

L'essai clinique **DisCoVeRy** est une étude européenne, multicentrique, randomisée, adaptative visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de traitements antiviraux chez des patients adultes hospitalisés pour COVID-19. Cet essai comprend 5 bras (traitement habituel dit « standard of care » ; remdesivir ; hydroxychloroquine ; lopinavir-ritonavir ; lopinavir-ritonavir + interféron bêta) et concerne des **patients adultes hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 prouvée et un besoin de support en oxygène**, quelle qu'en soit la nature (des lunettes à oxygène jusqu'à la ventilation invasive et l'ECMO).

DisCoVery, dont l'Inserm est le promoteur, a été cité récemment par la **Commission Européenne** comme le **seul grand essai académique européen évaluant des antiviraux dans le COVID-19**. À ce jour, le **Luxembourg** est le seul autre pays européen à participer et d'autres vont probablement rejoindre l'essai **une fois les autorisations administratives obtenues**.

L'objectif est d'inclure **3100 patients** (soit 620 par bras) en Europe. Pour ce faire, **il est important que la France recrute activement** et, à la date du 14 mai 2020, 750 patients ont déjà été recrutés sur le territoire national. **Il est prévu de continuer à inclure autant de patients que possible en France**.

DisCoVeRy fournit **des données au consortium d'essai Solidarity de l'OMS** et contribue ainsi à **l'effort global initié par l'OMS** pour tous les patients inclus. La France, grâce à DisCoVeRy, est le 2^{ème} pays au monde en nombre de patients dans Solidarity.

Il est primordial de **terminer les essais thérapeutiques randomisés de grande ampleur** comme DisCoVeRy **afin d'avoir des réponses définitives sur des stratégies thérapeutiques antivirales dont l'efficacité et la tolérance sont actuellement incertaines**. **Les traitements évalués dans DisCoVeRy, choisis initialement en accord avec les recommandations de l'OMS sont plus que jamais d'actualité**.

Concernant le remdesivir :

- Un essai américain NIH/NIAID (ACTT) randomisé contrôlé contre placebo ayant inclus 1063 participants suggère une efficacité de remdesivir sur le délai de rétablissement des patients (défini par la sortie de l'hôpital) : 11 jours avec remdesivir contre 15 jours avec placebo ($p < 0.001$). La mortalité était également moindre mais de façon non significative : 8,0 % dans le bras remdesivir versus 11,6 % dans le bras placebo ($p = 0.059$). (communiqué de presse du 29/04/20¹, publication en attente). Sur la base de ces résultats, la Food and Drug Administration (FDA) a délivré le 1^{er} mai 2020 une autorisation d'utilisation d'urgence de remdesivir pour le traitement des patients hospitalisés pour COVID-19.
- Le promoteur a choisi d'interrompre l'essai avec ces résultats qui permettront seulement de dire que les patients se rétablissent plus vite. **DisCoVeRy est le seul essai académique testant le remdesivir en Europe capable d'apporter des données sur un critère d'amélioration clinique et non de vitesse d'amélioration pour ce traitement**.

Concernant l'association lopinavir/ritonavir + interféron β -1 :

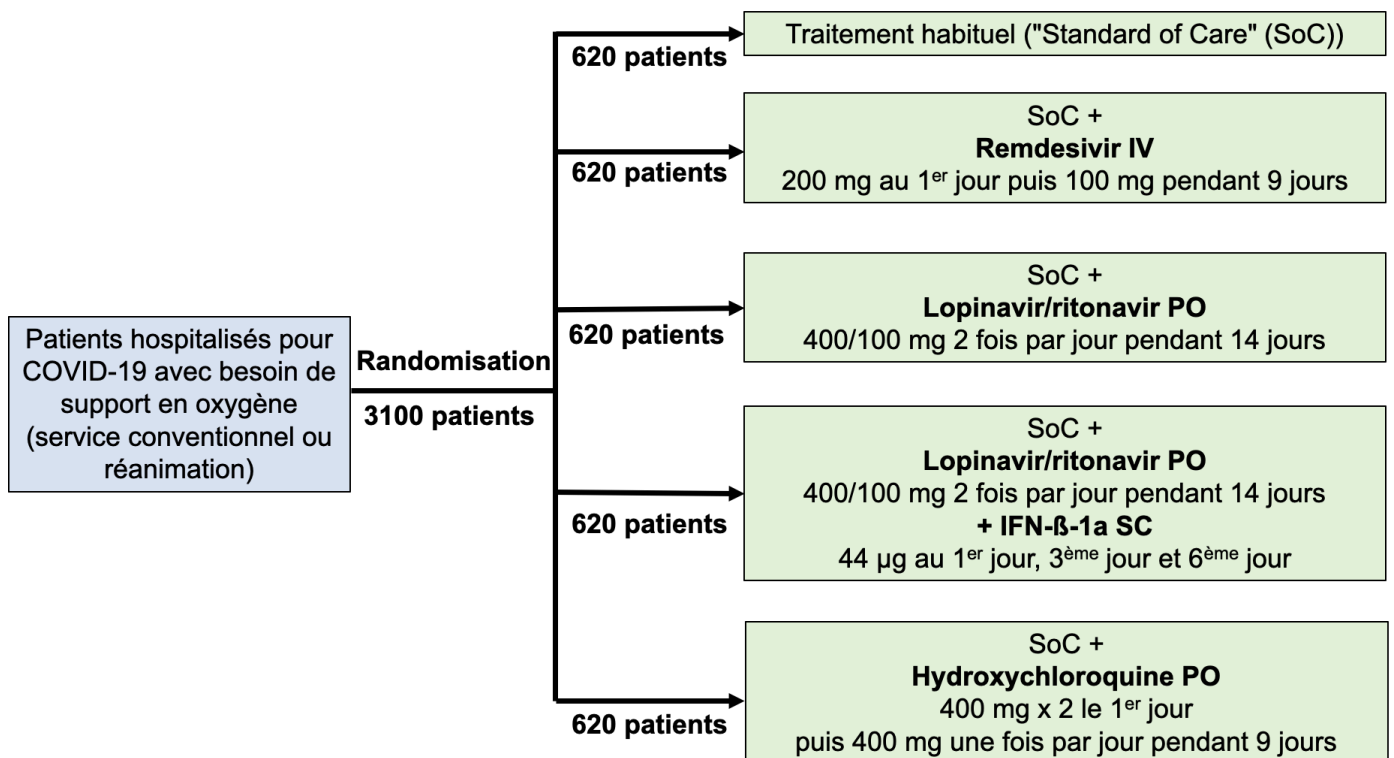
- Un essai clinique randomisé contrôlé publié le 8 mai 2020 dans le Lancet² a comparé 41 patients traités avec lopinavir/ritonavir et 86 patients traités avec lopinavir/ritonavir + ribavirine + interféron β -1. Il s'agissait de patients hospitalisés très peu sévères traités précocement (5 jours en médiane après le début des symptômes). Les résultats ont montré une disparition significativement plus rapide du portage nasal de SARS-CoV-2 chez les patients traités par la triple thérapie ainsi qu'une diminution significative des symptômes. Il est difficile de savoir à quel médicament ou association de médicament attribuer cet effet.
- **DisCoVeRy est le seul essai européen à tester une association thérapeutique incluant lopinavir/ritonavir + interféron β -1 dans le COVID-19 et apportera une réponse sur cette stratégie chez des patients plus sévères**.

Concernant lopinavir/ritonavir :

- Le seul essai randomisé à ce jour testant lopinavir/ritonavir³ a été arrêté précocement. Il a randomisé 99 patients dans le bras lopinavir/ritonavir et 100 patients dans le bras placebo. Une analyse en sous-groupe chez les patients inclus moins de 13 jours après le début des symptômes a montré une différence significative en faveur du lopinavir/ritonavir sur plusieurs des critères de jugement. Une analyse a posteriori a montré que pour avoir une puissance de 80% de détecter une différence significative, 800 patients auraient dû être inclus dans cet essai. Lopinavir/ritonavir ne peut être écarté sur la base de cet article qui illustre parfaitement que l'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence d'un effet thérapeutique.⁴
- **DisCoVeRY peut permettre d'apporter une réponse définitive concernant l'efficacité ou l'absence d'efficacité de lopinavir/ritonavir dans cette maladie.**

Concernant hydroxychloroquine :

- Le débat est toujours d'actualité concernant l'hydroxychloroquine pour le traitement du COVID-19 car aucune étude n'a permis de déterminer formellement son efficacité et sa toxicité réelle. Les données actuelles sont basées sur des études observationnelles ou des essais émulsés et non pas des essais randomisés de grande taille. **DisCoVeRY permettra de répondre sur l'efficacité ou l'absence d'efficacité et la toxicité de ce traitement chez les patients hospitalisés.**



Références :

1. NIH clinical trial shows Remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19. National Institutes of Health (NIH). Published April 29, 2020. Accessed May 13, 2020. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
2. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020;0(0). doi:10.1016/S0140-6736(20)31042-4
3. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. Published online March 18, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282
4. Corrao S, Natoli G, Cacopardo B. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(21). doi:10.1056/NEJMc2008043