

Produire de la science en situation de crise.
Les traitements médicamenteux spécifiques
de la maladie à virus Ebola en 2016 :
leçons et perspectives
Science in a Crisis. Medical Countermeasures
in Ebola Virus Disease, 2016:
Lessons Learned and Perspectives

Résumé

Au cours de l'épidémie de maladie à virus Ebola qui a affecté l'Afrique de l'Ouest en 2014–2016, la mise en place d'essais cliniques en vue de l'évaluation de stratégies thérapeutiques et de vaccins prometteurs mais non homologués est apparue comme une composante emblématique de la réponse globale à l'épidémie. La recherche clinique en situation épidémique causée par un agent infectieux hautement pathogène est un enjeu complexe en contexte de ressources limitées. En situation sanitaire extrême, priorité de soins et impératif d'interventions construites dans la perspective de l'évidence scientifique sont conciliables par une approche pragmatique et évolutive guidée par l'intégration de la recherche dans la démarche de soins et l'adaptation réactive aux critères contextuels. Ces enjeux sont portés aux scénarios à construire et anticiper au cours de la phase interépidémique inaugurée en 2016.

Abstract

In 2013, the world began to witness an unprecedented Ebola epidemic in West Africa that was smoldering by early 2016. Under this urgent circumstance, the global scientific community organized and made progress in identifying potential preventive countermeasures and therapeutics and accelerated the development of those promising interventions. Trials of experimental interventions soon emerged as a key component of the global response. Hence, an interdisciplinary issue ensued concerning how best to assess clinical safety and effectiveness of potential interventions prior to or concurrent with their broad use in humans. Key issues rely on the close collaboration between research and clinical teams involved in care in the field. Indeed, it is of prime importance to consider cultural dimensions when aiming to build trust within communities and flexibility to adapt trial procedures to field constraints. Trials implemented during the outbreak crisis illustrates challenging inputs for producing scientific and ethical gains for the benefits of vulnerable populations in the context of an international emerging or re-emerging infectious disease event. This includes rapid implementation of clinical research studies from the early phase of the next global outbreak on the basis of practical and ready-to-apply innovative methodological framework built during interepidemic periods.

Mots clés : Fièvre hémorragique à virus Ebola ; Stratégies thérapeutiques

Keywords: Hemorrhagic fever; Ebola; Therapeutic strategies

Au cours de l'épidémie de maladie à virus Ebola (MVE) qui a affecté l'Afrique de l'Ouest en 2013–2016, la mise en place d'essais cliniques en vue de l'évaluation de stratégies thérapeutiques et de vaccins prometteurs mais non homologués est apparue comme une composante emblématique bien que tardive de la réponse globale à l'épidémie¹¹ (Tableau 1) [2,12, 13, 29, 32]. Au final, le nombre d'essais inaboutis [13] ou rapidement interrompus [12] témoigne du caractère inédit de l'exercice de la recherche clinique au décours d'une épidémie non contrôlée et d'une maladie à létalité rapide et élevée, en situation de ressources limitées et de populations affectées frappées par la peur et le déni.

Le médicament expérimental à l'épreuve de la maladie à virus Ebola

Le contexte de l'épidémie dans sa phase active et expansive n'offrait pas a priori les critères compatibles avec la mise en place d'une activité de recherche clinique. En septembre 2014, les centres de traitement Ebola (CTE), gérés par des organisations non gouvernementales (ONG), et dont la place est centrale dans la réponse à l'urgence étaient en nombre insuffisant et avaient leur capacité souvent dépassée, avec des équipes de soins épuisées et entièrement dévolues à la gestion palliative de patients référés à distance, avec retard et à un stade avancé de la maladie [27].

C'est dans ce contexte que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a convoqué une réunion d'experts en vue de l'identification de médicaments prometteurs et candidats à l'évaluation de leur efficacité au cours de la MVE [34]. Elle répondait au besoin urgent d'identification d'interventions thérapeutiques attendues pour contribuer à diminuer la mortalité au cours de la MVE, sachant qu'aucun des produits candidats ne disposait d'enregistrement préalable et n'avait suivi le programme de développement qui précède en règle les essais d'efficacité [21,36].

Plusieurs candidats avaient été retenus, dont :

- le Zmapp™, une association de trois anticorps monoclonaux humanisés ciblés contre la glycoprotéine du virus Ebola, susceptibles entre autres d'inhiber la liaison des particules virales avec le récepteur spécifique des cellules cibles et qui avait été administré à titre compassionnel chez des patients atteints de MVE ;
- le TKM-Ebola, une association de deux ARN interférents de petite taille dont les séquences sont complémentaires de celles de la polymérase et du complexe génique VP35 du virus Ebola Zaïre ;
- des inhibiteurs nucléotidiques inhibant la transcription et la réplication du virus, dont le favipiravir et le brincidofovir (Tableau 1).

¹¹ Plusieurs travaux et essais cliniques cités dans ce document ont été conduits en Guinée par l'équipe JIKI qui est l'expression d'un consortium construit sous l'égide de l'Inserm et d'un partenariat entre équipes européennes, nord-américaines, africaines et guinéennes : cellule de coordination Ebola, Conakry, Guinée ; Inserm UMR 897/1219, université de Bordeaux, France ; Inserm IAME, UMR 1137, université Paris-VII, France ; CHU de Bordeaux, France ; programme PACCI, Abidjan, Côte-d'Ivoire ; centre de recherche en santé rurale, Maferyniah, Guinée ; université Aix-Marseille, IRD, France ; ENS, Lyon, France ; université de Montréal, Canada ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)/National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland, États-Unis ; Médecins sans frontières Belgique, Bruxelles ; Alliance for Intercontinental Medical Action (ALIMA), Dakar, Sénégal ; Croix-Rouge française, Paris ; Service de santé des armées, Paris, France ; Institut Pasteur, CIRI, Lyon, France ; lab. P4 Inserm Jean-Mérieux, Lyon, France, EMLab, Hambourg, Allemagne ; B-LIFE/B-FAST, Bruxelles, Belgique ; Solthis, Paris, France ; le personnel des centres de traitement Ebola de Guéckédou, Nzérékoré, Macenta, Conakry-Gbessia, Coyah et Forécariah, Guinée ; et les patients ayant participé à l'essai JIKI, à la cohorte thérapeutique post-JIKI, à l'essai FORCE et à l'essai JIKI-Mapp–PREVAIL II, leurs familles et leur entourage.

Trois critères étaient établis pour un médicament afin d'être candidat pour un essai clinique : la disponibilité de données de biosécurité chez l'humain, l'objectivation d'une efficacité contre le virus Ebola in vitro à partir d'études précliniques et la disponibilité d'un stock suffisant du produit [34,36].

Enjeux scientifique et éthique de la recherche en situation sanitaire extrême

Un enjeu de controverse internationale d'ordre scientifique et éthique a concerné le choix et l'acceptation du design (schéma d'étude) des essais cliniques approprié à l'évaluation d'un traitement expérimental dans le contexte d'une crise humanitaire sans précédent [36]. Ce choix était indissociable de la crédibilité d'une information recevable en vue d'un consentement éclairé de participation à un essai par des patients épuisés, douloureux et désespérés. La formulation de la question se profilant à travers la controverse renvoyait à la capacité et aux modalités de « produire de la science » au temps d'une crise sanitaire extrême.

Au final, la recherche d'une stratégie thérapeutique spécifique d'une maladie épidémique causée par un agent hautement pathogène a donné lieu à la mise en opposition de deux postures trop facilement renvoyées comme inconciliables :

- l'objectif de repérer le plus rapidement possible parmi des traitements non homologués, les candidats porteurs de signaux favorables ou pourvoyeurs d'un capital robuste d'effets bénéfiques et disqualifier ceux n'en exprimant aucun ou grevés d'effets défavorables ;
- l'établissement du niveau exact d'efficacité et du service rendu d'interventions cliniques, produit par la démarche de la médecine factuelle et fondée sur les niveaux de preuves (*evidence-based medicine*, EBM).

En pratique, le débat, parfois polémique et émaillé de joutes académiques concurrentielles de vaine portée [19], concernait la posture liée à une évaluation par essai contrôlé randomisé avec tirage au sort entre groupe intervention et groupe témoin ne recevant que le package de soins de base dispensés dans les CTE sous l'émulation vertueuse des organisations humanitaires [1].

L'application précoce du standard de soins de support figure jusqu'alors comme seule pratique recommandée en vue de la réduction de la létalité de la MVE. Au pic de l'épidémie, le contenu et l'application de ce standard de soins de base renvoyaient, outre à l'impératif de sécurité des soignants, à un standard de soins de support décliné ou adapté à partir de l'expérience d'épidémies antérieures de faible ampleur, et optimisé par la disponibilité d'outils d'analyses biologiques tant à l'admission que pour le suivi (diagnostic virologique de MVE, indicateurs biochimiques)² [26,35].

² Le standard de soin optimisé comprend l'application de manière précoce et adaptée des procédures suivantes : administration de solutés de réhydratation orale puis de solutés hydro-électrolytiques par voie parentérale une fois la voie orale perdue, guidée depuis l'épidémie de 2013-16 par l'accès aux indicateurs biochimiques sanguins (ionogramme sanguin, fonction rénale), mesures de support nutritionnel intensif visant les ingesta protéino-énergétiques et l'apport en micronutriments essentiels, traitement symptomatique anti-émétique et anti-sécrétoire, antibiothérapie préemptive de pathogènes entériques à risque de translocation digestive, traitement présomptif du paludisme-maladie, administration échéante de drogues vasopressives, évaluation et traitement de la douleur et de la dépression. Cet ensemble de soin a été également complété lors de l'épidémie par le recours à l'admission des patients au test de diagnostic virologique de l'infection par EBOV (RT-PCR EBOV, exprimé en nombre de Ct), à l'usage de tests de diagnostic rapide (paludisme à *P. falciparum*) et par le développement de scores de sévérité [35-37] .

L'expérience du terrain en guise de réponse aux controverses

Dans la situation particulière de la fin 2014, les conditions pour inaugurer des essais Ebola avec un essai contrôlé (randomisé) n'étaient pas remplies, et cela pour deux raisons. Compte tenu du nombre élevé de patients se présentant simultanément dans les CTE, il apparaissait inacceptable d'allouer des patients d'une même famille ou du même village en vue de recevoir ou non un médicament expérimental, en ayant recours à un tirage au sort impossible à comprendre par des patients de présentation très sévère. Le recours à une allocation aléatoire dans l'administration d'un traitement non homologué mais présenté comme prometteur était par ailleurs non reçu par les acteurs de soins nationaux et internationaux intervenants dans les CTE [3]. Par ailleurs, dans le contexte de rumeurs d'expérimentation illicite et de perception péjorative de l'image des CTE liées aux procédures d'isolement strict, le choix inaugural d'un schéma de randomisation aurait été responsable d'un retard, voire d'un refus encore plus élevé de recours aux soins de la part de patients frappés par la peur et la défiance. Derechef, cet effet paradoxal aurait contrevenu à la précocité de l'admission des patients, laquelle reste un des enjeux les plus importants du management individuel et communautaire au décours d'une épidémie d'Ebola. En l'occurrence et dans la réponse globale à la crise sanitaire, la mise en place d'un essai clinique, correctement expliqué à la communauté (et porteur d'espoir dans la quête d'un traitement expérimental efficace), a pour bénéfice préalable et attendu de voir diminuer la durée d'admission des patients [20].

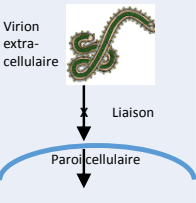
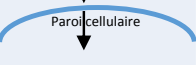
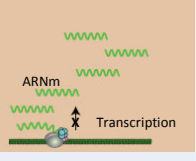
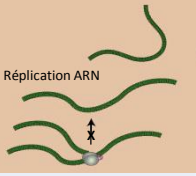
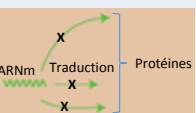
Plusieurs schémas d'essais alternatifs ont été proposés. Il s'agissait en premier d'essais de preuve de concept avec un seul bras ouvert utilisant un bras témoin dit historique, c'est-à-dire constitué de patients pris en charge dans les sites d'investigation au cours des semaines précédant le début de l'essai³³. Les autres schémas alternatifs s'inscrivaient dans la déclinaison de la randomisation par un schéma désigné pragmatique ou adaptatif, avec par exemple recours à un comparateur témoin inaugural et inclusion dans des bras « intervention » successifs. Par ailleurs, l'application d'analyses intermédiaires répétées dites séquentielles peut enrichir ces différents schémas alternatifs [4,8,33].

Le recours à un bras comparateur constitué de témoins historiques a été retenu par plusieurs essais (Tableau 1, Figure 1). Malgré la variation du taux de létalité entre centres et dans le temps, en partie due aux modifications de recrutement des patients, et rendant aléatoire une appréhension globale de la mortalité sous standard de soins, les taux de létalité sous standard de soin ont été rapportés très stables pour certains groupes de patients. Cette stabilité était notamment attestée chez les patients ayant à l'admission une valeur de charge virale Ebola très élevée (correspondant à un nombre de Ct [pour *cycle threshold*] bas, situé en dessous du seuil de 18 ou de 20 et produit par *reverse-transcriptase-polymerase-chain reaction* [RT-PCR] lors du test de confirmation du diagnostic virologique de MVE) [28,29]. Ce seuil de discrimination a permis de générer des groupes témoins fiables, dont la robustesse a été majorée par le recrutement d'un effectif élevé de patients, issus d'un site unique (ou d'un nombre limité), et dont les données de variables cliniques et biologiques étudiées ont été ajustées pour contrôler les variations liées au temps.

³ Ce type de schéma pourrait être rapproché d'un essai pseudocomparatif de type avant-après éventuellement associé à une composante ici-ailleurs.

Tableau 1

Principaux essais cliniques d'évaluation de stratégies thérapeutiques spécifiques (sélection) de la maladie épidémique à virus Ebola, 2014-16 (état des recrutements au 31 août 2016)
 Major clinical trials conducted with Ebola virus drug candidates during the Ebola virus disease outbreak with selected characteristics, 2014-16 (recruitment as of 31 August 2016)

	Agent candidat / Acronyme de l'étude	Société / Promoteur	Mode d'action	Cible dans le cycle viral	Phase de la maladie à virus Ebola	Description	Critère de jugement principal	Randomisation (comparaison) (Figure 1)	Date de début	Chronologie de début des inclusions (conception)	Sites	Statut (au 15 août 2016)	Nombre de participants recrutés (au 15 août 2016)	Issue	Références
A	Plasma de convalescents / Ebola-Tx	-	Immuno-thérapie	Inhibiteur d'entrée (Liaison) 	Aiguë	Essai de phase II	Mortalité à J14	Non (témoins historiques)	23-janv-15	2	Guinée, (Sierra Leone, Libéria)	Terminé	102		[17, 32]
B	ZMapp™ / JIKI-Mapp - PREVAIL II	Mapp Bio-pharmaceutical	Immuno-thérapie, association d'anticorps monoclonaux		Aiguë	Essai contrôlé randomisé*	Mortalité à J28	Oui	23-mars-15	5	Guinée, Sierra Leone, Libéria	Terminé	72 en inter-pays (PREVAIL II) Dont 12 en Guinée (JIKI-Mapp)	Protocole d'utilisation élargie	[9, 11,24]
C	Favipiravir (T-705) / JIKI	Toyama, Chem Co. Ltd., Fujifilm, Japon	Antiviral analogue nucléotidique inhibiteur de la polymérase virale	Inhibiteur de transcription (en ARNm viral), réplication 	Aiguë	Essai de phase II*	Mortalité à J14	Non (témoins historiques)	17-déc-14	1	Guinée	Terminé	126	Cohorte thérapeutique (90 patients) autorisation d'utilisation accélérée, Guinée	[15, 29]
D	Favipiravir (T-705) / FORCE				Chronique	Essai de preuve de concept, escalade de dose*	Clairance virale tractus génital masculin	Non	28-avr-16	6	Guinée	En cours			[16]
E	Brincidofovir (CMX001)	Chimerix	Antiviral analogue nucléotidique		Aiguë	Essai phase II	Mortalité à J14	Non	-	(3)	Libéria	Inabouti / retiré avant inclusion	-	Non qualifié	[6, 13]
F	GS-5734 / PREVAIL IV	Gilead	Antiviral analogue nucléotidique		Chronique	Essai contrôlé randomisé	Clairance virale tractus génital masculin	Oui	05-juil-16	7	Libéria	En cours			[25]
G	TKM-Ebola (TKM-130803) / RAPIDE-TKM	Tekmira	Petits ARN interférents	Inhibiteur de traduction 	Aiguë	Essai de phase II	Mortalité à J14	Non (témoins historiques et concurrents)	11-mars-15	4	Sierra Leone	Interrompu	14	Disqualifié	[12, 30]

Légende

* Essai avec promotion ou co-promotion de l'INSERM, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

x Inhibition

Note explicative

Dans ce tableau ne figure qu'une sélection d'essais thérapeutiques, ne concernant pas de fait les analyses rétrospectives de série clinique [2] et les rapports d'usage à visée prophylactique [18] ou compassionnel [31]

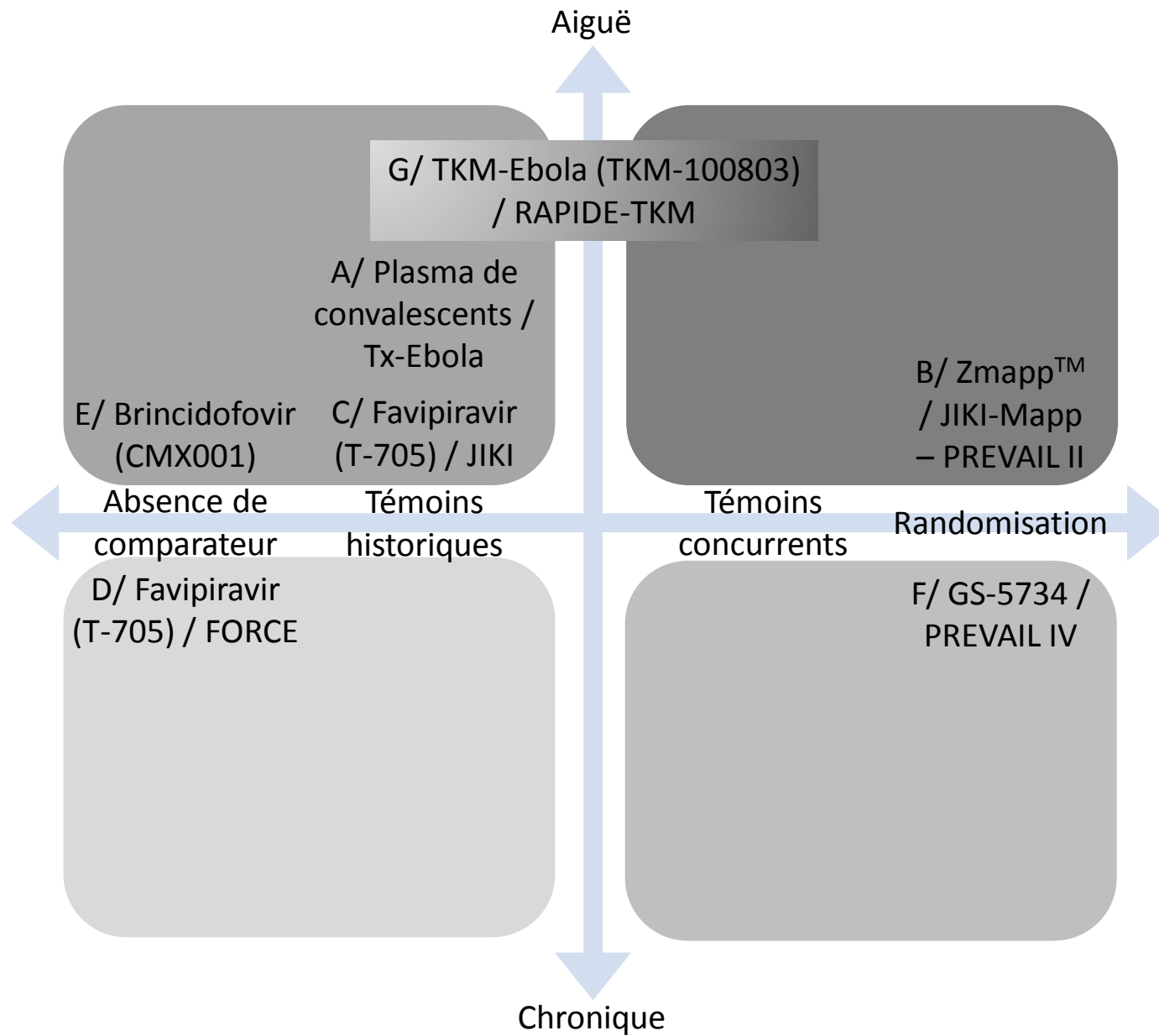


Fig. 1

Diagramme des principaux essais cliniques d'évaluation de stratégies thérapeutiques (sélection) de la maladie épidémique à virus Ebola, 2014-16, en fonction du type de protocole
Diagram of major clinical trials conducted with Ebola virus drug candidates during the Ebola virus disease outbreak with selected characteristics, Guinea, 2014-16

L'évaluation des médicaments spécifiques d'Ebola, Guinée, 2014–2016

C'est à un comparateur historique de ce type qu'a eu recours l'essai JIKI (« espoir » en langue malinké), dont le recrutement a commencé le 17 décembre 2014, à un moment où l'épidémie commençait à décroître dans le foyer initial de Guinée forestière (Fig. 2) [3,29]. À la mi-décembre 2014, avant l'inclusion du premier patient, la base de données concernant les 540 patients hospitalisés dans les CTE dirigés par Médecins sans frontières (MSF) en Guinée forestière depuis le début de l'épidémie a été partagée avec les investigateurs de l'essai. L'analyse des données de mortalité conduite en janvier 2015 a établi une association robuste de la mortalité avec la charge virale pour le seuil discriminant à la valeur de Ct = 20, ainsi qu'avec l'âge [29].

L'essai JIKI est un essai de preuve de concept, avec application d'analyses intermédiaires répétées. Il a évalué l'antiviral favipiravir chez le patient atteint de MVE en Guinée forestière [5,23,29]. Cet essai pionnier conduit sous l'égide de l'Institut national de la santé et de la recherche scientifique (Inserm, France) a été mis en place en moins de trois mois et a inclus plus de 120 participants. À défaut de pouvoir apporter une conclusion définitive sur l'efficacité de l'antiviral, il a prouvé la faisabilité et l'acceptabilité de la démarche de recherche clinique en situation extrême et la construction d'un partenariat avec la communauté, les ONG et les soignants. Il a permis la constitution d'une équipe mobile de soignants et investigateurs nationaux. Ses résultats ont produit des informations robustes sur la manière d'analyser les données issues d'essais ultérieurs. Ils indiquent notamment que les analyses de critères de jugement principaux comme le taux de mortalité, ainsi que d'autres variables d'intérêt doivent être conduites avec une stratification des données en fonction de la valeur de base du Ct, en tant que marqueur de substitution et de proximité de la charge virale Ebola quantitative.

Un signal encourageant observé chez le patient au stade précoce (Tableau 2) a entraîné de la part des autorités nationales la mise à disposition immédiate du traitement dans les CTE de Guinée et la constitution d'une cohorte thérapeutique à compter de mars 2015 (Fig. 2). Cette dernière a fixé la dispensation du produit dans le cadre d'une prescription encadrée selon les mêmes procédures que l'essai et d'un registre d'approbation accélérée et temporaire d'utilisation, propice à une image attractive des CTE dispensateurs.

La mise en place de cette évaluation dans les CTE de Guinée côtière, où l'épidémie avait émergé, a permis de structurer et densifier les projets de soins et de faire accéder les CTE concernés aux critères et prérequis de futur site investigateur (Fig. 3). Cette démarche associée à l'image réceptive par la communauté portée par le rendu de l'essai JIKI et d'un premier essai vaccinal conduit dans la région ayant eu recours à la randomisation [14], a permis la construction en mai 2015 de l'essai JIKI-Mapp, en partenariat avec l'Inserm et les National Institutes of Health (NIH, États-Unis) (Fig. 2) [9]. L'essai JIKI-Mapp représente le bras guinéen de l'essai multisite PREVAIL II qui a évalué l'efficacité et la tolérance de la combinaison d'anticorps monoclonaux Zmapp™ dans le cadre d'un essai comparatif, contrôlé et randomisé.

Ce traitement fait l'objet d'une procédure d'usage étendu (pour *expanded use protocol*) visée par la Food and Drug Administration⁴⁴ (FDA, États-Unis) dans la prise en charge du patient atteint de la maladie aiguë à virus Ebola. Cette procédure a été appliquée en mars et avril 2016 au bénéfice des patients issus des derniers cas groupés de résurgence postépidémique d'Ebola en Guinée forestière [10].

⁴ Organisme équivalent à l'ANSM en France.

Tableau 2

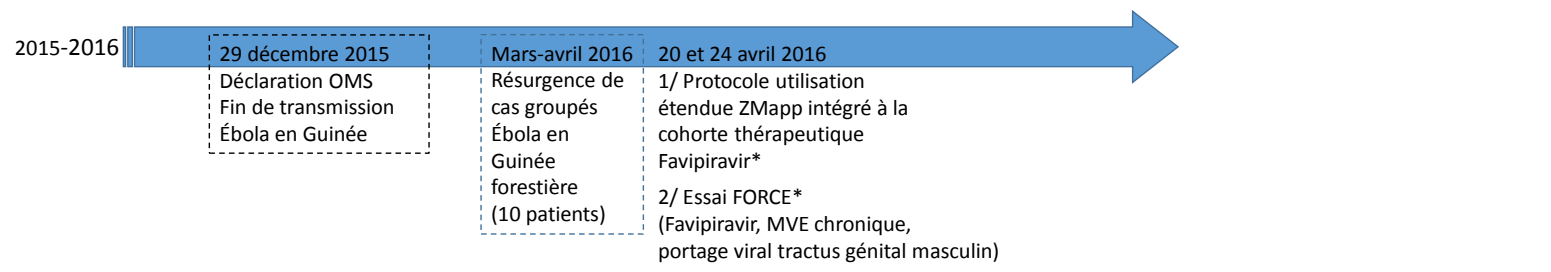
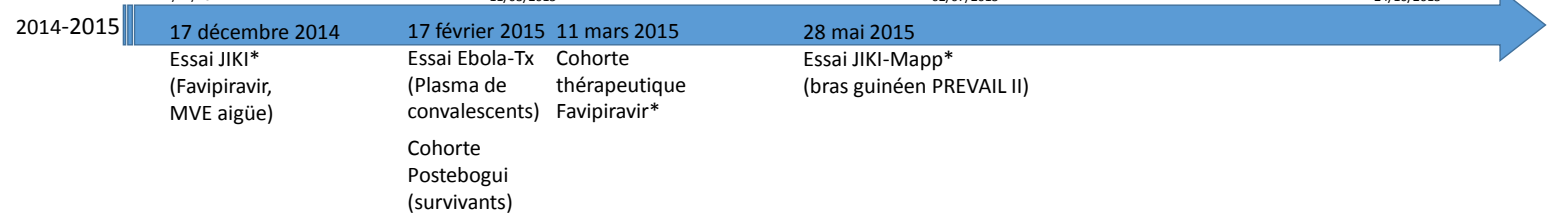
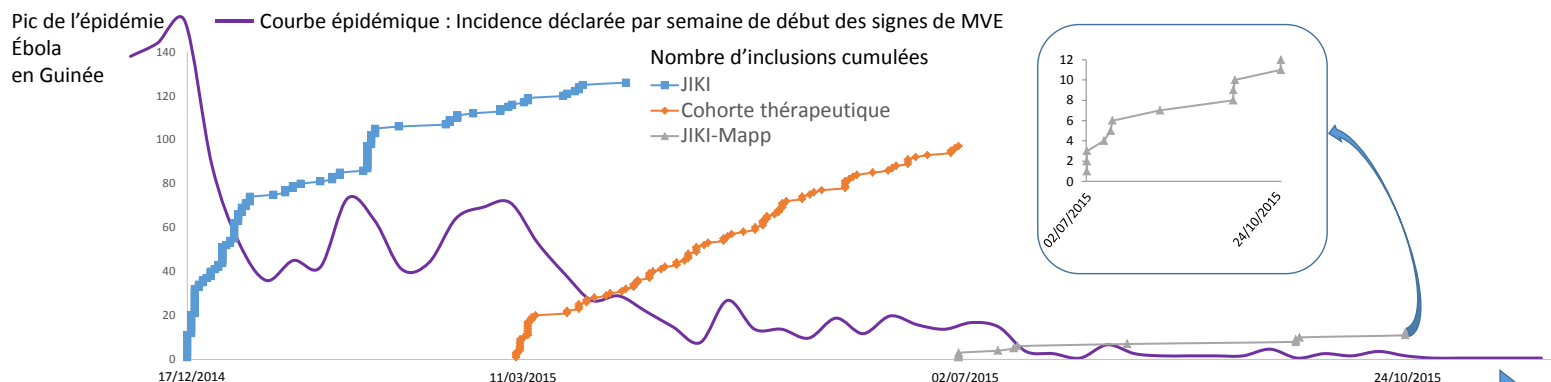
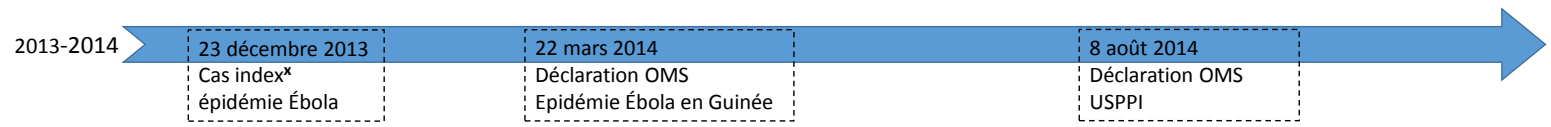
Mortalité dans l'essai JIKI, bras intervention et groupe témoin historique (mortalité préessai), en fonction de la valeur de base de charge virale Ebola, exprimée en nombre de Ct produit par RT-PCR (Real star Filovirus Screen RT_PCR Kit 1.0 — Altona Diagnostics), 69 premiers participants adultes, 17 décembre 2014–20 janvier 2015 ; adapté d'après Sissoko et al. [29]

JIKI trial mortality, versus pre-trial mortality (historical control group), according to baseline Ebola virus RT-PCR Ct value, first 69 adult participants, 17 December 2014–20 January 2015. The RT-PCR assay was conducted using the Real star Filovirus Screen RT_PCR Kit 1.0 (Altona Diagnostics); adapted from Sissoko et al. [29].

	JIKI				Groupe témoin historique 3 mois avant essai			
	Inclus		Décédés		Admis		Décédés	
	<i>n</i>	(% des inclus/ colonne)	<i>n</i>	(% des inclus /ligne)	<i>n</i>	(% des admis /colonne)	<i>n</i>	(% des admis /ligne)
Toute valeur de Ct ^a	69	(100)	33	(48)	478	(100)	272	(57)
Ct < 20	28	(42)	26	(93)	232	(48)	197	(85)
Ct ≥ 20	39	(58)	6	(15)	246	(52)	75	(30)
20 ≤ Ct < 25	24	(36)	6	(25)	154	(32)	57	(37)
Ct ≥ 25	15	(22)	0	(0)	92	(20)	18	(20)

RT-PCR : *reverse-transcriptase-polymerase-chain reaction* ; Ct : *cycle threshold*.

^a Intégrant deux données de Ct manquantes à l'inclusion.



 Evènements épidémiologiques intercurrents OMS : Organisation Mondiale de la Santé; USPPI : Urgence de Santé Publique de Portée Internationale; MVE : Maladie à virus Ébola
 * Méliandou, bec de Guéckédou, Guinée forestière * Evaluation de médicaments expérimentaux de la MVE opérée sous mandat ou promotion de l'INSERM

Source de la courbe épidémique Ébola, 2014-2015 : Sitrep n° 623 du 29 décembre 2015 ; Pr René Migliani, coordination nationale Ébola, Guinée

Fig. 2
 Agenda des principaux essais cliniques, épidémie d'Ebola, Guinée, 2014-16, depuis la date de première inclusion
Chronology of the main Ebola-related clinical trials, Guinea, 2014-16, from 1st inclusion dates

Leçons et perspectives à l'agenda de la période interépidémique

Nous portons le plaidoyer en faveur de la conciliation entre priorité de soins et impératif de la recherche et d'interventions construites dans la perspective de l'évidence scientifique en situation sanitaire extrême [22]. Cette conciliation de deux éthiques est exprimée par une approche pragmatique et évolutive guidée par l'intégration de la recherche dans la démarche de soins (Fig. 3) et l'adaptation réactive aux critères contextuels.

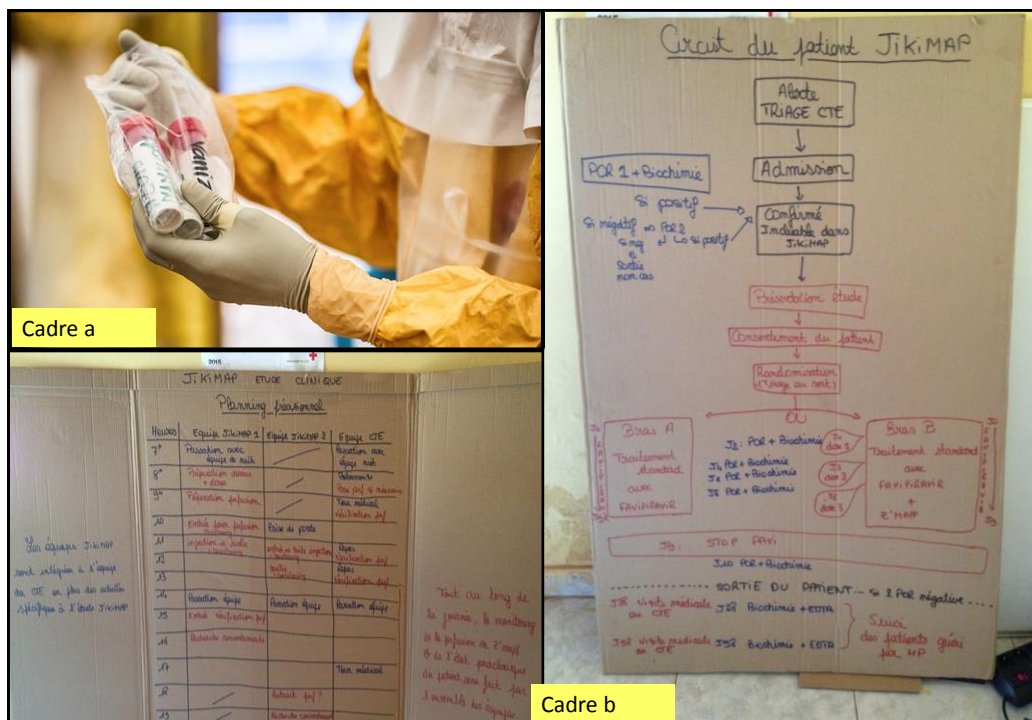


Fig. 3
 Etapes de mise en place d'un essai clinique de médicament expérimental de la maladie aiguë à virus Ebola, épidémie d'Ebola, Guinée, 2014-16. A) Prélèvements sanguins d'un participant à l'essai JIKI, réalisés en vue de la mesure de données virologiques, biochimiques et pharmacologiques, centre de traitement Ebola, Nzérékoré, Guinée, 2015 (photo S. Cherkaoui/Cosmos pour ALIMA). B) Support de communication de staff des équipes de soins, essai JIKI Mapp–PREVAIL II, centre de traitement Ebola (Croix-Rouge française), Forécariah, Guinée, mai 2015 (photo Fonds documentaire CRL-médecine tropicale, université de Bordeaux)

Illustrations of implementation of clinical trial for evaluation of drug candidates for acute Ebola virus disease, Ebola outbreak, Guinea, 2014-16. A) Blood samples from a JIKI trial participant, virological, biochemical and pharmacological investigation, laboratory-guided clinical care, Ebola care Unit, Nzerekore, Guinea, 2015 (Photo S. Cherkaoui/Cosmos for ALIMA). B) Communication carrier at the care team staff, JIKI Mapp–PREVAIL II trial, Ebola care unit (French Red Cross), Forecariah, Guinea, May 2015 (Fonds documentaire CRL-Médecine tropicale, Bordeaux University)

Les faits issus de l'expérience du terrain rapportent que l'exercice de la recherche clinique en situation d'urgence épidémique et de contexte hostile n'oppose pas en soi le recours ou non à un groupe témoin constitué d'un comparateur non actif dans le processus d'évaluation de stratégies expérimentales. Ils adressent ce faisant les questions dont les réponses vont déterminer la capacité d'adopter et appliquer une randomisation avec tirage au sort dans l'évaluation d'un traitement expérimental.

Ces questions s'expriment par :

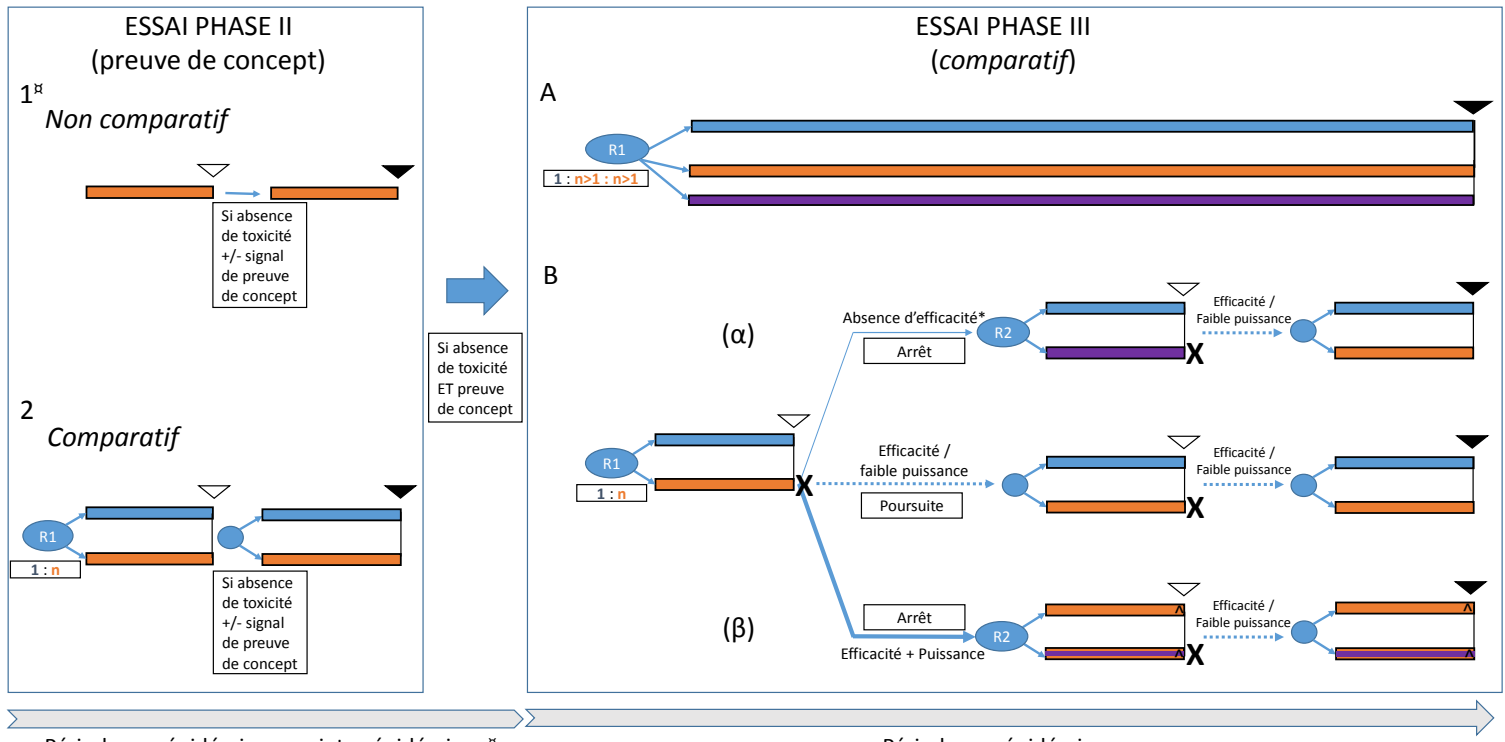
- le « quand », c'est-à-dire à quel moment au cours de la dynamique d'une crise épidémique ;
- le « comment », c'est-à-dire vis-à-vis de quel comparateur consensuel figuré par un standard de soin optimisé par des recommandations actualisées à l'aune de l'expérience de l'épidémie, et offrant le meilleur bénéfice accessible à un groupe témoin⁵⁵ ;
- le « à qui », c'est-à-dire avec quelle considération apportée aux participants appartenant aux populations particulières (comme les soignants infectés dans le cadre de leur activité en CTE) ou vulnérables (comme les femmes enceintes ou les enfants en bas âge et issus d'une même fratrie).

Cette démarche doit s'intégrer dans le développement d'approches d'évaluation innovantes adaptées aux situations épidémiques, d'incertitude et d'évolution de situation. Le cas échéant, le recours à la randomisation et à un bras comparateur non actif est attendu pour garantir la production d'une évaluation avec le maximum de puissance, en préservant l'exigence pratique et éthique d'une durée la plus courte et dans un groupe d'effectif le plus bas possible.

Ces approches sont déclinées à partir de schémas d'essai désignés adaptatifs et pragmatiques, multi-états ou multiniveaux. La strate d'adaptation peut concerner le schéma d'essai (randomisation, équilibrée ou non), la stratégie thérapeutique ou le médicament évalués (monothérapie, combinaison) ou la méthode d'analyse (méthode bayésienne en cas d'effectif limité, séquences d'analyse intermédiaire) (Fig. 4) [4,8,33]. Les essais randomisés adaptatifs sont attendus pour produire des données robustes avec un effectif peu élevé de participants, qualifier rapidement un niveau d'efficacité préliminaire et le profil de sécurité de plusieurs agents thérapeutiques prometteurs afin d'évaluer des combinaisons, et intégrer plusieurs produits sans interrompre l'essai. En pratique, ils peuvent comporter plusieurs bras d'intervention avec inclusions successives à partir d'un bras inaugural non actif composé du standard du soin optimisé [7].

Au terme de trois ans d'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest, aucun traitement n'a pu établir la preuve définitive et univoque de son efficacité, en partie parce que l'amendement tant attendu et heureux de l'épidémie a grevé les possibilités de recrutement dans des essais mis en place avec délai (Fig. 2). Le développement a certes été interrompu ou suspendu pour plusieurs des produits initialement pressentis par les autorités internationales, et des incertitudes demeurent sur les garanties de mise à disposition pour d'autres. Ce faisant, un résultat négatif disqualifiant rapidement un candidat aux pré-requis faussement prometteurs est un acquis notable de la recherche au cours de l'épidémie.

⁵ La production de protocoles standardisés validés en vue de la prise en charge clinique de patients suspects ou confirmés d'infection par des agents pathogènes émergents ou ré-émergents à propension épidémique et létalité élevée et pris en charge en situation de ressources limitées est une démarche essentielle à conduire au cours de la période inter-épidémique. Un modèle est décliné à partir du type de présentation syndromique combinée ou non (respiratoire, neurologique, hémorragique, gastro-entérologique et d'allure septique sévère). S'agissant de la maladie aiguë à virus Ebola, l'adaptation et l'évaluation du standard de soin optimisé (en anglais, *aggressive supportive care*) constitue en 2016 la seule recommandation acquise en terme de bénéfice individuel vis-à-vis de l'évolution vers la forme résolutive de la maladie aiguë et la survie. La période inter-épidémique doit établir l'intensification du standard de soin optimisé, comprenant entre autre la place du traitement (anticipé) de la coagulopathie (concentré de complexe pro-thrombinique, plasma cryo-desséché sécurisé) et de thérapies homologuées du choc septique (agents vasoactifs préventifs et thérapeutiques de l'instabilité vasculaire et de la fuite capillaire).



Période per-épidémique ou inter-épidémique^α

Période per-épidémique

Légende

- Chaque bras d'étude comprend le Standard de Soins Optimisé
- Bras témoin
- Bras intervention 1
- Bras intervention 2
- Analyse intermédiaire répétée («sequential»)
- Randomisation
R1 : Première Randomisation (1:n, n≥1) ; R2 : Seconde Randomisation (1:n, n ≥ 1) ; (Randomisation non équilibrée si n>1)
- Nœud décisionnel après analyse intermédiaire (3 modalités: (1) Arrêt pour absence d'efficacité ; (2) Poursuite en cas d'efficacité mais faible puissance; (3) Arrêt pour efficacité)
- Poursuite de la randomisation
- Absence d'efficacité en monothérapie
- Bras témoin^α : intervention 1
- Bras intervention 2 associé à 1
- Analyse finale

Source à citer
 Méchain M, Ouattara E, Malvy D (Maladies infectieuses et tropicales, CHU Bordeaux & INSERM 1219, Université de Bordeaux). Approche pragmatique, multi-états et essais adaptatifs : exemples de schémas d'étude appliqués à une maladie épidémique à létalité élevée (urgence de situation sanitaire extrême), document original

Définition

Efficacité d'une intervention : objectivation d'une différence entre les valeurs du critère de jugement principal dans chacun des bras de l'étude (en l'occurrence en faveur du bras intervention 1)
 Efficacité d'une intervention + Puissance de l'étude : objectivation d'une différence significative
 La puissance d'une étude s'entend par sa capacité à détecter une différence entre les bras de l'essai, ou par rapport à un seuil prédéfini (ex. comparateur historique) quand une différence existe en réalité. Elle est conditionnée par la taille de l'échantillon recruté et le poids de la différence entre les valeurs du critère de jugement principal (ex. taux de mortalité à J14) dans chacun des bras.

Note explicative

Essais cliniques Multi-phases (Phase II puis Phase III)

- (1.A)** (i) Phase II *non comparative* (tolérance, preuve de concept) avec analyse intermédiaire ; (ii) Phase III: Randomisé, non équilibré, avec un ou plusieurs bras d'interventions évaluées
- (1.B)** (i) Phase II *non comparative* (tolérance, preuve de concept) avec analyse intermédiaire ; (ii) Phase III: Randomisé, équilibré ou non équilibré, avec analyses intermédiaires répétées
- (2.A)** (i) Phase II *comparative* (tolérance, preuve de concept) ; (ii) Phase III: Randomisé, non équilibré, avec un ou plusieurs bras d'interventions évaluées
- (2.B)** (i) Phase II *comparative* (tolérance, preuve de concept); (ii) Phase III: Randomisé, équilibré ou non équilibré, avec analyses intermédiaires répétées

Essais cliniques Mono-phase, Multi-étapes (Phase III puis Phase III)

- (B. β)** Phase III: Randomisé, équilibré ou non équilibré, avec analyses intermédiaires puis intégration de la stratégie thérapeutique validée (efficacité et puissance) dans les 2 bras de randomisation (en plus du standard de soin optimisé) en cas d'étude d'une nouvelle stratégie thérapeutique

Essais cliniques Mono-phase, Mono-étape

- (A)** Phase III: Randomisé, non équilibré, avec un ou plusieurs bras d'interventions évaluées

Fig. 4
 Exemple de protocoles d'études cliniques en situation épidémique : approches pragmatiques multi-états, essais randomisés adaptatifs
Clinical trial designs for outbreaks: multi-stage designs, adaptive randomised trials

Mais l'expérience de la recherche clinique en situation épidémique a généré un nouveau paradigme à porter aux mesures d'anticipation au bénéfice de populations exposées au risque d'épidémie par pathogènes émergents ou réémergents comme le virus Ebola. Des médicaments prometteurs et pour lesquels le niveau de preuve d'efficacité et de service rendu n'a pas été formellement produit continuent à être prescrits dans le cadre d'un processus innovant de décision (y compris de la part d'agences connues pour leur attachement aux données issues de l'EBM) et d'évaluation intégrant l'objectif de l'évidence scientifique à l'aulne d'une prochaine épidémie. À titre d'exemple figure la dispensation du favipiravir et du Zmapp™ en période postépidémique en Guinée pour laquelle les investigateurs des essais d'évaluation conduits sous l'égide de l'Inserm sont mandatés comme opérateurs [10].

Conclusion

Dans la période inter-épidémique inaugurée en 2016 et dans la perspective des épidémies à venir, les enjeux scientifiques et éthiques continuent à structurer les scénarios d'anticipation à construire par une approche interdisciplinaire, évolutive et intégrée dans le soin, guidée par la réalité du terrain et partagée entre soignants nationaux et internationaux, décideurs, investigateurs, patients et communautés affectées.

Remerciements

Ce travail a été conduit sous les auspices de l'unité recherche de l'Ebola Task Force interministérielle française, de l'Inserm, de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) et du CHU de Bordeaux. Il a été financé par des fonds de l'Agence nationale française de recherche contre le sida et des hépatites virales (ANRS, Paris, France), de l'Inserm (Paris, France), du réseau REACTing (Paris, France) et de la Commission européenne (EU Horizon 2020 programme, projet REACTION !, *grant agreement* n° 666092).

La rédaction de ce travail a été réalisée sous la direction et avec la contribution du Professeur Denis Malvy.

Références

1. Adebamowo C, Bah-Sow O, Binka F, et al (2014) Randomised controlled trials for Ebola: practical and ethical issues. *Lancet* 384:1423–4
2. Bai CQ, Mu JS, Kargbo D, et al (2016) Clinical and virological characteristics of Ebola virus disease patients treated with favipiravir (T-705), Sierra Leone, 2014. *Clin Inf Dis* (accessible en ligne, 23 août 2016)
3. Beavogui AH, Delamou A, Yansane ML, et al (2016) Clinical research during the Ebola virus disease outbreak in Guinea: lessons learned and ways forward. *Clin Trials* 1–6, doi: 10.1177/1740774515619877
4. Bellissant E, Benichou J, Chastang C (1990) Application of the triangular test to phase II cancer clinical trials. *Stat Med* 9(8):907–917
5. Bouazza N, Treluyer JM, Foissac F, et al (2015) Favipiravir for children with Ebola. *Lancet* 385:603–4
6. Chimerix. An open-label, multicenter study of the safety and anti-viral activity of brincidofovir (BCV, CMX001) for Ebola virus disease. *ClinicalTrials.gov*. 2014 Oct 7 [cited 15 Aug 2016]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02271347>
7. Chow SC, Chang M (2008) Adaptive design methods in clinical trials: a review. *Orphanet J Rate Dis* 3:11, doi101186/1750-1172-3-11
8. Cooper BS, Boni MF, Pan-Ngum W, et al (2015) Evaluating clinical trial designs for investigational treatments of Ebola virus disease. *PLoS Med* 12:e100181
9. Davey RT, Dodd L, Proschan MA, et al (2016) PREVAIL II: a multicenter RCT of Zmapp™ in Ebola virus infection. *N Engl J Med* 375:1448–56.
10. Diallo B, Sissoko D, Loman NJ, et al (2016) Resurgence of Ebola virus disease in Guinea linked to a survivor with virus persistence in seminal fluid for more than 500 days. *Clin Infect Dis pii:ciw601* (accessible en ligne, 1er septembre 2016)
11. Dodd LE, Proschan MA, Neuhaus J, et al (2016) Design of a Randomized Controlled Trial for Ebola Virus Disease Medical Countermeasures: PREVAIL II, the Ebola MCM Study. *J Infect Dis* 213(12):1906–13
12. Dunning J, Sahr F, Rojek A, et al (2016) Experimental treatment of Ebola virus disease with TKM-130803: a single-arm phase 2 clinical trial. *PLoS Med* 13:e1001997
13. Dunning J, Kennedy SB, Antierens A, et al (2016) Experimental treatment of Ebola virus disease with brincidofovir. *PLoS One* 11:e0162199
14. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, et al (2015) Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet* 386:857–66
15. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, France. Efficacy of favipiravir against Ebola (JIKI). *ClinicalTrials.gov*. 2014 Dec 16 [cited 15 Aug 2016]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329054>
16. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, France. Tolerance and activity evaluation of high doses of favipiravir against Ebola virus in the semen (FORCE). *ClinicalTrials.gov*. 2016 Feb 24 [cited 15 Aug 2016]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02739477>
17. Institute of Tropical Medicine, Belgium. Emergency evaluation of convalescent plasma for Ebola viral disease (EVD) in Guinea (Ebola-Tx). *ClinicalTrials.gov*. 2015 Jan 15 [cited 15 Aug 2016]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02342171>
18. Jacobs M, Aarons E, Bhagani S, et al (2015) Post-exposure prophylaxis against Ebola virus disease with experimental antiviral agents: a case-series of health-care workers. *Lancet Infect Dis* 15:1300–4
19. Lanini S, Zumla A, Ioannidis JPA, et al (2015) Are adaptive randomised trials or non-randomised trials studies the best way to address the Ebola outbreak in West Africa? *Lancet Infect Dis* 15:738–45
20. London AJ (2015) Research in a public health crisis: the integrative approach to managing the moral tensions. In: Jennings B, et al (eds) *Emergency ethics: public health preparedness and response*. Oxford University Press, New York, NY
21. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, et al (2016) Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet* 55:907–23
23. Malvy D, le groupe d'étude JIKI (2014) Évaluation des antiviraux dans la maladie à virus Ebola, 2014–2015 : enjeux et perspectives. *Bull Acad Natle Med* 198:1515–27

23. Mentre F, Taburet AM, Guedj J, et al (2014) Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis* 15:150–1
24. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Putative investigational therapeutics in the treatment of patients with known Ebola infection. *ClinicalTrials.gov*. 2015 Feb 13 [cited 15 Aug 2015]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02363322>
25. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. GS-5734 to assess the antiviral activity, longer-term clearance of Ebola virus, and safety in male Ebola survivors with evidence of Ebola virus persistence in semen. *ClinicalTrials.gov*. 2016 Jun 28 [cited 15 Aug 2015]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02818582>
26. Palich R, Gala JL, Petitjean F, et al (2016) A 6-year old child with severe Ebola virus disease: laboratory-guided clinical care in an Ebola treatment center in Guinea. *PLoS Negl Trop Dis* 10:e0004393
27. Piot P, Muyembe JJ, Edmunds WJ (2014) Ebola in West Africa: from disease outbreak to humanitarian crisis. *Lancet Infect Dis* 14:1034–5
28. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al (2014) Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med* 371:2092–100
29. Sissoko D, Laouénan C, Folkesson E, et al (2016) Experimental treatment of favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI trial): a historically-controlled, single arm proof-of concept trial in Guinea. *PLoS Med* 13:e1001967
30. University of Oxford. Open-label, single arm trial to investigate the efficacy of TKM-130803 with a concurrent observational study of Ebola virus disease in an outbreak setting in West Africa. *PACTR.org*. 2015 Jan 16 [cited 15 Aug 2016]. <http://www.pactr.org/ATMWeb/appmanager/atm/atmregistry?dar=true&tNo=PACTR201501000997429>
31. Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT Jr, et al (2016) Clinical management of Ebola virus disease in the United States and Europe. *N Engl J Med* 374:636–46
32. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, et al (2016) Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med* 374:33–42
33. Whitehead J (1997) *The Design and Analysis of Sequential Clinical Trials, Revised, 2nd Edition*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd. 328p.
34. World Health Organization (2014) Categorization and prioritization of drugs for consideration for testing or use in patients infected with Ebola (consulté le 15 août 2016). http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/cat_prioritization_drugs_testing/en/
35. World Health Organization (2016) *Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for front-line health workers*. Second updated version. Geneva, CH: WHO. 203p.
36. Yazdanpanah Y, Arribas JR, Malvy D (2015) Treatment of Ebola virus disease. *Intensive Care Med* 41:115–117
37. Yazdanpanah Y, Horby P, van Griensven J, et al (2015) Drug assessment in the Ebola virus disease epidemic in West Africa. *Lancet Infect Dis* 15:1258