

Comité National d'Éthique Médicale
XXIVème CONFERENCE ANNUELLE

Dilemmes éthiques face à la pandémie COVID-19
Retour sur expérience

Éthique de la Recherche médicale pendant la crise sanitaire COVID-19

Pr SAMIR BOUBAKER

COMITÉ D'ÉTHIQUE BIOMÉDICALE – INSTITUT PASTEUR DE TUNIS

Éthique de la Recherche médicale et COVID-19

- Pandémie COVID-19: contexte d'urgence sanitaire particulièrement complexe
- Situation d'incertitude en l'absence de consensus thérapeutique ou de vaccin
- **Recherche biomédicale:** incontournable
- Contexte:
 - Attente de solutions de la part des populations,
 - Réalisée dans un contexte d'urgence, sous « haute pression » et sous « les projecteurs »,
 - Exposée à des contraintes multiples
 - Risque d'atteinte aux fondamentaux éthiques et à l'intégrité scientifique

Recherche biomédicale et COVID-19 : une course effrénée

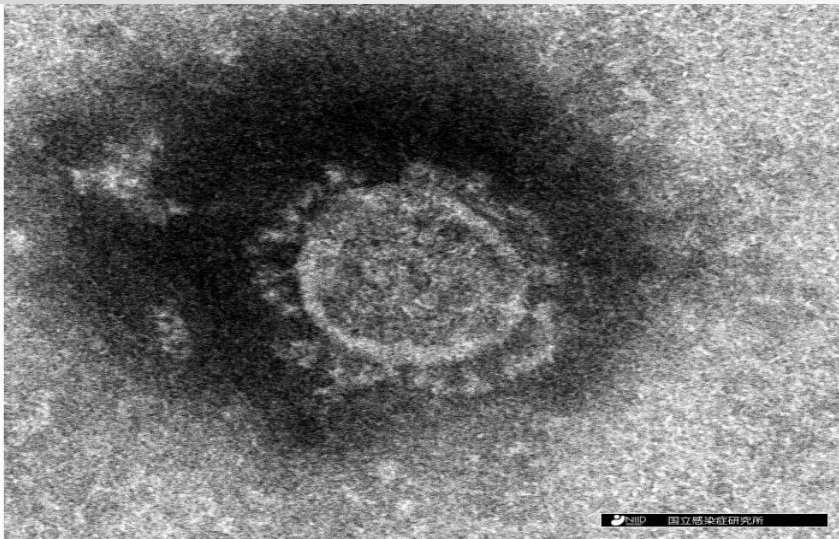
- Flambée planétaire d'essais cliniques et de recherches de divers types
- En Afrique: fonds de recherche d'interventions rapides sur les systèmes de santé
- En Tunisie: fonds nationaux

Essais cliniques: DPM 15 dossiers déposés (14 essais clinique et 1 MEURI)

CPP-Nord 5/8 dossiers approuvés

Projets de Recherche Fédérateurs: MESRST

développement d'outils de diagnostic (tests RT-PCR et sérologiques), de modèles mathématiques de l'évolution de l'épidémie, suivi épidémiologique, séquençage complet des souches virales, facteurs génétiques de prédisposition



Coronavirus en microscope électronique. Institut national de recherche des maladies infectieuses - Japon

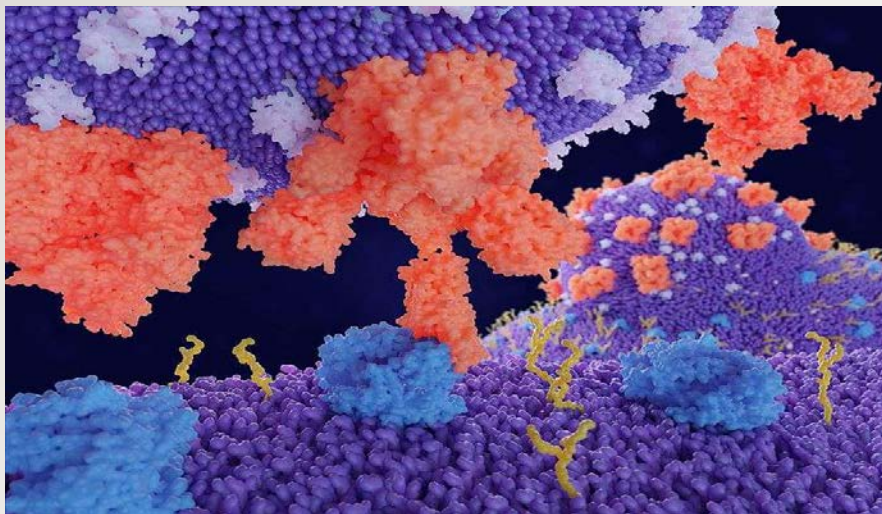
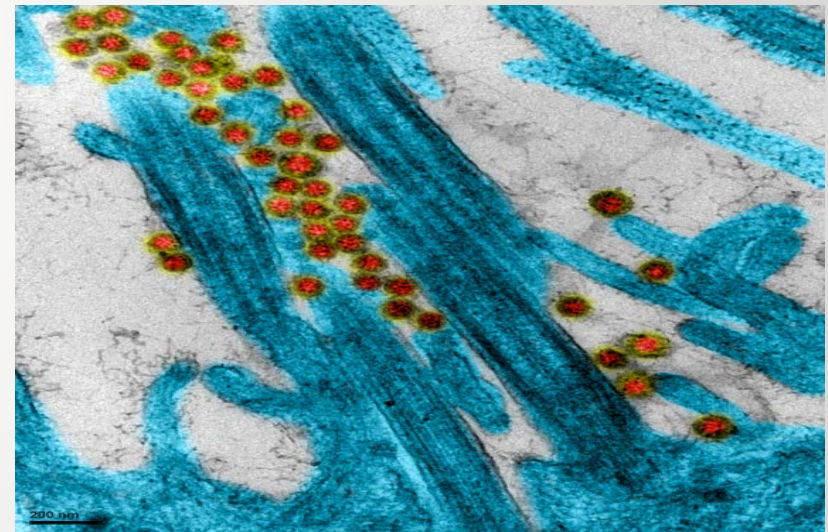
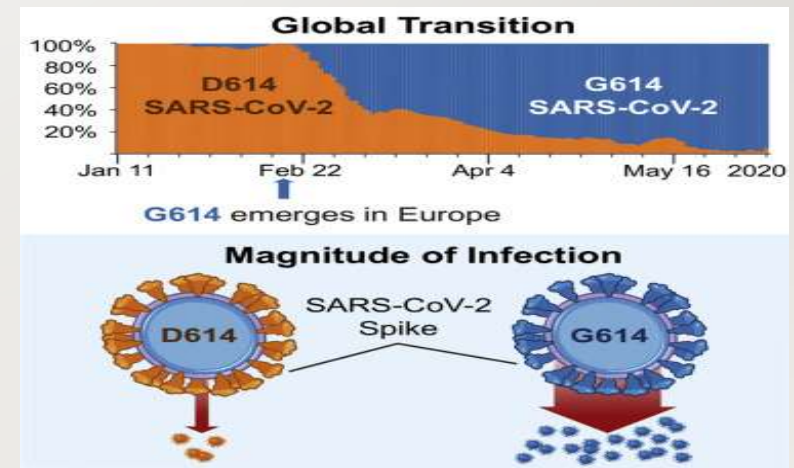


Illustration en 3D, la protéine S (en rouge) du virus reconnaît le récepteur ACE 2 (en bleu) de la cellule. © Juan Gaertner, Shutterstock



Particules virales accrochés aux cils vibratiles. Labo VirPath Centre international de recherche en infectiologie, plateforme CIQLE. Inserm, CNRS Université Cl. Bernard Lyon1 et startup Signia Therapeutics



La transition entre le variant D614 et G614 du coronavirus le variant G614 est plus infectieux *in vitro*. B. Korber et al. Cell 2020

Recherche biomédicale et COVID-19 : sous haute surveillance

- la recherche se devait d'avancer rapidement et de communiquer les résultats sans délai.
- Résultats de la recherche: médiatisés à outrance et scrutés par le large public
- Les règles contraignantes des bonnes pratiques de la recherche en santé et des essais cliniques pouvaient apparaître inadaptées à l'opinion publique
- **L'éthique et la rigueur scientifique peuvent-elles s'accommoder des situations d'urgence?**

Éthique de la recherche biomédicale en période de crise sanitaire

- « *même en situation d'urgence, les pratiques de la recherche impliquant l'être humain doivent respecter le cadre éthique et déontologique, notamment à l'égard des patients qui sont inclus dans les protocoles de recherche clinique.* » Comité Consultatif National d'Éthique – France, mars 2020
- Vulnérabilité des personnes et des communautés accentuée
- *Equipoise clinique* +++
- Principes fondamentaux de l'éthique de la recherche en opposition: ex. bienfaisance Vs autonomie. Des arbitrages sont nécessaires.
- Dérogations à certaines procédures et adaptation de certaines règles, si justification
- Procédures accélérées, mieux adaptées à la situation d'urgence
- Recommandations et guides pour les chercheurs et les comités d'éthique de la recherche (CER)

Lignes directrices pour la gestion des questions éthiques lors des flambées de maladies infectieuses

- OMS: suite aux grandes crises sanitaires précédentes, dont la maladie à Virus Ebola
- Systèmes et procédures de prise de décision conformes à l'éthique en cas d'épidémies
- Principes éthiques intangibles:
 - Justice,*
 - Réciprocité,*
 - Bienfaisance,*
 - Utilité,*
 - Respect des personnes,*
 - Liberté,*
 - Solidarité.*



OMS 2018

Lignes directrices

Dispositions spécifiques

- En l'absence de tout traitement efficace validé, « Utilisation surveillée d'interventions non homologuées et expérimentales en situation d'urgence » (MEURI)
- Consentement ++
- **En Tunisie:**
Protocole MEURI d'utilisation de la Chloroquine et de l'Hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine chez les patients COVID-19 (Autorisation après avis favorable du CPP-Nord)

Lignes directrices

Autres recommandations (données, échantillons)

- Echange rapide de données et le stockage à long terme des échantillons biologiques collectés pendant les flambées de maladies infectieuses.
- L'échange joue un rôle crucial en contribuant à:
Mieux cerner les facteurs étiologiques et la propagation de la maladie,
Evaluer les schémas thérapeutiques et préventifs
Orienter le déploiement des ressources
- Mise en œuvre dans des conditions éthiques appropriées
- Information appropriée des personnes et consentement
- préservation de la confidentialité des données,
- Respect des règles d'échanges et d'accords de transfert de matériel biologique au niveau international

Recherche biomédicale sur COVID-19

Enjeux éthiques - 1

- 2020: plus de 73000 occurrences avec le mot-clé COVID-19 dans PubMed
- Publications scientifiques en libre accès.

MAIS

- Nombreux essais cliniques redondants, non coordonnés
- Défauts méthodologiques: groupes d'étude de petite taille, schémas thérapeutiques variés, malades hétérogènes
- Résultats non concluants, données non fiables

Recherche biomédicale sur COVID-19

Enjeux éthiques - 2

- Médiatisation à outrance des résultats de la recherche
- Choix des participants aux essais conditionné par les effets médiatiques, biais de sélection
- participants exposés à des risques de préjudices

Autonomie et Consentement éclairé

Bienfaisance



Recherche biomédicale sur COVID-19

Intégrité scientifique

- Communication des résultats d'un grand nombre d'essais cliniques: résultats partiels, non validés par les pairs, revue accélérée
- Pléthore d'informations contradictoires et souvent infondées
- Retard de la mise à disposition de données fiables
- Crédibilité de la recherche entachée
- Confiance de la société dans les essais ébranlée
- Conflits d'intérêts ?

« les bénéfices de la recherche pour la société sont totalement dépendants de l'intégrité en recherche » Déclaration de Singapour

Projet « Solidarity »

- Essai contrôlé randomisé coordonné par l'OMS
- Plus de 30 pays; près de 500 sites d'investigation,
- Evaluation en seulement six mois, des effets de plusieurs traitements sur la mortalité globale, le début de la ventilation et la durée du séjour à l'hôpital parmi les patients hospitalisés.
- Résultats préliminaires en octobre 2020:
indication que les schémas thérapeutiques de plusieurs produits largement médiatisés et soutenus par diverses autorités publiques semblent avoir « peu ou pas d'effet sur la mortalité et l'évolution de la maladie ».

Recommandations éthiques au cours de la pandémie COVID-19

- Intégrer la recherche aux efforts de riposte aux flambées épidémiques sans entraver les actions de santé publique ou les prestations de soins
- la recherche doit fournir rapidement le plus de connaissances nouvelles mais elle doit se faire dans le respect des principes éthiques
- Toutes les parties prenantes de la recherche sont tenues de respecter les principes éthiques
- Solidarité internationale

« tous les membres de la communauté internationale doivent agir de façon solidaire, car tous les pays ont la même vulnérabilité face à la menace de maladies infectieuses »

Lignes directrices pour la gestion des questions éthiques lors des flambées de maladies infectieuses OMS 2018

Procédures d'évaluation éthique de la recherche

- Evaluation indépendante adaptée aux législations des pays
- Méthodologie de recherche appropriée
- Partage rapide des données
- Accès équitable aux bénéfices de la recherche
- Evaluation selon des procédures accélérées
- Lever les obstacles au consentement éclairé dans un contexte de surcharge de travail et de sollicitation continue

C.E.R.:

- Assurer la continuité des activités des CER
- Donner la priorité pour les essais relatifs à la prise en charge des patients infectés par SARS-CoV-2
- Nouveaux projets de recherche ne portant pas sur COVID-19 : seulement si indispensables et justifiés, ressources++
- Utiliser des mécanismes simplifiés pour le traitement des amendements et des notifications aux protocoles

Responsabilités des chercheurs

- Défis majeurs en situation de crise sanitaire, caractérisée par la surcharge d'activité des sites d'investigation clinique et la réduction de la disponibilité des personnels et par une diminution de la mobilité des participants (confinement)
- Veiller à la sécurité des participants à la recherche +++
- Evaluer l'interruption ou la poursuite des inclusions au regard de la sécurité des personnes et des risques
- Evaluer au départ, les risques liés aux changements envisagés
- Préserver l'intégrité des données collectées
- Modifications des protocoles des essais: suspension, changement du lieu de l'investigation, calendrier des visites des patients, traitements expérimentaux, monitoring et vigilance
- Information des CER si les adaptations sont liées à l'élimination d'un risque immédiat
- Approbation préalable des CER pour toutes les autres modifications

Recommandations aux chercheurs

Recherches sur des maladies autres que COVID-19

- Décision de poursuivre une recherche : dépend de l'état de santé des participants, les bénéfices du traitement, les risques associés à l'interruption du protocole, la disponibilité d'alternatives thérapeutiques, la mise en œuvre d'un suivi à distance et la possibilité de redistribuer les ressources dans d'autres lieux.
- Suspension des activités de recherche non essentielles impliquant un contact direct avec les patients
- Suspension du recrutement de nouveaux participants hormis les situations d'absence totale d'alternative thérapeutique

Essais cliniques de vaccins COVID-19

- En raison de l'urgence : recherches pour développer et produire des vaccins anti-SARS-CoV-2, en un temps record
- Au moins 87 vaccins en cours d'essais précliniques et 60 vaccins en phases cliniques
- Combinaison des phases I et II ou des phases II et III.
- Suspension de certains essais en raison d'évènements indésirables graves

Essais cliniques de vaccins

Résultats préliminaires

- Novembre 2020
annonce par des compagnies pharmaceutiques des premiers résultats de la phase III d'études cliniques de vaccins anti-SARS-CoV-2 (vaccins à ARNm, à adénovirus...) : efficacité supérieure à 90 %
- Soumission à la FDA pour autorisation d'utilisation en urgence

Essais cliniques de vaccins COVID-19

Enjeux éthiques -1

Responsabilité éthique liée à l'annonce au regard de la *bienfaisance / non-malfaisance*

- Confirmation de l'innocuité du vaccin nécessite un suivi plus long pour détecter d'éventuels effets secondaires rares: exige la poursuite des essais en phase III

- Dilemme éthique :

Responsabilité éthique d'informer des résultats les volontaires du groupe placebo

Demande de vaccination de participants du groupe .

Amoindrissement de l'effectif du groupe témoin

Modification du protocole initial de l'essai

Identification d'autres méthodes agréées par la FDA ou d'autres agences

Essais cliniques de vaccins COVID-19

Enjeux éthiques -2

Enjeu : principe de *justice*

- Accès aux vaccins qui seront mis sur le marché pour les populations de la majorité des pays à revenu faible et intermédiaire (LMICs)
- Décideurs confrontés au problème de la priorisation de l'accès au vaccin
- Coût élevé du produit et problème logistique conditions de conservation et d'acheminement des vaccins vers les populations.

Essais cliniques de vaccins COVID-19

Enjeux éthiques -3

- Initiative COVAX pilotée par l'OMS, la coalition CEPI, GAVI et l'Alliance du vaccin
- Démarche de *solidarité internationale*
- Objectif: assurer aux pays l'accès équitable à moindre coût, aux nouveaux vaccins COVID-19 après AMM, indépendamment de leur classement économique
- vaccins les mieux adaptés aux systèmes de santé précaires des LMICs (facilité de conservation et d'administration , balance d'efficacité satisfaisante)
- Participation de 92 pays; adhésion de seulement 3 compagnies.

Conclusion

- Même en situation d'urgence, la recherche ne saurait se passer du respect des valeurs et des principes éthiques.
- Les notions de santé globale et de recherche responsable prennent tout leur sens dans le contexte de flambée épidémique, impliquant toutes les parties prenantes.
- La responsabilité des sociétés et des communautés est essentielle et incontournable.
- La confiance de l'opinion publique doit être préservée et renforcée par les chercheurs.
- Respect des bonnes pratiques, des principes de l'éthique applicables lors des flambées, de l'intégrité scientifique et des règles d'une communication rigoureuse, pertinente et prudente en toutes circonstances, d'autant que l'humanité aura à affronter sans doute, de nouvelles crises sanitaires de grande ampleur avec leurs lots d'incertitudes.

Merci de votre attention

