

Ethique et état d'urgence : les essais cliniques au temps du Covid-19

Alors que le projet de loi d'urgence pour faire face à l'épidémie de Covid-19 vient d'être adopté définitivement par l'Assemblée nationale le 22 mars 2020 instaurant un état d'urgence sanitaire sur la totalité du territoire national, un vaste essai clinique européen intitulé « Discovery » a été lancé le même jour pour l'évaluation de traitements expérimentaux.

Ses résultats seront partagés avec un autre essai, « Solidarity », qui devrait prochainement débiter sous l'égide de l'OMS.

Ces essais sont importants. En l'absence de remède pour l'instant à la contamination au Covid-19 et de la pénurie, pour les symptômes les plus graves, de respirateurs dans les établissements de santé, tous les espoirs de la population reposent sur le succès de ces études.

L'urgence, qui permet de sauver des vies, ne doit pas cependant conduire à sacrifier les principes éthiques fondamentaux qui sont, justement, imposés pour la préservation de la vie des personnes et de la confiance dans la relation entre soignants et soignés.

L'encadrement strict des essais cliniques de médicaments

Les essais cliniques portant sur des médicaments visent à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité¹.

En ce qui concerne le versant français de « Discovery », puisque ces essais relèvent des recherches impliquant la personne humaine, ils sont strictement encadrés par les articles L. 1121-1 et suivants du Code de la santé publique qui les soumettent à des conditions d'autorisation préalables et cumulatives, ainsi qu'à des conditions de rigueur scientifique impératives. La loi distingue ainsi trois types de recherches selon leur caractère interventionnel progressif et rappelle la nécessité du consentement des sujets, y compris pour les personnes fragiles telles que les mineurs, les majeurs qui font l'objet d'un régime de protection et les femmes enceintes.

Le cadre général impose de même que, une recherche impliquant la personne humaine, dont les essais cliniques de médicament, ne peut donc être réalisée, d'une part, que :

« - si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;

- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;

- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;

- si la recherche biomédicale n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les

¹ Article R. 1121-1 du Code de la santé publique.

désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement »,

et d'autre part, que :

« - sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;

- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à la recherche et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches. »

Incluant 3200 malades, dont 800 patients français, « Discovery » a pour objectif d'endiguer la crise épidémique de Covid-19 et permettre une meilleure prise en charge des malades, par l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de quatre stratégies thérapeutiques expérimentales, dont une incluant l'hydroxychloroquine, une molécule dérivée de la chloroquine, un anti-paludique.

L'hydroxychloroquine dispose à ce jour d'une indication spécifique « *pour traiter les maladies articulaires d'origine inflammatoire, telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou d'autres maladies telles que le lupus ou en prévention des lucites* »². Elle fait donc encore l'objet d'une évaluation pour son utilisation dans le cas d'une contamination par Covid-19.

L'efficacité de l'association de la hydroxychloroquine avec un antibiotique a pourtant été mise en avant par le Pr. Raoult, Directeur de l'IHU de Marseille ensuite notamment d'un projet de recherche clinique qu'il a mené à l'hôpital de la Timone, projet dont certains ont toutefois estimé qu'il ne remplissait pas tous les critères de rigueur scientifique.

Estimant au contraire suffisantes les conditions de fiabilité de son étude et sans attendre les résultats de l'essai « Discovery » beaucoup plus vaste, le Pr. Raoult considère pouvoir prescrire cette thérapeutique aux patients contaminés par le Covid-19, malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché pour une telle indication à ce jour.

L'intérêt des patients se retrouve ainsi à la croisée d'impératifs *a priori* inconciliables préconisant à leur proposer l'administration d'un traitement pour lequel toutes les études en cours n'ont pas encore livré leurs résultats, et l'urgence de sauver des vies, en l'absence de traitement spécifique connu et autorisé.

Pourtant, l'intérêt du patient commande aussi de concilier ces impératifs, dans le respect indispensable des dispositions du Code de la santé publique et des principes éthiques, en toutes circonstances.

Le renforcement du contrôle des prescriptions de médicaments hors AMM

Les articles L. 5121-12-1 et suivants du Code de la santé publique autorisent, sous conditions, la mise sur le marché d'un médicament en dehors de l'indication autorisée par l'ANSM :

² Indication portée sur la notice Patient du Plaquenil 200 mg, comprimé pelliculé, sulfate d'hydroxychloroquine : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67767535&typedoc=N>.

- soit si ce médicament dispose d'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'ANSM ;
- soit s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation et que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

La responsabilité de la prescription hors AMM, dont la dangerosité n'est pas exclue, repose donc sur le seul prescripteur, ce qui paraît pour le moins surprenant au regard de la réglementation sanitaire très contraignante s'agissant au contraire des situations dérogatoires qui encadrent les prescriptions hors AMM (autorisations temporaires d'utilisation dans l'indication et recommandations temporaires d'utilisation dans l'indication) et qui imposent des protocoles stricts de suivi des patients.

C'est toute l'ambivalence de la législation sur les prescriptions hors AMM qui tient compte de la nécessité de pouvoir prescrire hors AMM notamment en pédiatrie, pour les femmes enceintes, les maladies rares et les personnes âgées, mais aussi des expériences passées aux effets dévastateurs, comme l'a révélé le scandale du Mediator pour les prescriptions hors AMM de cette substance.

C'est pourquoi, la liberté de prescription du médecin demeure soumise au contrôle strict des instances ordinales et des juridictions dans le respect des données acquises de la science. Même en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, l'article R. 4127-8 du Code de la santé publique conditionne les prescriptions hors AMM à « *ce qui est conforme à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins et tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles* ».

Toutefois, en cas d'urgence et sous l'impulsion de la nécessité de rechercher rapidement ses solutions efficaces, les contrôles des prescriptions hors AMM doivent être renforcés afin qu'elles ne soient pas instrumentées et substituer des essais thérapeutiques parallèles non autorisés.

C'est en ce sens que le Ministre de la santé et des solidarités, face à l'engouement pour la chloroquine, s'est engagée le 23 mars 2020 à encadrer son utilisation hors AMM, en rendant son administration « *accessible aux équipes médicales hospitalières qui le souhaitent* » pour les cas les plus graves et sous surveillance hospitalière³.

De plus, rappelons qu'en cas de doute sur la conformité aux données acquises de la science d'une prescription hors AMM, l'acte administratif par lequel un établissement aurait décidé tout de même de prescrire un traitement en dehors de ses indications autorisées, pourrait faire l'objet d'un recours en annulation devant le juge administratif, ou d'un recours en référé suspension de cette décision, en cas d'urgence.

La multiplication des projets de recherche cliniques

En pleine épidémie, l'intérêt du patient commande surtout de multiplier les essais cliniques. C'est le choix qu'a fait l'Etat en soutenant les 20 projets de recherche sélectionnés par le conseil scientifique

³ <https://www.nouvelobs.com/coronavirus-de-wuhan/20200323.OBS26486/le-ministre-de-la-sante-va-encadrer-l-utilisation-de-la-chloroquine.html>.

de REACTing sur le Covid-19 pour endiguer la vague d'épidémie et permettre l'amélioration de la prise en charge des malades.

La difficulté tient cependant, dans les projets d'essais, dans l'absence de connaissance des données acquises de la science. Celles-ci ne sont pas fixées et l'objet même de l'essai consiste à en déterminer les limites.

C'est pourquoi, du fait de l'urgence, le ministre dispose alors de pouvoirs dérogatoires pour organiser les essais nécessaires. La loi sur l'état d'urgence sanitaire votée le 22 mars 2020 permet dorénavant de *« prendre toutes mesures relevant du code de la santé publique et du code de la recherche afin, dans le respect des meilleures pratiques médicales et de la sécurité des personnes, de simplifier et d'accélérer la recherche fondamentale et clinique visant à lutter contre l'épidémie de Covid-19 »*⁴.

L'inclusion du traitement des patients atteints du Covid-19 par hydroxychloroquine dans le projet de recherche européen est donc non seulement souhaitable au regard de l'ampleur de l'essai européen et de la qualité des protocoles suivis mais constitue également un devoir politique au moment même où des arbitrages doivent être pris en urgence dans l'intérêt des patients.

Mais il est aussi du devoir du Gouvernement de protéger les malades de tous traitements aux effets secondaires méconnus en maintenant, en toute circonstance et même dans l'état d'urgence sanitaire en vigueur, les principes éthiques applicables aux prescriptions médicales et aux essais cliniques. Ces garde-fous sont, dans notre société démocratique, les garants de l'état de droit et la condition d'une prise en charge optimale et égalitaire de tous les patients sur le territoire.

Mila Petkova
Avocat à la Cour
Cabinet d'avocats Benjamin Pitcho

Le 24 mars 2020.

⁴ Art. 11, 2° m) de la loi n° 2020-290 du 23 mars 2020 d'urgence pour faire face à l'épidémie de Covid-19.