

Covid-19 ou prescription médicale en contexte pandémique et médecine de la personne.

13 juin 2020

Pr Roger Gil

Directeur de l'Espace de Réflexion Ethique de Nouvelle-Aquitaine

Le Covid-19 a généré des débats scientifiques. Ce n'est pas en soi nouveau. Il n'y a pas de sciences sans hypothèses qui sont proposées avant de faire ensuite l'objet de la recherche de preuves. Elles permettront ainsi d'étayer certaines hypothèses et d'en rejeter d'autres. La médecine a vu se succéder d'innombrables débats qui accroissent les connaissances que l'on confond trop souvent avec des « vérités » toujours incomplètes, fragiles, instables, parfois abandonnées, parfois reconfigurées et dont le destin, toujours incertain devrait inciter à l'humilité. Il s'agit certes des débats qui ont pu opposer des visions « obscurantistes » (comme la génération spontanée¹) aux visions « scientifiques » (comme Louis Pasteur qui démontra que la génération spontanée était une « chimère »). Mais il faut aussi évoquer d'autres débats mobilisant des biologistes et des médecins qui eurent des oppositions argumentées comme celle d'Emile Roux, assistant de Louis Pasteur qui ne fut pas associé à la communication du 26 octobre 1885 à l'Académie des Sciences à propos de la vaccination contre la rage car Emile Roux trouva que les conclusions étaient prématurées². Et pourtant Roux contribua aussi à la mise au point du vaccin contre la rage, fit des recherches majeures sur la diphtérie et le tétanos et dirigea pendant plusieurs décennies l'Institut Pasteur dont il avait été le maître d'œuvre. Mais le grand public fut tenu à l'écart de ces débats, les gouvernants aussi et si les médias d'alors dépêchèrent leurs journalistes à l'Académie et relayèrent la communication³, elle ne donna pas lieu à des débats contradictoires qui eussent embarrassé les non spécialistes.

Or le climat de la pandémie liée au Covid-19, la médiatisation massive, les moyens modernes de communication et des forces encore obscures ont envenimé et déconsidéré un débat scientifique et médical qui a donné à tort ou à raison, l'impression de vouloir en découdre à tout prix avec l'*hydroxychloroquine*. On se souviendra avec amertume de la triste aventure de l'article du *Lancet*⁴ qui voulut sonner le glas de l'*hydroxychloroquine* que des lecteurs rapides convoqués en « experts » vantèrent « sur-le-champ », avec une rapidité déraisonnable dans la temporalité scientifique, pour le caractère « sans bavures » de résultats qui devaient être considérés comme définitifs sans sourciller aux premières invraisemblances que représentaient entre autres, le nombre immense de données recueillies en quelques semaines, un taux de mortalité croissant au prorata du nombre de médicaments prescrits. N'était-il pas évident même s'il s'était agi de données fiables⁵ qu'il s'agissait de formes graves, tardivement diagnostiquées non au stade d'invasion virale celui-là même où l'*hydroxychloroquine* était préconisée mais au stade de la déflagration immunitaire, celui où d'autres traitements visant l'immunité sont plutôt préconisés ? Qu'importe les arguments qui ont fait depuis

¹ Défendue par Félix-Archimède Pouchet, bien oublié aujourd'hui !

² Pasteur en raison du succès obtenu auprès de l'enfant Joseph Meister, mordu par un chien enragé, entreprit de vacciner un berger (Jean-Baptiste Jupille) mais communiqua aussitôt alors que Roux pensait que le seul succès obtenu chez l'être humain (Joseph Meister), n'apportait pas un niveau de preuve suffisant. Voir Louis Pasteur, Note, Méthode pour prévenir la rage après morsure ; C. R. T.101 (1885) 765-772 et M Simonet, « Monsieur Roux, un bienfaiteur de l'humanité », *Feuilles de biologie* 345 (2018): 51 - 60.

³ Le Figaro du 27 octobre 1885 applaudit cette découverte. <https://www.lefigaro.fr/histoire/archives/2017/09/27/26010-20170927ARTFIG00284-vaccin-contre-la-rage-le-jour-historique-o-pasteur-a-vaincu-la-maladie.php>

⁴ Mandeep R. Mehra et al., « RETRACTED: Hydroxychloroquine or Chloroquine with or without a Macrolide for Treatment of COVID-19: A Multinational Registry Analysis », *Lancet (London, England)*, 22 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).

⁵ ce qui n'était pas le cas, comme la preuve en fut ensuite apportée.

l'objet de critiques scientifiques étayées⁶ qui ont abouti au destin le plus funeste qui puisse frapper un article scientifique, celui de la rétractation qui abolit en quelque sorte toutes ses conclusions et jusqu'à son existence. On se souviendra aussi de l'obstination certes louable avec laquelle on voulut promouvoir des études contrôlées dites académiques mal adaptées à la situation pandémique quand elles veulent opérer des comparaisons médicamenteuses réparties en plusieurs « bras ». Certes nul ne niera à l'intérêt théorique majeur de ces études comparant un produit à un placebo, voire plusieurs produits à un placebo, randomisés (produits administrés « au hasard »), en « double aveugle (sans que les médecins ou les malades ne sachent si le produit administré est ou n'est pas un placebo). Ainsi peuvent être comparés ensuite statistiquement les résultats obtenus chez les malades traités par tel ou tel produit et le placebo et il faut ainsi que les différences obtenues sur des critères choisis (nombre de décès, nombre de séjours en réanimation etc...) soient statistiquement significatifs. Ces études nécessitent souvent des cohortes nombreuses donc une coopération internationale qui hélas fit place à la compétition même au sein de l'Europe. Leur méthodologie demande d'éviter toute précipitation, les malades recrutés dans chaque groupe doivent être homogènes (âge, comorbidités mais aussi profil clinique de la maladie, critères précis du diagnostic, choix des médicaments qui peuvent être associés au(x) produit(s) étudiés). Les résultats de ces études dont il n'y a rien à redire sur le plan théorique, viendront sans doute un jour mais ne furent pas au rendez-vous. Encore ne faudrait-il pas croire que ces études fassent ensuite l'objet d'appréciations unanimes et pérennes ! On l'a vu en France quand la ministre de la Santé, après avis de la Haute Autorité de Santé, a décidé de dérembourser les médicaments anti-Alzheimer accusés d'une trop faible efficacité pour des effets secondaires trop marqués alors même que ces médicaments avaient fait l'objet d'études contrôlées et en dépit du désaccord exprimé à l'égard de cette décision ministérielle par cinq sociétés savantes françaises et par France Alzheimer.

Sur un plan éthique, ces études contre placebo ne peuvent être mises en œuvre que si les médecins impliqués ont la conviction qu'il n'y a pas de médicament actif et qu'on ne fait pas courir de risques aux malades. On comprend qu'il est inimaginable que l'on expérimente un anticancéreux ou un anticoagulant contre placebo : les risques encourus par les malades seraient inacceptables dès lors que l'on dispose de médicaments actifs⁷. Les médecins persuadés que l'*hydroxychloroquine* n'a pas démontré son efficacité se sentent en conscience en droit de proposer des études contre placebo. Mais des médecins qui pensent que l'*hydroxychloroquine* est probablement active, peuvent en conscience considérer qu'ils n'ont pas le droit de laisser des malades sous placebo. Il s'agit de deux opinions, également respectables qui privilégient pour la première la recherche au risque de laisser des malades sans thérapeutique active, tandis que la seconde privilégie les soins au risque de donner un médicament inefficace et peut-être pourvu d'effets secondaires. On constate ici l'antique opposition entre la *doxa* (ou opinion) et le *logos* (ou fait démontré) et il faut prendre conscience que la médecine et la science moderne ne peuvent se départir de ces oscillations mouvantes entre les opinions et les faits démontrés. Mais encore, même si une équipe opte pour un essai contre placebo, encore faut-il que le malade donne son consentement. Or les malades peuvent aussi avoir une opinion. Voilà le paramètre qu'une médecine du grand nombre a oublié et que nombre de médecins de terrain ont constaté : les malades, au cours de cette pandémie, non seulement en France mais dans le monde et bien sûr dans les pays industrialisés ne souhaitent pas, pour beaucoup d'entre eux, risquer de prendre un placebo dès lors qu'un « vieux médicament » leur offrait une espérance d'échapper aux complications de la maladie. D'ailleurs le 29 avril le *Hasting*

⁶ Et notamment cette lettre ouverte de scientifiques du monde entier : Open letter to MR Mehra, SS Desai, F Ruschitzka, and AN Patel, authors of "Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis". *Lancet*. 2020 May 22;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. PMID: 32450107 and to Richard Horton (editor of *The Lancet*).

⁷ Dans ce cas un essai d'un nouveau médicament ne se fait pas contre placebo mais se fait en comparant de manière randomisée et en double aveugle, le produit nouveau au meilleur médicament connu.

Center publiait une réflexion éthique inspirée du débat placebo vs *Hydroxychloroquine* en rappelant le concept dit d'équilibre de *Freemann*⁸ selon lequel la justification morale d'un essai randomisé implique que le chercheur n'ait lui-même aucune préférence pour le bras placebo ou le bras produit et c'est cette indifférence qui lui permet d'accepter sur le plan moral un tirage au sort qui ne nuise pas selon lui à l'intérêt du patient. Mais il faut aussi que le malade soit de la même manière, indifférent pour accepter, non que sa santé soit tirée au sort mais pour accepter le choix du hasard dès lors qu'il se sent non concerné par l'une ou l'autre option. Et c'est son opinion qui doit avoir le dernier mot. Or, pour trouver des malades « indifférents », disposés à prendre au hasard placebo ou *hydroxychloroquine*, trop peu nombreux, il fallait disposer de grosses cohortes alors même que la pandémie décroissait régulièrement⁹. En outre la division des pays européens, incapables de se rassembler sur des protocoles de recherche communs n'ont pas permis de disposer en période pandémique des arguments propres à recruter assez de malades pour passer des opinions aux preuves.

Or précisément dans le choix qui a été fait par la République d'attendre obstinément des preuves et, pour ce faire, d'encadrer lourdement les prescriptions des médecins, c'est bien le droit du malade à avoir une opinion et le droit du médecin à assumer les traitements qu'il pense devoir délivrer en son âme et conscience qui ont été sacrifiés au nom de l'absence de preuves scientifiques statistiquement étayées. Jusqu'où peut et doit aller cet autre visage du biopouvoir qui tranche ou prône l'attentisme en pleine angoisse pandémique et qui met à l'index des médicaments non pas par ce que leur inefficacité a été démontrée mais par ce que leur efficacité ne l'a pas encore été¹⁰ ? Le médecin doit bien sûr informer mais il doit aussi pouvoir écouter les angoisses, les opinions du malade qui a recours à lui ; il doit pouvoir les confronter à ses angoisses, à ses opinions, en tenant compte des débats scientifiques et même des propositions gouvernementales pour décider, avec la personne malade, ce qu'il y a lieu de faire sur le plan thérapeutique. Ne peut-on lui faire confiance pour peser les bénéfices et les risques alors même qu'en l'absence de consensus médical et scientifique, il faudrait qu'il se soumette à des doctrines qui lui sont dictées sans avoir le droit de faire valoir sa propre opinion et celle de ses malades ? La médecine fondée sur les preuves, tant qu'elle est en attente de preuves, peut-elle se substituer à la conscience du médecin ; peut-elle au nom de la science et de ses incertitudes, faire des intrusions autoritaires au cœur-même de la relation de soins ? La médecine fondée sur les preuves et en attente de preuves doit-elle se déployer au détriment d'une médecine de la personne ? La médecine de la *preuve en attente de preuve* peut-elle imposer verticalement des normes sans composer avec la médecine du « *vécu* » ?

⁸ Robert M. Veatch. Clinical Trials vs. Right to Try: Ethical Use of Chloroquine for Covid-19; Clinical Trials and Human Subjects Research, Covid-19, Hastings Bioethics Forum; 29 avril 2020; <https://www.thehastingscenter.org/clinical-trials-vs-right-to-try-ethical-use-of-chloroquine-for-covid-19/>

⁹ Il faudra suivre d'ailleurs le déroulement de l'essai annoncé le 14 mai par les NIH (*National Institutes of Health*), institutions gouvernementales américaines dévolues à la recherche biomédicales. Cet essai contre placebo de l'association hydroxychloroquine-azithromycine, souhaite étudier l'efficacité de ce traitement en l'évaluant par deux paramètres : l'hospitalisation et le décès. Il vise à enrôler 2000 malades recrutés sur 30 sites américains. Davey Smith. NIH Begins Clinical Trial of Hydroxychloroquine and Azithromycin to Treat COVID-19; UC San Diego Health; <https://health.ucsd.edu/news/releases/Pages/2020-05-15-nih-begins-clinical-trial-of-hydroxychloroquine-azithromycin-to-treat-covid-19.aspx>

¹⁰ Le Haut Comité de la Santé publique a publié un rapport très étayé sur l'utilisation des antibiotiques dans l'infection par le Covid-19. S'agissant de l'azithromycine (souvent associée à l'hydroxychloroquine), il a conclu avec sagesse : « *Au total, les propriétés immunomodulatrices de l'azithromycine ont été objectivées dans des essais contrôlés concernant des pathologies chroniques pulmonaires (BPCO, bronchectasies). Toutefois, ces bénéfices potentiels sont contrebalancés par le risque d'émergence de résistance bactérienne et la question de la tolérance à long terme dans ce contexte. Dans le contexte d'infection virale, les essais chez l'homme, ne permettent pas d'affirmer un effet anti-viral propre et/ou une activité immuno-modulatrice de l'azithromycine. Il n'existe pas d'étude avec un niveau de preuve suffisant permettant de conclure à l'effet anti-viral de l'azithromycine* ». A partir de ces constats qui n'affirment ni n'infirment, doit-on considérer qu'il faille s'abstenir ou faut-il laisser chaque médecin, chaque équipe choisir en fonction de leurs opinions construites en conscience sur leur propre expérience et en accord avec leurs malades ?