

Enquête «RTO-COVID-19»: nos soins, nos actions, leurs effets

Drs BERTRAND GRAZ, JOËLLE HOURIET, MERLIN WILLCOX et Pr CHANTAL CSAJKA

Rev Med Suisse 2020; 16: 1522-3

Organisée selon la méthode *Retrospective Treatment-Outcome* (RTO), l'enquête de population «RTO-COVID-19» s'intéresse au lien entre deux séries de données rapportées par tout un chacun: d'une part, les actions entreprises pour la prévention et, le cas échéant, la prise en charge à domicile des symptômes du COVID-19; d'autre part, les résultats rapportés en termes de protection contre la maladie ou d'évolution clinique. Le but est d'identifier des pistes prometteuses, y compris les plus inattendues.

Le *Coronavirus Disease 19* (COVID-19) continue à se répandre dans le monde et des traitements validés par des études cliniques et accessibles à tous font défaut. Un groupe de recherche international lance une étude selon la méthode *Retrospective Treatment-Outcome* (RTO) ou «pharmacologie inverse». Cette méthode est appliquée par la Fondation Antenna^a depuis plusieurs années et a permis d'identifier des traitements efficaces et localement disponibles contre le paludisme,¹ le diabète² et l'hypertension.³

QUELLE DIFFÉRENCE ENTRE LA PHARMACOLOGIE CLASSIQUE ET LA PHARMACOLOGIE INVERSE?

Dans le processus conventionnel de découverte et de développement d'un nouveau médicament, les études cliniques visant à évaluer l'efficacité d'une molécule sont menées après plusieurs années de recherche préclinique en laboratoire, sur des animaux et de petits collectifs de

volontaires sains. Ce processus est lent et coûteux: il faut en moyenne 15 ans et un milliard de francs pour développer un nouveau médicament. L'approche appelée pharmacologie inverse est une modification du processus de découverte et de développement des médicaments, spécialement adaptée aux situations où il y a urgence à trouver une solution parmi de très nombreux candidats. Contrairement à la voie habituelle de découverte «du laboratoire à la clinique», la pharmacologie inverse^b est une démarche «de la clinique au laboratoire».⁴

L'approche pharmacologique inverse peut être résumée comme un travail en quatre étapes (figure 1), débutant par une enquête RTO, suivie d'une étude observationnelle (par exemple dose-réponse) directement chez l'homme, d'un essai clinique randomisé et finalement des analyses de laboratoire, qui, dans ce cas et contrairement au chemin classique, sont donc post-cliniques.¹

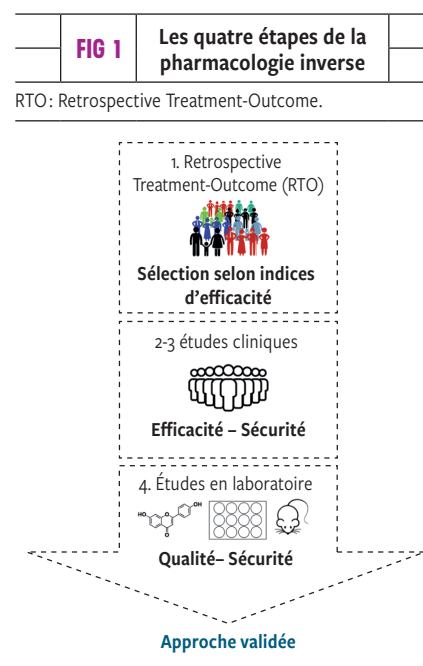
L'ENQUÊTE RTO-COVID-19

Un questionnaire en ligne demande: qu'avez-vous fait pour vous protéger ou vous soigner pendant la pandémie? Quelles précautions recommandées avez-vous suivies? Avez-vous pris des bains de soleil? Fait de la marche? Pris des vitamines? Une huile essentielle? De la nicotine?

Et si vous étiez malade, quels ont été vos médicaments, vos remèdes maison, vos thérapies complémentaires, votre alimentation?... Ou n'avez-vous rien fait du tout?

Et surtout, finalement, quel a été le résultat sur votre santé?

L'enquête RTO, première étape du programme de pharmacologie inverse, est lancée ces jours dans le contexte de la crise du COVID-19. Il est attendu de récolter plusieurs dizaines de milliers de questionnaires. Cet usage des grands nombres pourrait faire ressortir des associations inattendues entre actions et effets. Les particularités de cette approche sont



(Crédit: images de Noun project: Human: Yu-Hsuan Chen, Human: Alexander Skowalski; Mouse: Alina Oleynik)

d'interroger Monsieur ou Madame Tout-le-Monde et non le médecin ou autre soignant, et de recueillir des informations sur les résultats observés en dehors du contexte médical. Le traitement statistique des données permet de mettre en évidence les usages associés à un résultat différent de la moyenne (prévention ou guérison).⁶ On peut avoir des surprises: dans les enquêtes RTO, ce n'est pas toujours le traitement le plus utilisé (selon les répondants) qui est associé aux meilleurs résultats.⁷ Du point de vue éthique, il est inhabituel de commencer une étude directement chez l'homme; en pharmacologie inverse, cette démarche est justifiée par le fait que les usages et les résultats sont documentés de manière rétrospective. Une démarche plus rapide et moins coûteuse que le chemin classique.

Dans le cadre du COVID-19, il n'y a pas de temps à perdre. La présente étude de pharmacologie inverse est menée à grande échelle par une équipe de chercheurs de la Fondation Antenna et des universités de

^a Antenna est une fondation suisse engagée dans la recherche scientifique et la diffusion de solutions technologiques, économiques et médicales pour répondre aux besoins essentiels de tous, y compris des communautés les plus vulnérables.

^b Le terme «pharmacologie inverse» s'emploie aussi dans un tout autre sens, pour désigner la recherche moléculaire d'affinités entre ligands et cibles pharmacologiques avant d'en déterminer la fonction.⁵

Genève et de Lausanne, de Southampton et de Greensboro en Caroline du Nord. En plus de la Suisse, du Royaume-Uni et des États-Unis, l'enquête sera étendue entre autres à l'Italie, la Grèce, l'Allemagne, le Brésil et la Chine, au travers de collaborations avec des chercheurs sur place. À notre connaissance, il s'agit de la première étude visant à repérer et évaluer les solutions mises en œuvre par les patients eux-mêmes dans la prévention et la prise en charge du COVID-19. Les résultats pourraient identifier des solutions abordables à étudier et, si elles s'avèrent sûres et efficaces, à recommander.

L'enquête RTO-COVID-19 est ouverte à tous; pour y participer, cliquer sur le lien suivant: <https://pharma.unige.ch/limesurvey/index.php/745853?lang=fr> ou se rendre sur le site de l'étude: www.rtocovid19.com

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

- 1 Willcox Merlin L, Graz B, Falquet J, et al. «Reverse pharmacology» approach for developing an anti-malarial phytomedicine. *Malar J* 2011;10 Suppl 1:S8.
- 2 ** Kitalong C, Nogueira RC, Benichou J, et al. «DAK», a traditional decoction in Palau, as adjuvant for patients with insufficient control of diabetes mellitus type II. *J Ethnopharmacol* 2017;205:116-22.
- 3 Seck SM, Doupa D, Dia DG, et al. Clinical efficacy of African traditional medicines in hypertension: A randomized controlled trial with *Combretum micranthum* and *Hibiscus sabdariffa*. *J Hum Hypertens* 2017;32:75-81.
- 4 Patwardhan B, Vaidya ADB, Chorghade M, Joshi SP. Reverse pharmacology and systems approaches for drug discovery and development. *Curr. Bioact. Compd.* 2008;4:201-12.
- 5 Harrigan GG, Brackett DJ, Boros LG. Medicinal chemistry, metabolic profiling and drug target discovery: A role for metabolic profiling in reverse pharmacology and chemical genetics. *Mini-Rev Med Chem* 2005;5:13-20.
- 6 Graz B, Willcox M, Elisabetsky E. Retrospective Treatment-Outcome as a Method of Collecting Clinical Data in Ethnopharmacological Surveys. *Ethnopharmacol* 2015:251-62.
- 7 *Graz B, Savoy M, Buclin T, Bonvin E. Disménorrhée : patience, pilules ou bouillotte? *Rev med suisse* 2014;10:2285-8.

* à lire

** à lire absolument

DR BERTRAND GRAZ

Fondation Antenna (Genève) et Institut des sciences pharmaceutiques de suisse occidentale, Université de Genève
bertrand.graz@unige.ch

DR JOËLLE HOURIET

Department of Chemistry and Biochemistry, University of North Carolina, Greensboro, États-Unis
j_hourie@uncg.edu

DR MERLIN WILLCOX

Department of Primary Care, Southampton University, Royaume-Uni
M.L.Willcox@soton.ac.uk

PR CHANTAL CSAJKA

Centre de recherche et d'innovation en sciences pharmaceutiques cliniques, Université de Lausanne, Université de Genève
chantal.csajka@chuv.ch