



Prescrire de l'hydroxychloroquine :

Quid de l'autonomie des patients ?

Le professeur Didier Raoult, microbiologiste marseillais, reconnu dans le monde entier pour ses nombreux travaux, propose de traiter le covid-19 par l'association hydroxychloroquine/azithromax. La communauté scientifique médicale française lui a décerné, pour l'ensemble de ses travaux, le Grand Prix de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) en 2010. Toutefois, elle a retiré son agrément à l'IHU (Institut Hospitalo-Universitaire) qu'il dirige, l'an dernier, pour « manque de rigueur ». De nombreux experts médicaux (épidémiologistes, infectiologues, virologues) lui reprochent de ne pas avoir apporté la preuve de l'efficacité de ce traitement. Ils attendent le résultat d'une expérimentation multicentrique, randomisée, portant sur plus de 1 000 patients, en double insu contre placebo (ni le médecin ni le patient ne savent si c'est le candidat médicament ou le placebo qui est prescrit). La méthodologie employée est considérée comme le « gold standard », à savoir de qualité irréprochable : les résultats attendus seront totalement fiables. Il ne serait pas éthique de prescrire de l'hydroxychloroquine tant que les résultats de cette étude ne sont pas connus.

Les médias et l'opinion publique sont pris à témoin. Le professeur Raoult est présenté par les uns comme un chercheur isolé, prétendument génial, irresponsable, proposant l'utilisation, sans preuve, d'un médicament dangereux. D'autres le reconnaissent comme un chercheur louangé dans le monde entier, entouré d'une équipe d'experts (microbiologistes, virologues,

infectiologues, épidémiologistes...) soucieux de prendre en charge efficacement les malades porteurs du covid-19, le plus tôt possible afin d'éviter des complications respiratoires parfois mortelles.

L'opinion des responsables politiques est aussi partagée. Compte tenu des prescriptions hors la loi (du professeur Raoult comme de certains urgentistes et infectiologues à l'hôpital) ainsi que des prescriptions « sauvages en ville », le gouvernement a pris le décret n°2020-314 le 25 mars 2020. Ce décret, vient compléter le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. Il comporte des dispositions relatives à la mise à disposition de l'hydrochloroquine et de l'association lopinavir/ritonavir. Il précise à l'article 12-2, premier alinéa, que ces médicaments « peuvent être prescrits, dispensés et administrés sous la responsabilité d'un médecin aux patients atteints par le covid-19, dans les établissements de santé qui les prennent en charge, ainsi que (...), sur autorisation du prescripteur initial, à domicile ». Au cinquième alinéa, il est par ailleurs précisé que l'hydroxychloroquine est désormais un médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en : « rhumatologie, médecine interne, dermatologie, néphrologie, neurologie ou pédiatrie » ou dans le cadre d'un renouvellement de prescription antérieure émanant de tout médecin. Le 27 mars 2020, le gouvernement restreint la prescription hospitalière aux cas graves. Il est donc interdit aux médecins libéraux, de prescrire en ville, de l'hydroxychloroquine aux patients atteints de covid-19.

La communauté médicale, confrontée sur le terrain, en ville comme à l'hôpital, à l'absence de traitement efficace, est très indécise. Si certains ont pris le parti d'adopter les propositions de traitement du professeur Raoult, d'autres plus proches de la « *doxa* » universitaire dominante, attendent les preuves avant de prescrire. Certains médecins généralistes regrettent de ne pas pouvoir prescrire l'hydroxychloroquine aux patients maintenus à domicile et porteurs des symptômes cliniques du covid-19 pour prévenir (selon le professeur Raoult) les complications pulmonaires possibles à tout âge.

Les prescriptions autorisées par la loi, aux patients en établissement de santé, comme en ville, nécessitent cependant de la part des médecins prescripteurs le respect de quatre principes éthiques communément utilisés en éthique

clinique : les principes de non-nuisance, de bienfaisance, d'autonomie et de justice. Précisons qu'aucun principe ne prévaut sur un autre et que l'ordre de présentation a été choisi uniquement pour faciliter l'argumentation. Précisons également que ces principes peuvent être en contradiction les uns avec les autres et qu'un même principe peut être en contradiction avec lui-même selon le point de vue du malade, du médecin ou de la santé publique.

Le premier **principe** que nous évoquerons est celui **de non nuisance** (ou non malfaisance) illustré par la formule hippocratique classique « *primum non nocere* ». Il s'agit d'abord, dans toute activité médicale, de ne pas nuire au malade au prétexte de le soigner. La bonne intention ne suffit pas, elle doit être en médecine, intention de bon résultat. Les risques, en particulier cardiaques liés à l'utilisation de l'hydroxychloroquine sont invoqués par les détracteurs du professeur Raoult. Mais qu'en est-il réellement de ces risques ? Dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP), publiés dans le Vidal, les effets indésirables de chaque médicament sont présentés selon leurs fréquences ; de très fréquents ($> 1/10$) à très rares ($< 1/10\ 000$) et il est précisé que lorsqu'ils ne peuvent être estimés sur la base des données disponibles, ils sont considérés comme de « fréquence indéfinie ». Si cette fréquence indéfinie était très élevée, il y a fort à parier qu'elle ne serait pas restée indéfinie et que c'est parce que ces effets indésirables sont particulièrement rares qu'elles sont classées comme « indéfinies ». Par prudence, vertu aristotélicienne bien connue en médecine, un minimum d'examens cardiologiques et biologiques garantissant l'absence de troubles de conduction, de risque de cardiomyopathie, d'aplasie médullaire et d'hépatite fulminante, devraient donc permettre de respecter le principe de non nuisance. Sans évidemment garantir l'absence absolue de risque, comme pour tout traitement. Il est curieux de voir invoqués, par les mêmes experts, ces risques dont la fréquence ne repose sur aucune base de données disponibles alors que ces mêmes données sont exigées pour apporter la preuve de l'efficacité de l'hydroxychloroquine. Y aurait-il une rigueur scientifique à géométrie variable ?

Le deuxième principe est le **principe de bienfaisance** (ou de bienfaisance). Nous préférons utiliser le terme de bienfaisance puisqu'en médecine les notions de bénéfice et de risque se substituent aux notions de bien et de mal.

La référence en éthique normative est celle de l'éthique conséquentialiste (utilitariste) en opposition à l'éthique de conviction (déontologique). Il ne s'agit donc pas d'avoir simplement la conviction de l'efficacité (ça marche !), encore faut-il en apporter la preuve. Les experts invoquant la rationalité médicale en appellent donc au « Gold Standard » de l'expérimentation du médicament : l'expérimentation multicentrique, en double insu, contre placebo sur une population randomisée suffisamment nombreuse (au moins supérieure à 1 000 malades). Cette expérimentation appelée « Discovery » est en cours. Pourrions-nous en tirer des conclusions rapidement applicables à la médecine praticienne ? Rien n'est moins sûr, un biais d'expérimentation est déjà invoqué par les tenants de l'efficacité de l'hydroxychloroquine : la population observée serait celle de malades en fin de vie (pour lesquels la prescription est compassionnelle) à un moment où il n'y a plus de charge virale, donc plus d'efficacité du médicament. Les études du professeur Raoult étant sujettes à controverse et les études chinoises n'emportant pas la conviction, afin de « clore les débats », le CHU d'Angers et 33 établissements de santé ont annoncé, le mardi 31 mars, le lancement d'une vaste étude "aux standards scientifiques et méthodologiques les plus élevés". Cette expérimentation portera sur 1 300 sujets Covid-19 positif de plus de 75 ans et « sera réalisée dans des conditions qui ne laisseront pas de place au doute dans l'analyse des résultats ».

En attendant les résultats de ces études et en l'absence de consensus, il est possible de conclure, provisoirement, que le rapport bénéfices/risques du médicament n'est pas établi. Les risques, après plus de 30 ans d'utilisation en sont connus, sauf pour les risques les plus graves qui n'ont pas fait l'objet d'études fiables, mais dont la rareté paraît évidente. Les bénéfices attendus sont à démontrer.

Le troisième principe, le **principe d'autonomie** s'est imposé progressivement en France en opposition au paternalisme médical. La capacité du malade à décider pour lui-même est désormais reconnue et le recueil du consentement libre et éclairé la règle déontologique (article 36 du Code de déontologie médicale-CDM-). Le principe d'autonomie modifie la compréhension par le médecin des principes de bienfaisance et de non nuisance. Les bénéfices et les risques d'un traitement sont appréciés par le patient compte tenu de son système de valeurs. Le médecin est appelé à informer le malade de ces bénéfices et risques éventuels, à le conseiller à sa demande, mais nullement à décider pour lui. La mise en cause de l'autonomie du

patient par des décideurs politiques paternalistes est de plus en plus difficile à accepter. De nombreux patients revendiquent la possibilité de décider des risques qu'ils sont prêts à courir et du bénéfice qu'ils attendent d'un traitement. L'utilisation de l'hydroxychloroquine pour traiter le covid-19 en est l'illustration. Les médecins reconnaissent majoritairement qu'ils sont, sauf clause de conscience, dans l'obligation de faire le bien selon le point de vue du malade et de lui éviter les risques qu'il souhaite éviter. Le malade peut préférer une option qui minimise ses chances de survie, pour des raisons se référant à son système de valeurs, pour des raisons sociales ou économiques. Les professionnels revendiquent également dans leur pratique une autonomie vis-à-vis du politique, de la sécurité sociale et de l'assureur privé.

Pour toutes ces raisons, l'autonomie revendiquée par le malade comme par le médecin peut être en contradiction avec quatrième principe, le **principe de justice**. Celui-ci recouvre deux significations en médecine : la **justice comme équité** et le concept de **justice distributive**. Pour être équitable, un traitement doit être administré de la même façon, quels que soient l'origine ethnique, géographique et sociale, le niveau de revenus et la « valeur sociale » du malade. Ce qui implique que le système de soins corrige les inégalités. Alors qu'il y a, à l'évidence une inégalité des capacités de soins intensifs en fonction des régions, une autre inégalité se fait jour dans l'accès au traitement du covid-19 par l'hydroxychloroquine. La ruralité est désavantagée par rapport aux grandes villes disposant d'un CHU expérimentant le traitement. Les malades sont traités différemment en fonction des convictions des médecins qui les prennent en charge. Et en ville, en fonction de ses relations, il sera toujours possible de se faire délivrer le médicament, hors autorisation de mise sur le marché (AMM), par un médecin spécialiste qui peut le prescrire dans sa spécialité. Les problèmes de **justice distributive** apparaissent en situation de pénurie (nous n'aborderons pas ici la question des choix politiques à l'origine de la situation de pénurie de masques). Notre système de santé se réfère aux théories égalitaristes et utilitaristes. Du point de vue égalitariste, personne ne peut avoir plus ou moins qu'un autre. Mais en situation de pénurie de ressources, on fait appel aux théories utilitaristes et certains choix apparaissent injustes à certaines personnes selon leur catégorie sociale. La question du risque de pénurie d'hydroxychloroquine est posée au 6^e alinéa de l'article 12-2 du Chapitre 7 du décret n°2020-314 du 25 mars 2020 qui en interdit l'exportation. Peut-être pour tenter de justifier la décision de limitation des prescriptions à l'hôpital ?

Peu de place est accordée aux patients dans le débat qui oppose les tenants d'une prescription large de l'hydroxychloroquine y compris par les médecins généralistes (dès le début des symptômes pour diminuer rapidement la charge virale et éviter les complications pulmonaires) à ceux qui veulent attendre la preuve de l'efficacité du médicament et soutiennent la décision du gouvernement de limiter la prescription aux cas graves hospitaliers dans le cadre d'une expérimentation contre placebo.

Il est sans doute illusoire, dans les cas graves, d'espérer recueillir le consentement libre et éclairé du patient qui ne pourra exprimer son autonomie que par ses directives anticipées portées par sa personne de confiance, sa famille ou ses proches. Si, comme c'est le cas le plus souvent, les directives anticipées n'ont pas été rédigées, la famille aura à donner son avis sur le traitement dans le cadre de la procédure collégiale prévue à l'article 37 du CDM.

Ce n'est qu'au début de la maladie que le patient est en capacité de donner son consentement libre et éclairé après avoir été informé par son médecin traitant des bénéfices et des risques du traitement. Le médecin intervient comme informateur, conseil et prescripteur. C'est seulement dans cette situation que le principe d'autonomie décisionnelle du patient est respecté. Il est le véritable acteur de sa santé, en toute responsabilité, partagée avec son médecin traitant qui a la responsabilité du respect des conditions de la prescription. Mais « *in fine* », la décision de prendre ou de ne pas prendre le traitement appartient au malade.

Alors qu'on en appelle sans relâche à la responsabilité du citoyen en matière de comportement et de confinement, pourquoi ne pas en appeler à sa responsabilité en cas de maladie ? Refuser au malade de décider conjointement avec son médecin de l'opportunité de traiter ou de ne pas traiter, même avec un médicament qui n'a pas fait la preuve de son efficacité, c'est faire perdurer le paternalisme médical et politique.

Un nouveau décret modifiant le Code de santé publique et le Code de sécurité sociale devrait permettre une large prescription par les médecins traitants des traitements disponibles n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité. Cette prescription se ferait dans le cadre d'un protocole expérimental comportant plusieurs bras, en fonction du produit utilisé, des associations de produits et des doses prescrites. Les résultats obtenus sur plusieurs milliers de patients ayant choisi

de prendre le traitement seraient comparés à ceux du groupe contrôle, formé des malades l'ayant refusé. Certes, le gold standard de l'expérimentation n'est pas atteint, mais le contexte particulier de l'épidémie de covid-19 nous semble nécessiter l'adoption de méthodes expérimentales à la hauteur des risques, exceptionnels mais potentiellement graves, encourus par les malades contaminés.

Au nom du principe d'autonomie, il revient au patient de décider de l'opportunité du traitement en fonctions des risques qu'il est prêt à courir et des bénéfices qu'il attend.

D'autres pays dans le monde ont fait le choix d'une prescription large par les médecins généralistes dans le respect de ce principe d'autonomie des patients. Pourquoi pas nous ?

Docteur Alain Masclat

Médecin généraliste retraité.

Président de l'association Améliorer les Relations Soignants-Soignés (AR2S)

Le 4 avril 2020

©Alain Masclat, 2020.

Association loi 1901

Siège social : 74 rue Royale 59000 LILLE

Secrétariat : 28 rue Lucien GUSTIN 59224 THIAN

Tél : 03 27 24 68 71 / 06 08 53 28 03

Courriel : a.ar2s@orange.fr / Site : ar2s.org