

Covid-19 : protocoles de soins ou protocoles de recherche ?

Philippe Amiel^{1,2}, Hervé Chneiweiss^{3,4},
Christine Dosquet¹

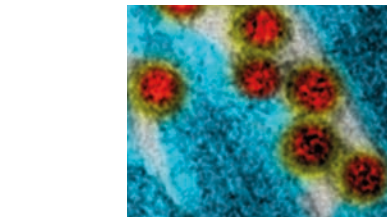
Une étude sur 80 sujets, visant à prouver l'efficacité de l'association hydroxychloroquine-azithromycine dans le traitement du Covid-19, a été publiée par une équipe de l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée Infections [1].

Cette recherche a été approuvée, dit l'article, par un comité d'éthique de l'IHU Méditerranée Infections, dont on ne trouve nulle trace sur le site Internet de l'établissement. En tout état de cause, la question qui se pose est de savoir si le recours à un tel comité est approprié ou non pour conduire une telle étude : le protocole présenté par les auteurs est-il un protocole de soins – auquel cas l'avis d'un comité d'éthique local, qui n'est d'ailleurs pas obligatoire, est suffisant – ou un protocole de recherche, auquel cas il aurait dû, comme le prévoit l'article L 1121-4 du code de la santé publique (CSP), être soumis pour autorisation à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), d'une part, et à un comité de protection des personnes (CPP) institué par la loi, d'autre part, pour que celui-ci examine le projet et rende un avis sans lequel l'ANSM ne peut autoriser la recherche [2] ?

La loi prévoit en effet un encadrement différent selon qu'un même geste médical est réalisé exclusivement pour le soin du malade ou qu'il l'est, même accessoirement, dans une visée de recherche. Les actes considérés sur ce plan peuvent être l'administration d'un traitement, mais aussi les modalités de diagnostic ou de surveillance qui entourent la prescription.

La prescription dans le cadre du soin

Les médecins qui prescrivent l'association hydroxychloroquine-azithromycine dans le traitement du Covid-19 ne sont pas critiquables : dans la situation actuelle et sous leur responsabilité, ils peuvent prescrire cette association pour le bien espéré de leurs malades bien que celle-ci n'ait pas reçu d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le CSP prévoit cette possibilité aux articles L 5121-12-1 et R 5121-76-9 en les assortissant de plusieurs conditions : la visée doit être d'« améliorer ou stabiliser l'état clinique » du patient, et cela « sous réserve que le prescripteur juge



indispensable, au regard des données acquises de la science », le recours à cette prescription. Il est certain que le caractère évolutif des « données acquises de la science » (ou des « connaissances médicales avérées » de l'article L 1110-5 du CSP) ouvre la voie à des discussions, voire à des contestations, selon la date prise pour référence dans l'appréciation de la conformité à ces données acquises de la science [3]. Il y a, pour le prescripteur, une zone de risque sur ce point. En tout état de cause, il est avantageux pour les malades et hautement recommandable que la prescription justifiable par ces dispositions se fasse dans un cadre strict, « protocolisé », incluant une surveillance précise des effets secondaires du traitement.

Le cadre des recherches impliquant la personne humaine (RIPH)

La notion de « protocole » est présente dans l'activité de soins comme dans l'activité de recherche biomédicale. L'existence d'un protocole ne signe pas la visée scientifique ; il y a des protocoles de soins dans de nombreuses spécialités – comme la cancérologie, typiquement. C'est la visée, scientifique ou de soins qui, au contraire, détermine la qualification d'un protocole – de recherche ou de soins – et le régime juridique des actes réalisés. À cet égard, le geste qui consiste à donner à un malade un médicament *pour prouver qu'il est efficace* est, sans ambiguïté, un geste à visée scientifique, même s'il s'y mêle – et c'est couramment le cas en matière de recherche biomédicale – une visée

¹CCEI (Comité d'évaluation éthique de l'Inserm/IRB), 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, France.

²UMR 1123 ECEVE Inserm, Université de Paris, 10, avenue de Verdun 75010 Paris, France.

³Comité d'éthique de l'Inserm (CEI), 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, France.

⁴Neuroscience Paris Seine – IBPS, Équipe Plasticité gliale et tumeurs cérébrales, UMR8246 CNRS, U1130 Inserm, Sorbonne Université, Campus Pierre et Marie Curie, 7, quai Saint Bernard, 75005 Paris, France.
philippe.amiel@inserm.fr
herve.chneiweiss@inserm.fr
christine.dosquet@inserm.fr



curative, une intention de soin. Dès qu'intervient dans le protocole le moindre acte « en vue du développement des connaissances biologiques et médicales » au sens de l'article L 1121-1 du CSP, ce protocole remplit l'un des critères essentiels des « recherches impliquant la personne humaine » (RIPH), qui sont soumises à un régime juridique spécifique.

Cette condition de visée scientifique ne suffit pas à caractériser les RIPH. S'y ajoute au moins la condition que des actes prévus au protocole soient *pratiqués sur les personnes*. Il est fréquent en biomédecine que des recherches soient réalisées non pas sur des personnes mais sur des données collectées à l'occasion des soins en dehors de toute recherche organisée. Ces « études rétrospectives sur données » ne relèvent pas des « recherches impliquant la personne humaine » pour la raison, précisément, qu'elles ne sont pas pratiquées sur des personnes. La combinaison, en revanche, dans un protocole, de la visée scientifique et d'actes pratiqués sur les personnes caractérise l'étude comme relevant du régime des RIPH.

L'article R 1121-1 du CSP précise nettement que « sont des recherches impliquant la personne humaine [...], les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer : [...] 2° L'efficacité et la sécurité [...] de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques » [4]. Il est difficile, au regard de la définition légale, de considérer l'étude analysée ici [1] autrement que comme une RIPH.

Loi applicable

Les essais biomédicaux sont régis par les articles L 1121-1 et suivants du CSP, issus de la loi « Jardé » du 5 mars 2012 relative aux « recherches impliquant la personne humaine » (RIPH) [5], modifiée et entrée en vigueur par une ordonnance du 16 juin 2016 [6], dans l'attente de l'entrée en application d'un règlement européen (c'est-à-dire une loi européenne d'application directe dans tous les États membres) adopté en 2014 et qui a vocation à organiser les « essais cliniques de médicaments à usage humain » (Règlement UE n° 536/2014) [7]. Les dispositions de la loi et de l'ordonnance sont codifiées aux articles L 1121-1 et suivants du CSP.

Le premier alinéa de l'article L 1121-1 du CSP, pratiquement inchangé depuis 1990, dispose que les RIPH sont « Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ». La loi distingue sur cette base, au même article L 1121-1, entre trois « catégories de recherche » (qu'on désigne couramment par « RIPH1 », « RIPH2 » et « RIPH3 ») : « recherches interventionnelles » (L 1121-1 1°), recherches « interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales » (L 1121-1 2°) et recherches « non interventionnelles » (L 1121-1 3°). La loi a prévu différents allègements des obligations pesant sur l'expérimentateur (investigateur ou promoteur) pour les RIPH2 et RIPH3, mais dans des conditions précises définies par des textes d'application [8]. L'expérimentation de médicaments en est exclue, comme c'était déjà le cas avant la loi Jardé.

Qualification juridique de la recherche : un essai clinique de médicament

La recherche de l'équipe de l'IHU Méditerranée Infections [1] relève des RIPH1, c'est-à-dire de la catégorie de référence des « recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle », pour lesquelles aucun allègement des obligations pesant sur l'expérimentateur n'est prévu. Dans ce cadre, les interventions visées, outre l'administration du médicament, peuvent consister simplement en actes de diagnostic ou de surveillance spécifiques, réalisés en plus du traitement habituel.

Si on se réfère au règlement européen dont l'application est à venir, il n'y a pas non plus d'échappatoire : l'étude présentée est bien un essai clinique au sens plein, qui ne relève ni des essais « à faible niveau d'intervention » ni des « études non interventionnelles » au sens de l'article 2 §1) à 4) du Règlement UE 536/2014.

L'essai relève également des textes déontologiques sur l'expérimentation humaine, à commencer par la déclaration d'Helsinki de l'Assemblée médicale mondiale. Les auteurs ne s'y trompent d'ailleurs pas puisqu'ils rangent explicitement leur étude, dans le chapitre « *Ethics Statement* » de leur article [1], sous le régime de ce texte [9].

Protection des personnes, des investigateurs et de la science

La question de la qualification de la recherche publiée par l'équipe de l'IHU Méditerranée Infections [1] pose peu de problèmes au juriste. Elle n'en pose pas plus à un comité d'éthique de la recherche bien au fait de ses responsabilités, dont c'est normalement la première tâche à réception d'un dossier de demande d'avis : « Sommes-nous compétents ou ce dossier doit-il entrer dans la filière des RIPH ? »

Ce point n'est pas sans incidence sur la protection effective des droits des personnes qui se prêtent à la recherche, la loi disposant en particulier que le promoteur d'une recherche « interventionnelle » souscrit une assurance qui couvre les sujets en cas d'accident. Il n'est pas sans incidence non plus sur la protection des investigateurs : si la recherche mise en œuvre a été visée par un comité d'éthique alors qu'elle aurait dû l'être par un CPP, puis autorisée par l'ANSM, elle est illicite et les investigateurs sont passibles de poursuites pénales.

Mais l'examen préalable, dans les conditions prévues par la loi, des projets d'expérimentation biomédicale

sur l'être humain n'est pas seulement une protection visant directement les personnes participant à l'expérimentation. Il protège les personnes futures qui pourraient être lésées par des traitements établis sur des bases scientifiques erronées, mais aussi la recherche scientifique elle-même et la confiance qu'on doit pouvoir accorder à ses résultats. Au-delà de la sécurité sanitaire des essais, en effet, la revue préalable des projets de recherche par les CPP examine en détail les méthodes adoptées pour s'assurer que l'essai permettra de conclure et qu'une connaissance scientifique fiable – non susceptible d'induire en erreur chercheurs à venir et praticiens – pourra être produite.

Une démarche problématique sur les plans juridique et éthique

Comme on l'a dit plus haut, les médecins qui prescrivent l'association hydroxychloroquine-azithromycine dans le traitement du Covid-19 ne sont pas critiquables de ce fait. C'est le cadre de la prescription – un cadre de recherche – qui pose problème. D'un point de vue juridique, l'essai de l'équipe de l'IHU Méditerranée Infections n'a pas été autorisé comme il aurait dû l'être par les autorités compétentes. D'un point de vue éthique – ou, plus justement, déontologique – la difficulté est indubitable quand on considère la déclaration d'Helsinki dont se réclament les auteurs de l'étude. La Déclaration indique sans ambiguïté dans son article 10 que « Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, les médecins doivent tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicables dans leur propre pays ainsi que des normes et standards internationaux ». Un consensus fort à l'échelle mondiale s'est établi depuis des décennies sur le principe que la recherche médicale ne saurait se faire sans considération pour les « normes éthiques qui promeuvent et assurent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits », pour reprendre, là encore, les mots de la déclaration d'Helsinki (art. 7).

Il y a des raisons fortes pour faciliter l'inclusion dans les essais cliniques de malades qui le souhaitent et qui sont éligibles – spécialement dans les cas où il n'existe pas d'alternative thérapeutique avérée. Ce fut le cas au moment de l'épidémie de VIH-sida ; c'est une problématique actuelle pour certains cancers ; c'est, à l'évidence, le cas s'agissant du Covid-19. On a pu défendre ainsi que la participation

aux essais auxquels on est éligible est un droit aussi fondamental que celui de pas participer [10]. Mais il y a des raisons aussi fortes de respecter les cadres protecteurs des personnes dans la recherche. Une situation d'urgence ne saurait justifier l'abandon des règles éthiques et juridiques protégeant les personnes. ♦

Covid-19: care protocols or research protocols?

LIENS D'INTÉRÊT


Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020 Apr 11 : 101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663.
2. Code de la santé publique, version en vigueur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>
3. Royère A. Premiers traitements à l'hydroxychloroquine des patients atteints du Covid-19 : cadre et enjeux juridiques d'une prescription controversée. *Club des Juristes*, 20 mars 2020. <https://www.leclubdesjuristes.com/premiers-traitements-a-lhydroxychloroquine-des-patients-atteints-du-covid-19-cadre-et-enjeux-juridiques-dune-prescription-controversee/>
4. Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine.
5. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.
6. Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.
7. Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.
8. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique et arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
9. Déclaration d'Helsinki de L'AMM [Association médicale mondiale] - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, 1964-2013. En ligne : <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
10. Amiel P. *Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice*. Paris : Belles Lettres, 2011 : 344 p.

TIRÉS À PART

P. Amiel



Tarifs d'abonnement m/s - 2020

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement

page 538 dans ce numéro de m/s

