

point de vue

Ebola et favipiravir: quand le politique préempte la communication scientifique

«Quel dommage: il y avait une lumière et voici que tout part en vrille». C'est la confiance de l'un des jeunes chercheurs français en pointe dans la lutte contre les fièvres Ebola et de Lassa. Une confiance faite à la lumière de la toute récente publication des résultats de l'étude «favipiravir» lors de la Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) qui vient de se tenir à Seattle.¹

On a appris à Seattle que l'antiviral japonais favipiravir (commercialisé comme antigrippal sous le nom d'Avigan par la firme japonaise Toyoma Chemical) ne fait pas de miracle contre l'infection par le virus de la fièvre Ebola. Soit, en résumé, une absence d'efficacité (voire une aggravation) chez les personnes qui arrivent aux centres de soins avec un niveau très élevé de répllication virale et qui ont déjà des atteintes viscérales graves. Et, par ailleurs, des signes d'une possible efficacité chez les personnes qui arrivent dans les centres de soins avec un niveau moyen de répllication virale et qui n'ont pas encore développé de lésions viscérales sévères.

En pratique, cet essai a été mené dans quatre centres de traitement Ebola à Guekedou, Nzérékoré, Macenta et Conakry. Dans ces centres, les adultes et les enfants de plus d'un an présentant un test PCR Ebola positif et acceptant de participer (pour les mineurs: consentement parental), recevaient un traitement par favipiravir pendant dix jours, et ce en plus des soins de base. (Le favipiravir se présente sous la forme de comprimés de 200 mg qui peuvent être dissous dans une boisson).

L'essai (dénommé «JIKI») était suivi par un comité indépendant de surveillance. Ce dernier s'est réuni à quatre reprises entre le 11 décembre 2014 et le 26 janvier 2015. «Lors de cette dernière réunion, le comité a autorisé les investigateurs à publier les données intermédiaires, jugeant qu'elles contenaient des messages à partager rapidement avec la communauté internationale» précise les responsables de l'Institut national français de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Ces messages à partager, obtenus chez les quatre-vingt premiers participants (69 adolescents ou adultes, et 11 enfants) sont les suivants:

– 42% des participants sont arrivés dans les

centres de soins avec un test PCR très positif («cycle threshold», CT, <20) reflétant une charge virale très élevée.² Parmi ces patients, 81% avaient une insuffisance rénale réfractaire et 93% sont décédés. Dans les trois mois précédant la mise en place de l'essai, la mortalité parmi les personnes se présentant avec les mêmes caractéristiques était de 85%.

– 58% des participants sont arrivés dans les centres de soins avec un «cycle threshold»,

... Un emballement qui a conduit à ne pas respecter les règles de la communication scientifique et médicale ...

CT, >20. Parmi ces patients, 42% avaient une insuffisance rénale mais seuls 15% sont décédés. Dans les trois mois précédant la mise en place de l'essai, la mortalité parmi les personnes se présentant avec une CT >20 était de 30%.

On pouvait ne voir là que le tâtonnement habituel de la quête thérapeutique, ici compliquée d'une action spécifique contre un virus qui a résisté depuis près de quarante ans à toutes les médications spécifiques. Un succès partiel en somme. Ou, comme le précisent les promoteurs, «une catégorisation en deux groupes qui permet de mieux comprendre la maladie à virus Ebola, de recadrer la place des monothérapies antivirales dans l'arsenal thérapeutique contre la maladie». On pourrait aussi, pour l'heure, se limiter à cette autre conclusion: «La comparaison entre l'essai et les données précédant l'essai montre qu'il est très peu probable qu'on puisse prouver ultérieurement que la mo-

nothérapie par favipiravir réduise la mortalité dans cette population en stade avancé. La comparaison entre l'essai et les données précédant l'essai laisse donc espérer que la monothérapie par favipiravir puisse réduire la mortalité dans la population au stade moins avancé.» Et souhaiter que ces données préliminaires encouragent à poursuivre l'essai «en s'attachant à donner le traitement par favipiravir le plus tôt possible après le début des symptômes, de façon à traiter des malades chez lesquels la multiplication virale est contrôlable et qui n'ont pas encore développé de lésions viscérales trop sévères (notamment rénales)».

On pourrait en rester là. Ce serait compter sans l'emballement politico-médiatique français de ces dernières semaines. Un emballement qui a conduit à ne pas respecter les règles de la communication scientifique et médicale – un emballement dont on commence à

prendre la mesure des conséquences.

Comment, à partir des mêmes chiffres, a-t-on pu en arriver, à un communiqué de presse du Palais de l'Élysée³ daté du 4 février, puis à un autre signé de Marisol Touraine, ministre française des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, et de Geneviève Fioraso, secrétaire d'Etat chargée de l'Enseignement supérieur et de la Recherche? «Bien qu'ils soient préliminaires, ces résultats sont porteurs d'un véritable espoir pour tous les malades qui se battent contre cette maladie, écrivaient les deux ministres. L'essai démontre en effet que l'administration de ce médicament fait diminuer la charge virale chez les patients traités, réduit la mortalité chez ceux qui présentent une faible charge virale et accélère leur guérison.» Pourquoi prendre le risque politique de vanter les espérances d'un essai très préliminaire dont on savait qu'il n'était que d'une portée très limitée? Pas de réponse.



Et maintenant? «La grosse question c'est de savoir si le projet va pouvoir aller au bout, observe sur son blog (docteurjd.com) notre confrère Jean-Daniel Flaysakier (France Télévisions), présent à Seattle. L'organisation des fuites, à l'insu des chercheurs, sur les résultats préliminaires a eu un effet immédiat: la demande par le président guinéen de la mise à disposition du médicament pour tout le monde. Une mise à disposition alors qu'on n'est encore certain de rien et qu'on n'a pas pu mettre encore en place des moyens de surveillance efficaces. S'ajoutent à cela des volontés politiques difficilement compatibles, en l'état actuel, avec une bonne mise en place des outils d'évaluation. Les difficultés politiques locales et l'approche d'élections présidentielles ne sont pas faites pour rassurer un certain nombre de parties prenantes dans cette étude.»

A ce stade, rien ne permet d'aller plus loin dans le décryptage de cette association du politique et du scientifique. On peut seulement imaginer que c'est le second qui a incité le premier à mettre en scène l'affaire avant même qu'elle ne soit validée. Les deux parties avaient intérêt à montrer que, face à Ebola, la France agissait en Guinée. La fin justifie-t-elle les moyens? Que penser du non-respect, par des membres de la communauté scientifique et médicale, des règles élaborées par cette même communauté quant à la publication de ses propres travaux?

«Quel dommage: il y avait une lumière et voici que tout part en vrille» nous confiait donc ce jeune chercheur français. Nous lui demandons qui est le responsable de cette «vrille». Il répond: «La pression énorme qui est autour de ce projet (la fierté de la Nation...) oblige à un optimisme pas toujours très rigoureux.

Jean-Yves Nau
jeanyves.nau@gmail.com

1 Résultats préliminaires de l'essai clinique JIKI visant à tester l'efficacité du favipiravir pour réduire la mortalité chez les personnes infectées par le virus Ebola en Guinée. 24/02/2015. Cet essai, promu par l'Inserm est financé par la Commission européenne dans le cadre du projet européen REACTION de l'Initiative Horizon 2020. Il est aussi soutenu par deux ONG, Médecins sans frontières(MSF) et Alliance for International Medical Action (ALIMA), par deux réseaux de laboratoires, Belgian First Aid and Support Team (B-FAST), ainsi que par European Mobile Laboratory (EMLab), la Croix-Rouge française, et le Service de santé des armées françaises.

2 Pour déterminer la positivité d'une PCR et/ou quantifier un échantillon par PCR en temps réel, on détermine le nombre de cycles à partir duquel le produit PCR est détectable. Le moment d'apparition de ce signal seuil dénommé cycle seuil ou Ct (Cycle threshold) est dépendant de la quantité de matrice initialement présente dans l'échantillon amplifié. (source: www.nlm.pl/PCRtempsreel)

3 Voir ici: www.elysee.fr/communiqués-de-presse/article/entretien-avec-les-professeurs-delfraissy-et-levy

carte blanche

Bien- et maltraitance

Fin janvier dernier, rencontre à Fribourg des Conseils d'éthique des associations romandes d'EMS, sur le thème de la maltraitance et de son contraire la bientraitance, terme d'usage croissant. Substantiels échanges avec des responsables engagés. D'abord, la juriste Céline Tritten Helbling a présenté la situation légale dans notre pays. Ce qui



existe au niveau fédéral est en rapport avec des éléments généraux d'atteinte à la personnalité ou à l'intégrité corporelle, sexuelle, voire au patrimoine, mais il n'y a pas de dispositions spécifiques. Il peut y en avoir au niveau cantonal (la loi vaudoise par exemple fait obligation au professionnel qui observe chez un collègue des actes de «maltraitance ou soins dangereux» de le signaler – renversement complet du principe antérieur qui voulait qu'on ne dise jamais de mal d'un collègue). Au reste, il ne faut pas attendre de la loi qu'elle soit le bon instrument pour régler des paroles ou gestes inadéquats ou critiquables qui sont plus du registre des «bonnes pratiques» que de celui du délit (on voit mal que le fait de frapper avant d'entrer dans une chambre, l'attitude à prendre vis-à-vis d'un résident réticent à prendre sa douche, ou un éventuel tutoiement, trouvent place dans le Code pénal). A cet égard, m'est revenu vivement cet enseignement de ma carrière de médecin officiel qu'il y a passablement de choses que la loi, avec ses «gros sabots»,



Dr Jean Martin
La Ruelle 6
1026 Echandens
Jeanmartin280@gmail.com

ne sait pas faire.

Delphine Roulet-Schwab, professeure à La Source, à Lausanne, a exposé le point de vue du soignant. Citant une définition de l'Agence française de l'évaluation et de la qualité: «La bientraitance est une culture inspirant les actions individuelles et les relations collectives au sein d'un établissement. Elle vise à promouvoir le bien-être de l'usager en gardant à l'esprit le risque de maltraitance. Elle se caractérise par une recherche permanente d'individuation et de personnalisation de la prestation». La bienveillance est la disposition d'une volonté visant le bien de l'autre, la bienfaisance l'inclination à faire du bien. Ce qui est «bien» ne dépend pas seulement du soin mais de la façon dont on communique. Ici ont été soulignés les défis que lance la multiculturalité qui marque nos pays – parmi les résidents, au sein des personnels et entre les uns et les autres.

NB: on peut être bienveillant mais simultanément maltraitant si comportements ou soins sont inadéquats. Se méfier parfois de notre envie de faire bien ou mieux, de l'activisme qui crée une situation de «mouche du coche». Est déterminant le consentement du patient, obtenu en prenant le temps de donner des explications et de solliciter son avis; particulièrement s'agissant de personnes âgées, pour qui les habitudes sont valorisées et qui ne devraient pas être bousculées sans bonne raison. «Tender loving care», oui mais sans imposer ses bonnes intentions. Eviter la surprotection, a-t-il été dit, considérer que des risques font partie de la vie, à quelque âge que ce soit.

Une sensibilisation à cet égard va dans le sens de «Less is more»; réflexion très actuelle où le principe millénaire «D'abord ne pas nuire» retrouve toute sa signification (une nouvelle jeunesse?).

On a parlé de prévention, suggérant qu'il faut se garder de mettre l'accent sur la poursuite à tout prix de sanctions, au reste souvent bien ingrate (au vu de la difficulté d'apporter des preuves objectives ainsi que d'une juridicisation galopante) – et qui brouille des messages qu'on veut pédagogiques. Il a été dit que, le cas échéant, le geste maltraitant ne doit pas être vu d'abord comme relatif à la personne, mais bien à *un acte dans une situation donnée* – et l'amélioration doit être cherchée en analysant d'abord l'acte et ses circonstances. En général, développer et implanter une culture de l'erreur, ainsi que cela est promu en milieu hospitalier aigü.¹

1 A propos d'une expérience au cabinet médical: voir la Carte blanche de F. Pilet «Oser la bienveillance». Rev Med Suisse 2014;10:1219.