on n’attend pas d’effet spectaculaire ou radical, mais on a espoir d’un petit effet positif sans toxicité, ce qui serait déjà un bénéfice

L’hydroxychloroquine (HCQ) n’était dès le début pas un candidat incroyable :

- effet antiviral in vitro minime
- dose efficace in vivo évaluée ne permettant pas un traitement chez l’homme aux doses compatibles avec la vie (@SFPT_fr @MathieuMolimard)
- effet antiviral in vivo inexistant démontré sur des macaques à la fois en France et aux États-Unis, pourtant testé à très forte dose, en prophylaxie, en traitement précoce ou en traitement tardif
- Dans les maladies virales aiguës, c’est simple : quand cela ne marche pas sur des macaques, cela ne marche pas chez homme. On n’a JAMAIS vu de traitement inefficace chez le macaque pour une maladie aiguë virale sévère qui soit ensuite efficace chez l’homme.

<https://www.researchsquare.com/article/rs-27223/v1>

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.145144v1>



- jamais aucun effet dans une maladie virale chez l'homme, par exemple dans chikungunya, on observe même un effet délétère de la chloroquine

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5977261/>

Table 2

CHIKV-patient clinical status at Day 300 post treatment.

D300	Placebo Group n = 27	Chloroquine Group n = 19	p-Value
Recovery N/T ^S (%)	21/26 (80.8)	12/17 (70.6)	0.48 *
Presence of Arthralgia N/T (%)	6/26 (23.1)	8/15 (53.3)	0.08 *
N Joint involved (SD, mean-max)	1.5 (3.55, 0–12)	3.38 (4.6, 0–13)	0.038 **

Estimates of health status and ability to conduct everyday activities were reported by patients on daily questionnaires. Patients were asked for a self-assessment of these parameters on visual analogic scales (0 = very poor health status/capacity to perform everyday activities; 100 = normal health status/capacity to perform everyday activities). Here, are shown data at Day 300. Three patient were lost for follow up at day 300 (one in placebo, two in chloroquine), S: T = number of patient that answer to the evaluation, some patient do not answer to all of the questions. * Fisher’s exact test; ** Mann & Whitney test.

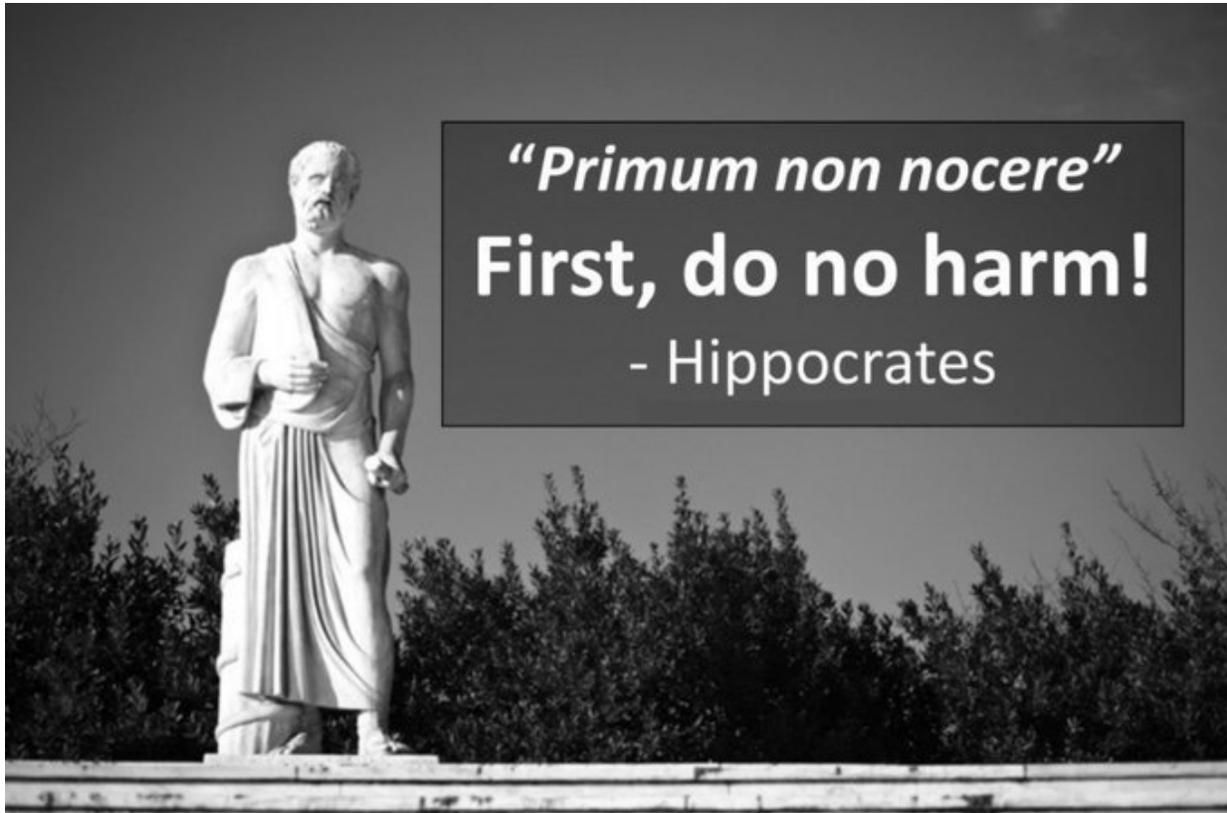
Nathan Peiffer-Smadja, relu par Eric Billy

Par ailleurs, il n'y avait donc aucune urgence à le donner à tout le monde sans l'évaluer : l'effet escompté était au mieux faible, au pire toxique, surtout si associé avec d'autres traitement cardiotoxiques (comme l'azithromycine) dans une maladie inconnue.

Il n'est pas toujours mieux de "**prescrire au cas où**" que de ne pas prescrire, c'est un **principe médical majeur** :

« Primum non nocere » = d'abord ne pas nuire.

Il est nécessaire d'évaluer dans le cadre de recherche afin de ne pas mettre en danger des patients sur la base de données faibles

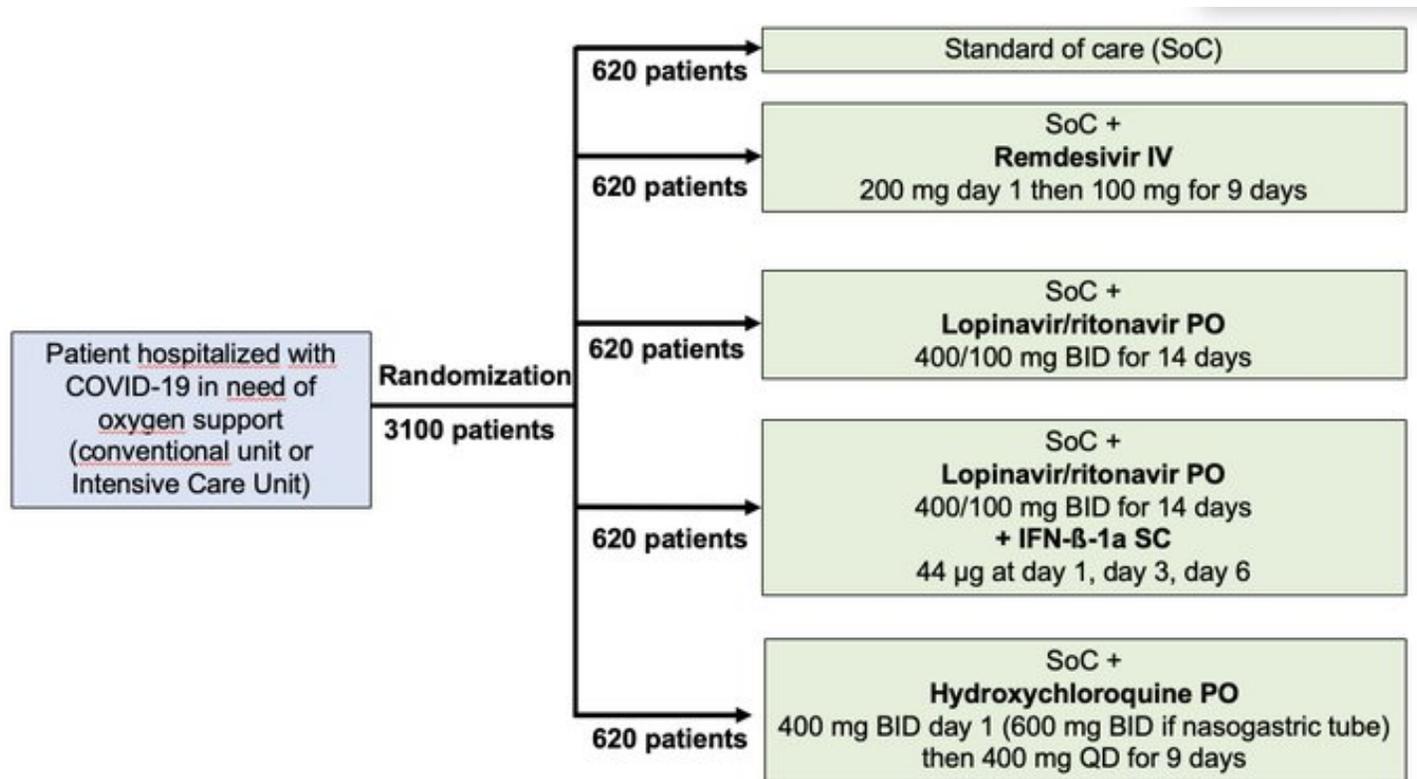


En effet, la situation n'est pas celle d'une maladie où tout le monde meurt mais une maladie avec < 2% de mortalité lorsqu'on considère l'ensemble des cas, il est donc tout à fait éthique de comparer des traitements avec groupe contrôle.

La fausse dichotomie entre « hydroxychloroquine » vs « paracétamol » n'a pas de sens :

- les patients sont pris en charge de toute façon
- l'effet attendu d'un traitement antiviral est minime par rapport à l'importance de l'apport d'oxygène, du support ventilatoire, des traitements de support et préventifs (par exemple contrôle du risque de thrombose, gestion du syndrome inflammatoire)

Il est possible de faire des essais randomisés avec groupe contrôle rapidement, RECOVERY ou DISCOVERY le montrent même si la recherche de qualité prend du temps quand il n'y a pas de traitement antiviral spectaculaire, ce qui semble être le cas. C'est d'ailleurs **le seul moyen d'avoir des réponses fiables** qui permettent de **prescrire en toute sécurité** : il n'y a pas d'alternative sauf à revenir à la médecine moyenâgeuse faite uniquement de « croyances » et d'avis d'experts (souvent auto-proclamés).



DisCoVeRy a inclus > 700 patients en 3 semaines et ouvert 32 sites cliniques en 4 semaines, l'essai transmet toutes ses données à Solidarity de l'OMS dont les résultats vont arriver et permettre, de façon rigoureuse de savoir ce qui marche ou ne marche pas. Il vaut mieux un essai qui prend du temps et apporte des résultats, même tardifs, que l'absence totale d'essai de qualité et donc l'absence de résultats fiables qui nous **ramènent au même niveau de connaissance qu'avant la pandémie**.

Ce n'est pas qu'une vue de l'esprit. Pour le virus Ebola, on a essayé de traiter sans étude rigoureuse pendant plusieurs décennies, avant d'enfin décider de faire des études randomisées. Les résultats ont été immédiats : on a éliminé des traitements inefficaces (dont l'HCQ et Remdesivir) et on s'est concentré sur ceux qui avaient un bénéfice réel et un vrai pouvoir thérapeutique.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910993>

https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/6/15-0176_article

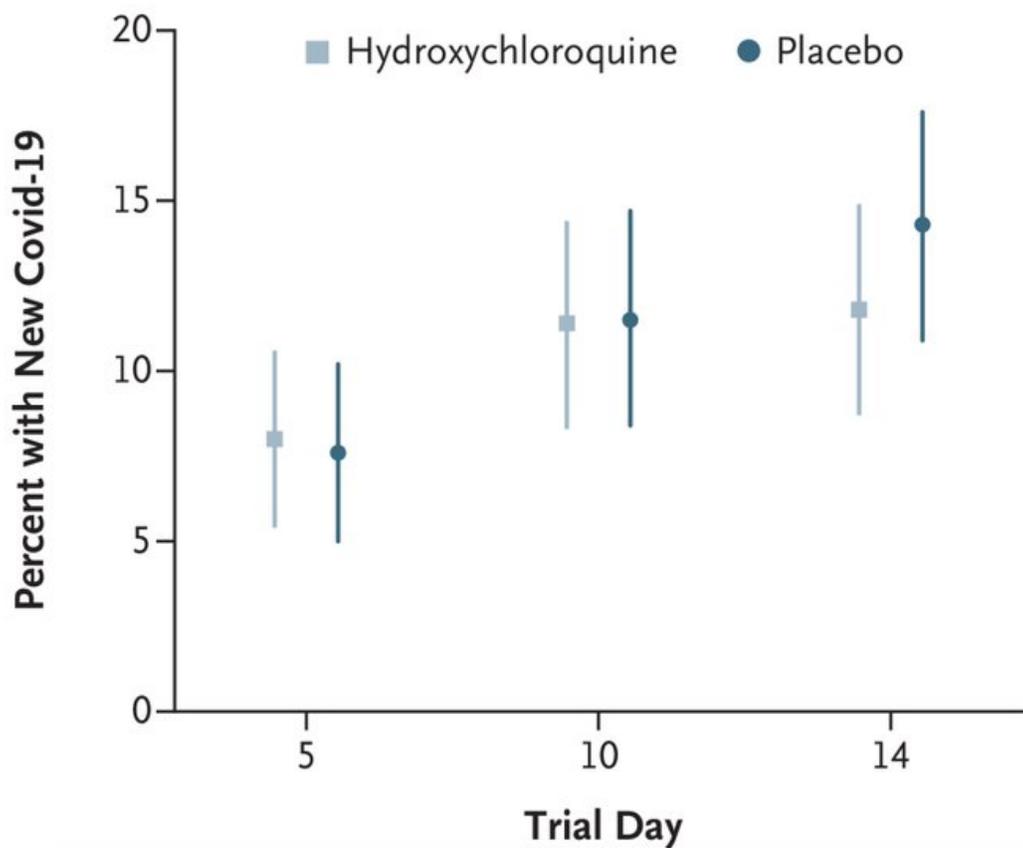
<https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/ebola-treatment>

Les essais cliniques #COVID19 se font principalement chez des patients hospitalisés car ce sont ceux qui sont le plus à même de bénéficier d'un traitement (5 à 20% de mortalité à l'hôpital vs une mortalité < 2% en dehors de l'hôpital).

Il est utile de tester des traitements en prophylaxie ou en thérapie précoce en dehors de l'hôpital, cela a été fait et continue à être fait : pour l'instant aucun effet de l'HCQ en prophylaxie à la fois au Canada/US et en Espagne. Il est hautement improbable qu'un traitement qui n'empêche pas l'infection ait un effet antiviral.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638>

<https://www.sciencemag.org/news/2020/06/three-big-studies-dim-hopes-hydroxychloroquine-can-treat-or-prevent-covid-19>



L'intuition médicale est utile pour poser des **hypothèses scientifiques**, mais elle ne peut suffire sans évaluation rigoureuse efficacité et non toxicité des traitements. Cela ne peut se faire qu'avec groupe contrôle pour une maladie dont > **90% des gens guérissent spontanément**.

Il est souvent demandé d'évaluer un « protocole » associant au besoin HCQ/AZT/Zinc, à chaque fois à différents stades de la maladie. En fait ce « protocole » n'existe pas et change selon les résultats négatifs des études publiés.

En fait, **c'est à ceux qui le proposent de l'évaluer correctement et de communiquer des résultats fiables**, pas au reste de la communauté de courir après ce protocole « fantôme ».

Nathan Peiffer-Smadja, relu par Eric Billy

Dans la plupart des cas, les médecins préfèrent concentrer les ressources de la recherche clinique pour prouver l'efficacité d'un traitement plutôt que pour prouver l'inefficacité de molécules peu crédibles.

<http://m.lamarseillaise.fr/analyses-de-la-redaction/decryptage/82532-coronavirus-entretien-avec-l-infectiologue-nathan-peiffer-smadja-le-soin-se-nourrit-des-donnees-scientifiques>

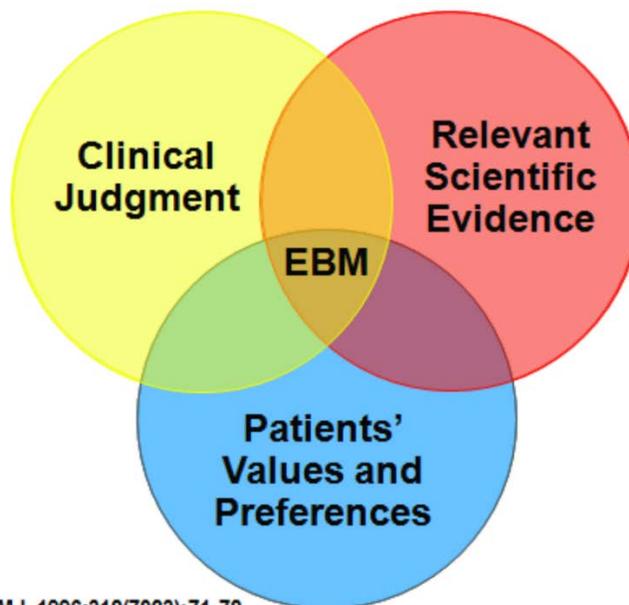
Si une équipe pense avoir la **solution « spectaculaire »**, leur **premier objectif doit être de proposer une étude suffisamment rigoureuse** pour que toute équipe médicale dans le monde puisse donner ce traitement en **toute confiance**.

<https://medium.com/@ferry.danini/petite-introduction-%C3%A0-l%C3%A9thique-des-essais-cliniques-d1b6d9f0bbb2>

Ce n'est pas parce qu'une étude a été rétractée dans le Lancet que des documents Google docs non revus par les pairs ou des fichiers sur dropbox ont plus de valeur qu'une étude relue par les pairs et publiée.

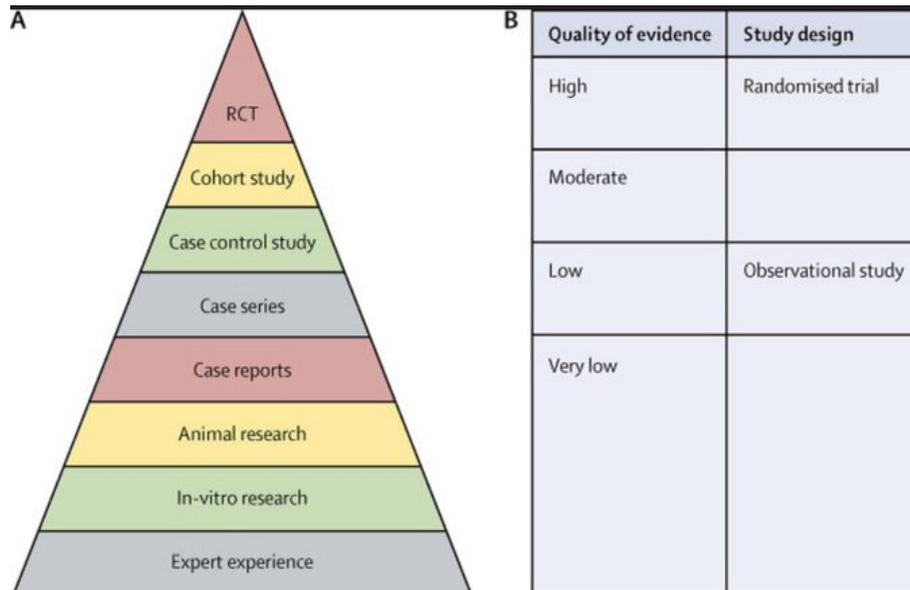
La décision thérapeutique médicale est un processus complexe qui vise à analyser **différentes études** dans **différentes situations cliniques** et tente de déterminer la prise en charge la plus adaptée en tenant compte de l'ensemble des études disponibles

What Is Evidence-Based Medicine?



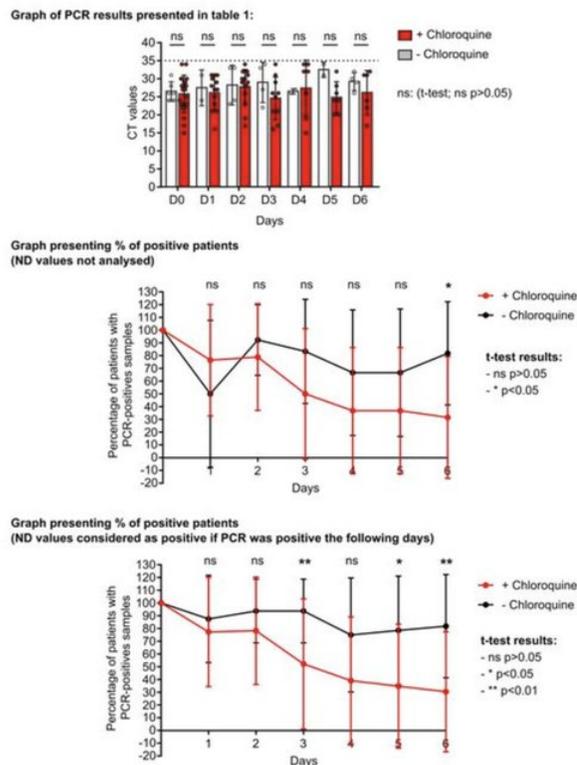
Sackett DL, et al. BMJ. 1996;312(7023):71-72.

L'argument d'autorité n'a pas de valeur dans les choix thérapeutiques, on pratique l'evidence-based medicine et non l'eminence-based medicine, l'accord d'expert (et encore plus l'avis d'expert unique) est le niveau le plus faible de preuve.



Référence : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31592-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31592-6/fulltext)

Même après publication, les médecins/chercheurs continuent la discussion par exemple sur pubpeer (site qui permet de commenter les articles publiés) afin d'évaluer les points forts et limites des publications



Ce qui protège les patients des pratiques médicales douteuses, c'est cette médecine basée sur les preuves. L'alternative est l'utilisation "à la volée" de traitement sur la base d'arguments "j'ai utilisé ce traitement, le patient n'est pas mort, c'est donc que ça marche".

Défendre la médecine fondée sur les preuves ce n'est pas croire aveuglement qu'elle est parfaite, c'est dire que c'est actuellement **le meilleur moyen d'évaluer l'efficacité et la sécurité de traitements**, tout en essayant de l'améliorer et de régler des problèmes qui existent. Il n'est pas conforme à la déontologie médicale de crier sous tous les toits l'efficacité d'un traitement qui n'a pas été testé de façon rigoureuse, code de déontologie article 13 :

tances pour forcer les consciences.» Nous devons répondre à cette exigence en fournissant aux concitoyens un éclairage rationnel, mesuré, argumenté, compréhensible et humble, comme l'exprime l'article 13 du code de déontologie médicale: « Lorsque le médecin participe à une action d'information du public de caractère éducatif et sanitaire, quel qu'en soit le moyen de diffusion, il doit ne faire état que de données confirmées, faire preuve de prudence et avoir le souci des répercussions de ses propos auprès du public. » ■

Il n'est pas conforme à l'éthique médicale de profiter de sa position pour crier à l'efficacité d'un traitement non testé : Serment d'Hippocrate "**Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences**".

La grande majorité des infectiologues et toutes les instances de l'infectiologie en France se sont positionnés via la tribune « **La médecine ne relève pas d'un coup de poker** » qui rappelle quelques grands principes de la médecine fondée sur les preuves. La tribune a également été signée par des associations de patients comme la très réputée association AIDES, des médecins d'autres spécialités y compris la médecine générale, des soignants et des chercheurs.

Lutte contre le Covid-19 : la médecine ne relève pas d'un coup de poker

La seule éthique de la discipline « associe recherche et soins », rappelle un collectif de dix médecins soutenus par plus de 1800 collègues, soignants et chercheurs, et ne peut aucunement se fonder sur l'intuition

Lors de la crise sanitaire liée au Covid-19, certains veulent faire croire que l'intuition ou le « bon sens » médical seraient suffisants pour décider de l'efficacité et de la sécurité d'un traitement. Ils déclarent être les tenants d'une « éthique du traitement » qui serait opposée à une « éthique de la recherche ». Surfiant sur la vague de la désinformation et persuadés de l'adhésion de la population, ils proposent même des « sondages » pour appuyer leurs hypothèses médicales, comme si la décision médicale pouvait être un quiz géant auquel n'importe qui pourrait participer.

Nous, médecins et soignants, qui, depuis plusieurs mois, travaillons sans relâche à soigner les malades qui nous sont confiés, à leur procurer les meilleurs traitements dont nous disposons, à les soutenir humainement et médicalement ; nous, chercheurs, qui travaillons sans cesse à mieux comprendre le Covid-19, à en définir les facteurs de risque et l'évolution et à trouver, parmi les pistes thérapeutiques, les médicaments qui auront le plus d'efficacité et de sécurité pour soigner cette maladie ; nous, associations, qui nous efforçons d'apporter l'information la plus juste et rigoureuse sur cette épidémie à celles et ceux avec qui nous agissons, estimons qu'il est de notre devoir de réagir à ces propos. Il nous semble tout d'abord essentiel de rappeler certains éléments sur le Covid-19. Face à cette maladie émergente que nous ne

connaissions pas voici quelques mois, il n'y a pas, de façon évidente, « un traitement qui marche ». Les données actuelles de la médecine et de la science ne permettent toujours pas de savoir quels médicaments sont efficaces et à quel stade de la maladie. Il serait actuellement faux de prétendre le contraire.

Stratégies thérapeutiques

De nombreux médicaments candidats sont présentés à la communauté scientifique et médicale, et leur évaluation rigoureuse est indispensable afin de savoir s'ils sont bénéfiques ou délétères pour les patients. Il est irresponsable, dans la situation actuelle, de se concentrer sur un seul « protocole » proposé sur la base d'études bâclées et d'une simple croyance, si bruyamment martelée et assénée soit-elle.

Même s'il n'y a pas de médicament efficace connu à ce jour, nous prenons bien sûr en charge les patients depuis le début de l'épidémie. Cette prise en charge associe le traitement des symptômes, l'hospitalisation quand elle est nécessaire, le support respiratoire pour les patients qui en ont besoin, la prévention des complications thromboemboliques, la surveillance et le suivi, pour ne citer que quelques éléments. De plus, nous proposons aux patients les stratégies thérapeutiques les plus prometteuses, tout en les associant à une démarche scientifique d'évaluation. Ces stratégies sont pro-

posées soit dans le cadre d'essais cliniques, soit en dehors d'essais cliniques pour les patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas y participer.

Toute personne qui a quelques connaissances de l'histoire de la médecine sait combien il est dangereux de se fier aveuglément à l'intuition ou au « bon sens médical » quand il s'agit de tester l'efficacité et la sécurité d'un médicament. Les exemples ne manquent pas dans lesquels on était persuadé de l'efficacité d'un médicament, jusqu'au jour où une évaluation rigoureuse a montré que ce médicament avait des effets plus délétères que bénéfiques.

Par conséquent, si des médecins ou des chercheurs pensent avoir trouvé le remède miracle qui va stopper de manière « spectaculaire » une maladie, il est de leur devoir de tout faire pour convaincre la communauté médicale de la nécessité de donner ce traitement aux patients. Ainsi, leur premier objectif doit être de proposer une étude suffisamment rigoureuse pour que toute équipe médicale dans le monde puisse donner ce traitement en toute confiance, sans transformer la décision médi-

cale en un coup de poker. Cet objectif ne peut être rempli qu'en associant recherche clinique et soins, et il est faux, dangereux et contre-productif d'opposer l'intuition médicale, ou « éthique du traitement », et la démarche de recherche clinique, ou « éthique de la recherche ».

Concilier trois éléments essentiels

En effet, il n'y a, en médecine, qu'une seule éthique, rassemblant soin et recherche, et à laquelle nous adhérons pleinement : celle qui, conformément au serment d'Hippocrate, consiste à employer tous les moyens dont nous disposons pour « rétablir, préserver ou promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux ». Pour nous, médecins, soignants et/ou chercheurs, un seul choix s'est imposé face à l'urgence sanitaire, celui de mettre notre énergie, non pas à communiquer à tout-va des résultats peu fiables et collectés dans la précipitation, mais à concilier en un même geste trois éléments essentiels à la médecine.

Premièrement, soigner le plus efficacement et le plus humblement possible, en s'appuyant sur les données actualisées de la science et de la médecine ; deuxièmement et simultanément, participer à la recherche clinique pour essayer de trouver un traitement efficace contre le Covid-19, en publiant dès que possible les résultats de nos recherches dans des journaux scientifiques fiables, afin d'en faire bénéficier l'ensemble de la communauté ; et troisièmement, ne jamais risquer la vie des malades avec des traitements qui pourraient avoir plus d'effets indésirables graves que d'effets bénéfiques.

Nous, médecins, soignants et/ou chercheurs, n'oublions jamais ces mots du serment d'Hippocrate : « J'informerais les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je

ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. » Nous devons répondre à cette exigence en fournissant aux concitoyens un éclairage rationnel, mesuré, argumenté, compréhensible et humble, comme l'exprime l'article 13 du code de déontologie médicale : « Lorsque le médecin participe à une action d'information du public de caractère éducatif et sanitaire, quel qu'en soit le moyen de diffusion, il doit ne faire état que de données confirmées, faire preuve de prudence et avoir le souci des répercussions de ses propos auprès du public. » ■

Nathan Peiffer-Smadja, coordinateur du Réseau des jeunes infectiologues français ; France Roblot, présidente du Conseil national professionnel des maladies infectieuses et tropicales ; Albert Sotto, président du Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales ; Pierre Tattevin, président de la Société de pathologie infectieuse de langue française.

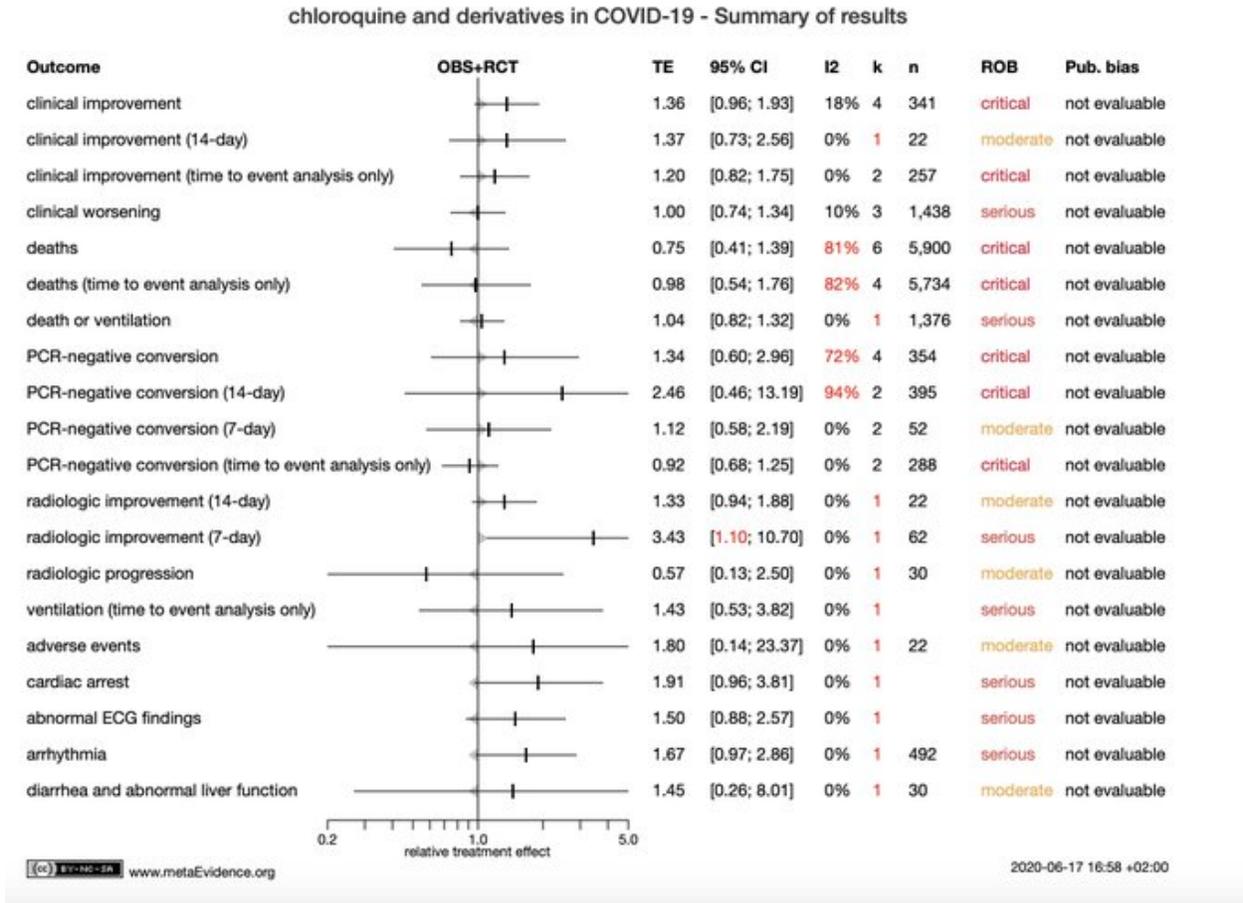
Avec le soutien de : Francis Abramovici, président de l'Union nationale des associations de formation médicale continue ; Aurélien Beau-camp, président d'Aïdes ; Elisabeth Bouvet, membre du collège de la Haute Autorité de santé ; François Dabis, directeur de l'ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-hiv Hépatites) ; Marie-Paule Kieny, directrice de recherche Inserm ; Emmanuel Rusch, président de la Société française de santé publique, et plus de 1800 autres signataires. Liste complète sur tinyurl.com/lppelides10



IL EST IRRESPONSABLE DE SE CONCENTRER SUR UN SEUL PROTOCOLE PROPOSÉ À PARTIR D'ÉTUDES BÂCLÉES ET D'UNE SIMPLE CROYANCE

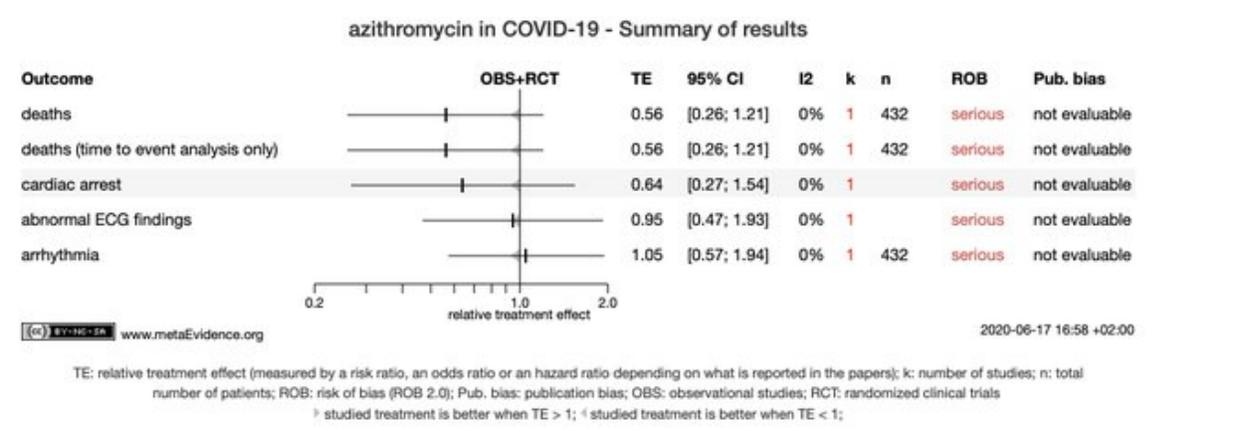
Actuellement, on a les données suffisantes pour conclure que l'hydroxychloroquine selon les méta-analyses (analyses combinées de plusieurs dizaines d'articles qui permettent de conclure lorsque les études sont nombreuses) chez les patients n'apporte rien et serait peut-être toxique

<http://www.metaevidence.org/viewMApredictive3.aspx?endpointType=safety&exposition=508&comparator=0&pathology=87&domain=12>



C'est pareil avec l'azithromycine, ou leur combinaison avec ou sans Zinc

<http://www.metaevidence.org/viewMApredictive3.aspx?endpointType=safety&exposition=619&comparator=0&pathology=87&domain=12>



Nathan Peiffer-Smadja, relu par Eric Billy

Enfin, une équipe anglaise a communiqué des résultats sur l'efficacité des corticoïdes, au coût très faible, dans la maladie COVID-19 sévère, on attend la publication, mais il semblerait déjà que cela ne plaise pas à certains promoteurs de l'hydroxychloroquine.



Oxford University News Release

EMBARGOED UNTIL 16 June 2020, 13:00 (UK Time)

Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19

In March 2020, the RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) trial was established as a randomised clinical trial to test a range of potential treatments for COVID-19, including low-dose dexamethasone (a steroid treatment). Over 11,500 patients have been enrolled from over 175 NHS hospitals in the UK.

On entend souvent a propos de l'hydroxychloroquine que "c'est le traitement le plus sûr du monde" :

- cela **ne préjuge pas de son efficacité** dans #COVID19
- la **toxicité d'un traitement dépend de la maladie considérée** et ne peut être écartée a priori
- l'hydroxychloroquine allonge le QT, un intervalle électrique du cœur qui, allongé, peut être à l'origine d'arrêts cardiaques. Cet effet est amplifié lorsqu'on ajoute de l'azithromycine.

<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765631>

Given the toll of COVID-19, the pressure to *do something* is enormous and understandable. But that must not prompt clinicians to jettison the tenets of evidence-based medicine and the admonition to *do no harm*. As health care providers, we should inform patients about the evidence behind experimental therapies, work to enroll patients in randomized clinical trials, and consider the needs of patients without COVID-19 who may be effected by drug shortages. It is vital that we do not give in to nonevidence-based calls to embrace unproven therapies. Although we may be tempted to bypass enduring principles in this time of uncertainty and fear, the best way to protect patients is to stay grounded in evidence and to fight misinformation.