

Une pilule contre le covid : constats scientifiques et éthiques

Octobre 2021

Pr Roger GIL

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

C'est le 9 février 2021 que le journal *Nature*¹ publiait une étude expérimentale réalisée chez la souris immunodéprimée implantée avec du tissu pulmonaire humain et qui montra que le SARS-CoV2 tout comme deux coronavirus de chauve-souris étaient capables de se répliquer in vivo sans que les virus n'aient besoin d'une adaptation particulière à leur hôte. Ces résultats montrent donc que les chauve-souris ont des coronavirus endogènes capables d'une transmission directe aux êtres humains. Cette étude montrait aussi qu'un agent antiviral le *Molupiravir* était capable d'inhiber la répllication du SARS-CoV2 dans du tissu pulmonaire humain greffé chez des souris. Cette action du *Molupiravir* s'avéra à la fois thérapeutique et prophylactique. Elle était en cohérence avec le blocage de la transmission du coronavirus chez le furet². Elle était un facteur d'espoir pour les essais de phase 2/3 déjà engagés chez les êtres humains. Et c'est ainsi que ce 1^{er} octobre, ce ne fut pas un article scientifique mais un communiqué de presse émanant non des expérimentateurs mais du laboratoire *Merck* lui-même³ qui annonçait que le *Molupiravir* réduisait d'environ 50% le risque d'hospitalisation et de décès chez des patients présentant un Covid léger ou modéré (7,3% des patients versus 14,1%) et traités dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes⁴. Tous les malades décédés (8) avaient reçu du placebo. Il s'agissait d'une analyse intermédiaire positive d'une étude de phase 3. Elle avait concerné quelque 775 patients avec un suivi de 29 jours répartis en deux groupes équivalents, l'un traité par la molécule, l'autre par un placebo. Le produit s'administre facilement par voie orale et il ne nécessite donc pas d'hospitalisation. L'efficacité du produit semble indépendante des variants connus (Gamma, Delta et Mu). Il s'est agi d'un essai international sur plus de 170 sites (dont des sites français)⁵. Le laboratoire a d'ores et déjà annoncé qu'il allait déposer auprès de la FDA (*Food and Drug Administration*) une demande d'autorisation d'urgence de mise sur le marché américain ainsi que des demandes analogues dans les organismes de régulation des médicaments en Europe et ailleurs. Les effets secondaires ont été comparables dans le groupe traité et dans le groupe placebo. Toutefois l'activité antivirale du produit est liée à son action mutagène sur l'ARN

1 Angela Wahl et al., « SARS-CoV-2 Infection Is Effectively Treated and Prevented by EIDD-2801 », *Nature* 591, n° 7850 (mars 2021): 451-57, <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03312-w>.

2 Robert M. Cox, Josef D. Wolf, et Richard K. Plumper, « Therapeutically Administered Ribonucleoside Analogue MK-4482/EIDD-2801 Blocks SARS-CoV-2 Transmission in Ferrets », *Nature Microbiology* 6, n° 1 (janvier 2021): 11-18, <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2>.

3 avec son partenaire industriel Ridgeback Biotherapeutics.

4 Benjamin Keil. Merck COVID pill molnupiravir shows 'impressive' results, may reduce risk of death, hospitalization, Dr. Anthony Fauci says; Masslive; 3 octobre 2021.

<https://www.masslive.com/coronavirus/2021/10/merck-covid-pill-molnupiravir-shows-impressive-results-may-reduce-risk-of-death-hospitalization-dr-anthony-fauci-says.html>

5 NIH. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04575597?term=molnupiravir&draw=2&rank=2>

viral et la question qui demeure en suspens est celle de savoir si cette action mutagène ne pourrait pas avoir des conséquences sur les cellules normales, ce qui pourrait être préoccupant⁶. Certes les femmes enrôlées dans l'essai devaient suivre une méthode contraceptive mais cette prudence est habituelle dans tous les essais qui nécessitent d'enrôler des femmes en période d'activité génitale. Au vu de ces résultats intermédiaires favorables le Comité indépendant de surveillance de l'essai en lien avec la FDA a demandé le 5 août l'arrêt de cette étude⁷.

Sur un plan éthique

- Le protocole de l'essai est donc une étude multicentrique en double aveugle contre placebo qui n'appelle aucune remarque particulière.

- L'arrêt de l'essai après des résultats préliminaires positifs est conforme à l'éthique de ces essais qui implique une évaluation régulière de la balance bénéfices-risques pour les participants : la poursuite de l'essai aurait entraîné une perte de chances de guérison pour les malades qui se seraient vus attribuer le placebo. En outre le laboratoire a considéré que les bons résultats obtenus devraient en faire une arme importante pour lutter contre la pandémie, ce qui justifiait le déclenchement rapide des procédures nécessaires pour obtenir une commercialisation d'urgence. D'ailleurs Anthony Fauci, conseiller médical de la Présidence des États-Unis, aurait estimé que les données de l'essai clinique étaient « réellement tout à fait impressionnantes »⁸ ou tout au moins « extrêmement importantes »⁹. Il a par ailleurs souligné qu'il fallait laisser le temps aux experts de la FDA d'étudier les données mais qu'ils le feraient aussi vite que possible¹⁰.

- Comme pour la communication vaccinale faite par d'autres laboratoires, on peut regretter que toutes les données de l'essai ne soient pas accessibles, que les coordonnateurs de l'essai qui en sont les responsables scientifiques ne soient pas associés à la communication initiale, qu'aucune indication ne soit donnée sur la soumission de ces résultats à une revue scientifique.

- Sur le plan commercial, le laboratoire annonce qu'il a pris le risque de programmer déjà la fabrication de 10 millions de doses d'ici la fin de l'année ; le gouvernement américain a d'ores et déjà réservé 1,7 millions de doses en attente de l'autorisation de mise sur le marché et que bien sûr des accords sont en cours avec d'autres gouvernements du monde. *Merck* annonce déjà qu'il s'engage à fournir en temps utile du *Molnupiravir* à tous les pays qui l'autoriseront, et prévoit de mettre en œuvre une approche de tarification échelonnée basée sur

6 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04575597?term=molnupiravir&draw=2&rank=2>

7 Merck. Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study. <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>

8 Olivier Monod. Le molnupiravir ravive l'espoir d'un traitement simple et efficace contre le Covid-19. Libération, 1 et 2 octobre 2021. Voir aussi Quint Forgey. Coronavirus. Fauci sees hope in new Merck drug ; Politico; 3 octobre 2021. <https://www.politico.com/news/2021/10/03/fauci-merck-drug-covid-514974>

9 Reed Abelson. Fauci says Americans should get vaccinated even if Merck's Covid pill cuts deaths. The New York Times, 3 octobre 2021. <https://www.nytimes.com/2021/10/03/health/merck-covid-pill-vaccine-fauci.html>

10 Robert Towey. Fauci says FDA will review Merck's new Covid treatment 'as quickly as they possibly can' CNBC, 1 octobre 2021. <https://www.cnbc.com/2021/10/01/fauci-says-fda-will-review-mercks-new-covid-treatment-as-quickly-as-they-possibly-can-.html>

les critères de revenu des pays évalués par la Banque mondiale afin de déterminer la capacité relative des pays à financer leur réponse sanitaire à la pandémie. Dans le cadre de son engagement en faveur d'un accès mondial généralisé, Merck avait annoncé précédemment que la société avait conclu des accords de licence volontaire non exclusive pour le *Molnupiravir* avec des fabricants de génériques, afin d'accélérer la disponibilité du *Molnupiravir* dans plus de 100 pays à revenu faible ou intermédiaire après approbation ou autorisation d'urgence par les organismes de réglementation locaux¹¹. Ces dispositions sont louables car les premières informations sur le prix de vente du produit aux États-Unis sont quelque peu inquiétantes : en effet le prix fixé pour fournir 1,7 million de pilules est de 1,2 milliard de dollars, soit plus de 700 dollars par dose (plus de 600 euros)¹². Ce prix, s'il était maintenu, ne permettrait pas de mettre ce médicament à la disposition des pays les plus pauvres et inclinerait aussi à une priorisation des patients.

- Reste enfin ce que le conseiller médical de la Maison Blanche pour la pandémie a tenu à souligner avec force : l'arrivée prochaine sur le marché du *Molnupiravir* ne doit pas conduire les américains non vaccinés (quelque 70 millions encore éligibles) à différer la vaccination¹³ ; il leur a même conseillé de « *retrousser leurs manches pour se faire vacciner* » afin d'éviter que la vague estivale qui s'est calmée ne se répète pas dans les mois à venir¹⁴ ! Il n'y a donc pas d'arme totalement efficace contre le Covid-19 : la vaccination protège des formes graves mais n'exclut pas de pouvoir être contaminé. L'efficacité thérapeutique du *Molnupiravir* est démontrée mais n'est pas constante. Tout ceci montre l'humilité dont il faut faire preuve à l'égard des ressources préventives et thérapeutiques proposées pour lutter contre le Covid-19.

11 Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study - Merck.com

12 https://www.liberation.fr/societe/sante/covid-19-merck-vante-le-succes-de-son-traitement-le-molnupiravir-20211001_ZTLKZONCJNCTBMWFTLOQKZWKRE/ voir aussi le document-source: Merck. Merck Announces Supply Agreement with U.S. Government for Molnupiravir, an Investigational Oral Antiviral Candidate for Treatment of Mild to Moderate COVID-19; 9 juin 2021. <https://www.merck.com/news/merck-announces-supply-agreement-with-u-s-government-for-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-candidate-for-treatment-of-mild-to-moderate-covid-19/>

13 référence déjà citée <https://www.nytimes.com/2021/10/03/health/merck-covid-pill-vaccine-fauci.html>

14 référence déjà citée <https://www.masslive.com/coronavirus/2021/10/merck-covid-pill-molnupiravir-shows-impressive-results-may-reduce-risk-of-death-hospitalization-dr-anthony-fauci-says.html>