

LES ESSAIS CLINIQUES DES TRAITEMENTS ANTI-COVID-19 MENÉS PAR DES CHERCHEURS CONGOLAIS

LES LEÇONS À TIRER

Égide BULA MILUNG ONION,

Docteur en bioéthique
et Professeur associé à
la Faculté des sciences
de la santé,
Université
Pédagogique
Nationale.
Kinshasa/ RD Congo.
blmgde@gmail.com

En janvier 2020, la Chine et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont officiellement annoncé l'apparition en décembre 2019 d'un nouveau coronavirus dans la ville chinoise de Wuhan. Ce nouveau coronavirus, responsable d'une épidémie respiratoire, a été nommé syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) et l'épidémie a reçu le nom de coronavirus *Disease* (COVID-19). Bien qu'appartenant à la famille de coronavirus, le SRAS-CoV-2 est différent génétiquement du virus SRAS-CoV-1, l'agent de l'épidémie de 2003 en Chine et du virus de syndrome respiratoire à coronavirus identifié en 2012 au Moyen-Orient (MERS-CoV).

Après cette annonce, les scientifiques du monde entier se sont lancés dans une course inédite contre la montre pour comprendre les mécanismes d'action de ce nouveau virus, la maladie qu'elle provoque afin de mettre au point les moyens de la stopper et de la guérir. Ils ont mobilisé et mutualisé « les savoirs, les expériences et les expertises parfois non conventionnels, issus d'une intelligente pratique de terrain » en vue d'apporter une réponse rapide à cette urgence sanitaire devenue une pandémie. Les chercheurs africains ne sont pas restés en marge de cette dynamique, ils se sont aussi engagés dans la course pour tenter d'apporter leur contribution à la lutte contre cette pandémie. C'est dans ce cadre que le président malgache a annoncé en grande pompe, en avril 2020, la mise au point de la tisane Covid-Organics (CVO) issue de la pharmacopée malgache comme traitement efficace contre la Covid-19.

En RD Congo, les chercheurs se sont aussi mobilisés pour trouver une solution à cette crise sanitaire. Ils ont élaboré des protocoles d'essais cliniques de traitements à base de la pharmacopée

africaine et de médicaments déjà connus de la médecine conventionnelle. Les plus connus sont le protocole « Bela-Unilu.20 » du professeur (Pr) Michel Ekwalinga et de sa collègue Philomène Lungu Anzwal, le protocole du docteur (Dr) Jérôme Munyangi sur l'*Artemisia annua*, le protocole de Doubase C du Centre de recherche en phytothérapie, pharmacopée et technologie pharmaceutique (CREPPAT) et le protocole de Manacovid du Centre de recherche pharmaceutique de Luozi (CRPL).

Notre article se propose de passer en revue ces protocoles d'essais cliniques pour comprendre les conditions dans lesquelles ils ont été évalués par les organes d'évaluation (scientifique et éthique) de la RD Congo et le processus de leur mise en œuvre. Comment l'Agence congolaise de réglementation pharmaceutique (ACOREP) du ministère de la santé et l'OMS ont-elles accueilli les résultats de ces essais cliniques ? Quelles leçons en tirer ? Ce sont là des questions qui constituent le fil conducteur de ce texte.

L'article est divisé en quatre parties. La première présente brièvement les généralités sur les essais cliniques et les principes qui président à leur réalisation. La deuxième décrit les quatre protocoles d'essais cliniques de traitements anti-covid élaborés et mis en œuvre par les chercheurs congolais. La troisième est consacrée aux observations : nos observations et celles de l'équipe conjointe du comité consultatif régional d'experts (OMS, CDC-Afrique, Commission UA)¹. La dernière partie aborde les leçons à tirer de ce processus d'essais cliniques sur le Covid-19 menés par des chercheurs congolais.

1. Les essais cliniques

1.1. Des généralités

Qu'est-ce qu'un essai clinique ? On peut définir un essai clinique comme une investigation scientifique réalisée sur l'homme ou l'animal pour vérifier une hypothèse. Dans le domaine biomédical, un essai clinique désigne un type de recherche clinique faisant appel à des participants (volontaires sains ou malades) pour *évaluer les effets sur la santé d'une ou de plusieurs interventions relatives à la santé*. Ces interventions peuvent être des médicaments, des instruments médicaux à des buts thérapeutiques, des produits radiopharmaceutiques, des cellules et autres produits biologiques, des interventions chirurgicales ou des techniques chirurgicales, des techniques radiologiques, des instruments ou matériels médicaux, les produits de santé naturels, des thérapies cellulaires et géniques, des psychothérapies. Les essais cliniques peuvent aussi concerner les recherches ne portant pas sur des produits de santé.

1 Union africaine (UA) ; Africa Centers for Disease Control and Prevention (CDC Afrique).

Les essais cliniques des médicaments se déroulent en deux grandes étapes : *l'étape préclinique* et *l'étape clinique* comme telle. L'étape préclinique se déroule au laboratoire après qu'une molécule a été découverte par la recherche fondamentale. Elle consiste à tester le candidat médicament *in vitro* et *in vivo* (sur les animaux). Le but visé est de *déterminer la toxicité* et l'efficacité par les études de pharmacodynamiques (effets thérapeutiques ou mode de *mécanismes* d'action dans l'organisme) et les études pharmacocinétiques (absorption, diffusion, élimination dans l'espèce concernée).

L'étape clinique est celle de la première administration du candidat médicament à l'homme. Cette étape se déroule conventionnellement en quatre phases successives. Les trois premières phases (I, II et III) ont lieu avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament. On ne peut passer d'une phase à une autre que si les résultats de la précédente sont concluants. À la fin de la phase III, si les résultats sont concluants, l'investigateur conclut l'essai clinique pour entamer les démarches administratives auprès de l'agence de réglementation des médicaments en vue de l'obtention de l'AMM. Une fois l'AMM délivrée et le médicament sur le marché, la phase IV appelée pharmacovigilance intervient pour suivre l'*évolution* du médicament dans les conditions réelles de son utilisation par des malades, afin de détecter des effets indésirables ou des complications tardives².

En conclusion, l'essai clinique des médicaments est une investigation scientifique qui a pour objectif premier de confirmer ou d'infirmer l'efficacité, l'innocuité ou la tolérance d'une molécule³. *Même s'il est* mené au cours d'un traitement et peut être bénéfique aux patients qui y participent, son objectif ne consiste pas d'abord à *soigner* les malades, mais à vérifier une hypothèse, à récolter les données relatives à la molécule testée afin de tirer des conclusions *généralisables*. Il apporte la preuve scientifique de l'efficacité clinique d'un candidat médicament, preuve fondée sur des faits avérés et non sur des observations cliniques. Son objectif premier est donc cognitif et non thérapeutique.

Avant sa mise en œuvre, il doit satisfaire à deux exigences fondamentales, à savoir : les exigences scientifiques et les exigences éthiques.

1.2. Les exigences scientifiques et éthiques

Les deux exigences scientifiques et éthiques ont été formulées pour la première fois sur le plan international par le Code de Nuremberg en 1947. Ce Code a énoncé dix principes définissant les conditions *éthiques et légales* de l'expérimentation médicale sur l'homme. Ces principes déterminent trois

2 G. BOUVENOT, M. VRAY, *Essais cliniques : théorie, pratique et critique*, Paris, Flammarion (4^e éd.), 2006, pp. 6-7.

3 Y. BARDIE, *Essais cliniques. Du patient à l'objet de science*, Montpellier, Sauramps medical, 2013, p. 70.

critères scientifiques sur lesquels toute expérimentation sur l'homme doit se fonder : les connaissances scientifiques, la rigueur méthodologique et la compétence du chercheur. D'après ces principes, l'expérimentation doit être fondée sur les résultats d'expériences scientifiques antérieures faites sur des animaux et sur la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions relatives à l'étude, de manière à justifier la pratique de l'expérimentation par les résultats attendus. Aussi doit-elle être conduite selon une méthodologie rigoureuse par des personnes scientifiquement qualifiées⁴.

La Déclaration d'Helsinki (1964) publiée par l'Association médicale mondiale (AMM) et les versions successives ont repris les mêmes exigences scientifiques (prérequis, compétence scientifique de l'investigateur, méthodologie rigoureuse). Ces exigences ont été réaffirmées par les *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche en matière de santé impliquant les participants humains* (2016) du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS). Ainsi donc, tout protocole de recherche doit être scientifiquement fondé sur les principes scientifiques ci-dessus énumérés. D'après Jean Bernard, premier président du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) de France, « tout ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique »⁵.

Quant aux exigences éthiques, elles ont été aussi reformulées par le même Code de Nuremberg lequel a fait de la règle du consentement la clef de voûte de son édifice et un préalable à toute expérimentation sur l'homme⁶. La *Déclaration d'Helsinki* (1964) a repris la même exigence éthique. Pour parachever le processus, la Commission américaine *The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* a défini trois principes fondamentaux qui serviraient de point de référence pour toute recherche impliquant des sujets humains. Ces trois principes sont : le respect des personnes (autonomie), la bienfaisance (non-malfaisance) et la justice. Ils ont été énoncés dans le fameux rapport américain appelé *Rapport Belmont* (1978) devenu un « patrimoine commun de l'humanité », selon les mots de Hubert Doucet. Depuis, des États ont ratifié ces exigences scientifiques et éthiques, et les ont transposées dans leurs législations nationales spécifiques sur la recherche en santé impliquant des sujets humains.

4 B. HALIOUA, *Le procès des médecins de Nuremberg. L'irruption de l'éthique médicale moderne*, Paris, Vuibert, 2007, pp.159-165 ; G. HOTTOIS, « Textes internationaux. 1. Code de Nuremberg », dans G. HOTTOIS, J.-N. MISSA, *Nouvelle encyclopédie de bioéthique. Médecine, environnement, biotechnologie*, Bruxelles, De Boeck-Université, 2001, p. 794.

5 Cité par H. DOUCET, *L'éthique de la recherche. Guide pour la recherche en sciences de la santé*, Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, 2002, p. 74.

6 Y. TERNON, « Genèse et sens du Code de Nuremberg », dans M. BENASAYAG *et al.*, *De Nuremberg à la loi Huriet. Essais thérapeutiques et recherche médicale*, Paris, Ellipses édition, 2001, p. 99.

2. Les protocoles d'essais cliniques des traitements anti-covid *made in Congo*

2.1. Le protocole d'essai sur l'artémisia annua contre le Covid-19

La Maison Artemisia qui promeut l'utilisation de la plante Artemisia contre le paludisme s'est lancée dans la recherche d'un traitement contre le Covid-19 à base de la plante Artemisia *annua*. L'intérêt de la recherche sur cette plante se justifie par le fait qu'en plus de ses vertus thérapeutiques contre le paludisme, elle aurait une efficacité sur certaines maladies virales (grippe, herpès, cytomégalo virus, etc.). D'après une étude chinoise publiée en 2005 dans la revue *Antiviral Research*, les composés extraits d'Artemisia *annua*, *Lycoris radiata* et autres avaient été identifiés comme un antiviral contre le SRAS-CoV en 2003 en Chine. Ces résultats ont encouragé l'utilisation de ces herbes comme traitement contre la maladie infectieuse provoquée par le SRAS-CoV, en complément de la médecine conventionnelle⁷.

Les extraits d'Artemisia *annua* ont été de nouveau prescrits dans des hôpitaux en Chine contre le Covid-19 dès décembre 2019. « Associés aux thérapeutiques conventionnelles, les tisanes auraient atténué les symptômes respiratoires, et réduit de 10 % les entrées en réanimation. Ces études ont montré que l'Artemisia *annua* a une activité immunomodulatrice et anti-inflammatoire capable de réduire l'impact du virus SARS-Covid-2. En effet, elle bloque en particulier plusieurs récepteurs nécessaires au virus pour pénétrer dans les deux principales voies d'accès des cellules de muqueuses nasales et du poumon où il se réplique et déclenche potentiellement les signes de la maladie⁸.

Encouragée par le profil thérapeutique d'Artemisia *annua*, la Maison de l'Artemisia a décidé de mener une étude clinique portant sur cette plante comme traitement contre le Covid-19. En deux mois, les experts multidisciplinaires de la Maison de l'Artemisia ont élaboré plusieurs protocoles de recherche répondant aux normes internationales reconnues par l'OMS. Le 20 mars 2020, la documentation a été proposée en urgence à l'ensemble des ministres de la santé et de la recherche des pays africains. Le Madagascar étant le plus gros producteur d'Artemisia en Afrique a saisi la balle au bond et a été le premier pays à réagir, raconte Cornet-Vernet⁹. Et le train s'est mis en marche dans la Grande-île. D'autres pays ont emboîté les pas. C'est le cas de la RD Congo.

7 SHI-YOU LI, CONG CHEN, HAI-GINZ ZHANG *et al.*, « Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus », *Antiviral Research* 67,1 (2005), 18-23, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7114104> (26/4/2023).

8 « Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronarivus Pneumnia (Trial version 7) », *Chinese Medical Journal* 133, 9 (5 may 2020), pp.1087-1095, https://journals.lww.com/Full-text/2020/0505/Diagnosis-and-Treatment_Protocol_for_Novel.13.aspx (consulté le 20/5/2023).

9 Vanessa BOY-LANDRY, « Artemisia et Covid-19 : le remède malgache booste l'Afrique », www.parismatch.com/Actu/Sante/Artemisia-et-Covid-19-le-remede-malgache-booste-l-Afrique-1685848 (consulté le 20/3/2023).

La RD Congo est entrée dans ce programme par l'entremise du Dr Jérôme Munyangi rentré au pays le 7 mai 2020 sur demande du chef de l'État congolais – après un exil forcé d'une année en France. Il est rentré pour présenter aux autorités congolaises le protocole d'essai clinique de traitement anti-Covid-19 à base d'*Artemisia annua* à l'élaboration duquel il a participé comme membre de la Maison Artemisia-Paris. Le 12 mai, il est reçu par le président Tshisekedi pour lui présenter l'état des lieux de ses recherches sur les effets de l'Artemisa contre le paludisme et surtout pour plaider en faveur de son protocole sur l'Artemisia présenté comme une « solution congolaise face au Covid-19 ». Au sortir de son entretien, le Dr Munyangi a déclaré que le président a promis de l'accompagner pour doter le pays d'un remède conçu et fabriqué localement¹⁰.

Après tous les contacts nécessaires, Dr Munyangi a entamé les démarches administratives auprès des organes spécialisés d'évaluation, en l'occurrence la Commission scientifique (CS) du ministère de la recherche scientifique et de l'innovation et le Comité national d'éthique de la santé (CNES) du ministère de la santé, afin d'obtenir les autorisations nécessaires à la tenue d'un essai clinique.

En ce qui concerne la CS, dans un document du ministère de la recherche parvenue le 3 juin 2020 à la rédaction d'ACTU7.CD, on peut lire ce qui suit : « À l'issue des travaux de la commission scientifique que j'ai mise en place pour appuyer le Comité Multisectoriel de Riposte contre la pandémie de Coronavirus, votre projet de protocole a été retenu comme pouvant faire partie de l'arsenal médical de la lutte contre le Coronavirus »¹¹, a écrit le ministre de tutelle au Dr Munyangi dans sa correspondance du 2 juin 2020. Un autre journal a rapporté que cette décision a été prise après plusieurs réunions de la CS présidée par le ministre de la recherche¹². Pour quelle raison le ministre doit-il présider une commission scientifique censée travailler en toute indépendance vis-à-vis de l'autorité de tutelle ? Ceci nous amène à nous poser des questions sur le statut, l'organisation et les attributions de cette commission.

Quant au CNES, il a accordé le 15 juin 2020 une approbation éthique au protocole d'essai clinique du Dr Munyangi sur l'infection à SARS-CoV-2. La même lettre d'approbation éthique du CNES affectait cet essai clinique à l'hôpital Monkole situé à Kinshasa pour la période allant du 15 juin 2020 au 14 juin 2021¹³. Étonnant ! Attribuer un site à un investigateur pour conduire un essai clinique ne relève pas de la compétence d'un comité d'éthique.

10 J. MFUTILA, « RDC/COVID-19 : Le chef de l'état va nous accompagner pour doter le pays d'un remède conçu et fabriqué au pays », <https://actu7.cd/2020/05/12/rdc-covid-19-le-chef-de-letat-va-nous-accompagner-pour-doter-le-pays-dun-remede-concu-et-fabrique-au-pays> (consulté le 5/5/2023).

11 D. E. LUANGE, « RDC-COVID-19 : Le protocole de J. Munyangi validé », <https://actu7.cd/2020/06/04/rdc-covid-19-le-protocole-de-j-munyangi-valide> (consulté le 21/3/2023).

12 A. DIASSO, « Le protocole de lutte du Dr Jérôme Munyangi bientôt soumis aux essais cliniques », <http://www.adiac-congo.com/content/covid-19-le-protocole-de-lutte-du-dr-jerome-munyangi-bientot-soumis-aux-essais-cliniques> (consulté le 21/3/2023).

13 « Coronavirus : lancement d'un essai clinique sur l'artimesia en RDC », www.jeuneafrique.com/1003204/societe/coronavirus-lancement-dun-essai-clinique-sur-lartimesia-en-rdc (consulté le 21/3/2023).

Tout n'est pas gagné pour l'investigateur Munyangi. Il doit encore attendre pendant des mois avant de démarrer son essai clinique. Il n'est pas le seul à attendre, d'autres chercheurs se trouvent aussi dans la même situation d'attente. À bout de patience, les chercheurs commencent à s'agiter. Le Dr Munyangi passe à l'offensive médiatique. Au cours de l'émission *Parlons-en* du 1^{er} décembre 2020 à la Radio Top Congo, il perce l'abcès. D'abord, il révèle que son protocole a franchi toutes étapes administratives et obtenu toutes les autorisations requises. Affecté à l'hôpital Monkole à Kinshasa depuis des mois, son protocole n'est pas encore mis en œuvre. Ensuite, il dénonce le blocage de son protocole d'essai clinique et d'autres protocoles de chercheurs congolais. À l'origine de ce blocage, ce sont les membres de la CS et du Comité multisectoriel de la riposte au Covid-19 à cause des conflits d'intérêts, affirme-t-il. D'après lui, les membres de ces organes préfèrent les protocoles étrangers aux protocoles congolais. Il les a taxés des scientifiques conservateurs qui empêchent les jeunes chercheurs d'évoluer dans leur carrière. Autre blocage, c'est le manque de financement. Le gouvernement a promis de financer les protocoles d'essais cliniques, mais jusque-là, il n'a pas tenu à sa promesse¹⁴. Bref, ici et là, une escalade de propos désobligeants mêlés aux revendications légitimes.

La CS n'a pas tardé à réagir contre des allégations la mettant en cause. Dans un point de presse du 2 décembre 2020, son rapporteur, le professeur (Pr) Jack Kokolomani, a fait le point de la situation. D'abord, il a affirmé que son organe n'a pas bloqué la recherche des solutions à la pandémie de Covid-19 par des chercheurs congolais, sinon sa Commission n'aurait aucune raison d'exister. Ensuite, il a expliqué que le travail de la Commission a consisté à évaluer la validité scientifique des protocoles d'essais cliniques en se basant sur deux critères, à savoir : l'efficacité clinique et l'innocuité des produits proposés dans le traitement de Covid-19. Après l'évaluation des dossiers déposés à la CS, la conclusion tirée était qu'« aucun de ces dossiers ne constituait un véritable essai clinique », a révélé le Pr. Kokolomani. Par conséquent, aucun avis favorable n'a été donné à ces protocoles d'essais cliniques. La CS ne s'est pas arrêtée là ; elle a proposé des modifications pour améliorer ces protocoles. Et pour les chercheurs qui éprouvaient des difficultés à élaborer un véritable protocole d'essai clinique, la Commission a aussi proposé de mettre à leur disposition des experts pour les aider à modifier leurs textes. Malheureusement, a-t-il poursuivi, personne n'est revenu soit pour solliciter le service proposé, soit pour ramener un protocole amélioré ou modifié¹⁵.

14 PARLONS-EN 01 DÉCEMBRE 2020, www.youtube.com/watch?v=1daA4rZhrY (consulté le 5/2/2023).

15 Covid-19 : le Pr Jack Kokolomani recadre le DR Jérôme Munyangi, <https://acturdc.com/covid-19-le-pr-jack-kokolomani-recadre-le-dr-jerome-munyangi/> (consulté le 30/3/2023).

Les investigateurs ont-ils pris en compte les recommandations leur adressées par la CS ? Réagissant à la mise au point du rapporteur de la CS, le Dr Munyangi a laissé entendre qu'il les a prises en compte parce qu'à la date du 15 juin, il a déposé à la CS une copie améliorée de son protocole d'essai clinique pour lequel il a reçu un accusé de réception. Après le dépôt de cette copie, poursuit-il, il n'a reçu aucune suite de la part du Pool scientifique.

Cette situation soulève des questions. Et après l'analyse des faits, on découvre des incohérences. Par exemple, le 15 juin 2020, le CNES délivre une approbation éthique au protocole d'essai clinique de l'investigateur Munyangi et le 2 décembre 2020, le rapporteur de la CS déclare qu'aucun protocole ne répondait aux conditions scientifiques d'un protocole d'essai clinique. Jusqu'à cette date, aucun investigateur n'est retourné à la CS avec un protocole amélioré. Signalons au passage que dans le processus d'évaluation auprès des organes spécialisés, l'avis d'une commission scientifique précède l'approbation éthique d'un comité d'éthique. Une question se pose : comment un protocole d'essai clinique n'ayant pas obtenu le feu vert de la CS a-t-il pu obtenir une approbation éthique du CNES ? À quoi aurait servi encore l'avis de la CS après que le protocole a obtenu l'approbation éthique du CNES ? Un fait inédit.

Dans une interview accordée à un journal local en ligne, le président du CNES s'est défendu et a justifié la décision de son organe par « l'incompréhension dans le chef des scientifiques » et « beaucoup de conflits majeurs entre les scientifiques autour du cadre scientifique qui allait porter l'étude ». D'après lui, certains membres souhaitaient que le protocole de Munyangi soit dirigé par une institution, en l'occurrence l'INRB ; d'autres proposaient que l'investigateur Munyangi consulte encore un comité scientifique. *Mais nous au comité d'éthique, poursuit-il, nous avons estimé que cette recherche devrait évoluer parce que les informations que nous avons dans les documents du chercheur ne permettaient pas de pouvoir retarder l'essai clinique de ce médicament*¹⁶.

Quelle est notre réaction ? Il est étonnant de constater qu'un organe d'évaluation éthique expose sur la place publique les délibérations d'un autre organe d'évaluation pour se donner bonne conscience. Le président du CNES a parlé d'incompréhension dans le chef des membres de la CS et des conflits majeurs entre eux. Même si c'était le cas, quoi de plus normal en éthique de la recherche de recourir à un comité d'experts indépendant ! Et puis, en ce qui concerne les conflits d'intérêts, des mécanismes doivent exister pour les prévenir ou les résoudre au sein de la Commission. Point n'est besoin que le CNES outre passe ses attributions pour donner des leçons à la CS. On est en droit de se demander s'il s'agit là de « dire l'éthique » ou de « défendre des intérêts partisans ».

16 <https://www.congocheck.net/vrai-le-comite.dethique-de-la-rdc-a-approuve-lessai-clinique-a-base-dartemisia-mais-pas-un-medicament> (consulté le 20/2/2023).

En outre, quelles sont les informations qui ont échappé à l'expertise de la CS pour être découvertes par le CNES ? Ces informations, dit-on, ne permettraient pas qu'on retarde l'essai clinique de ce médicament. Mais rappelons qu'il n'est pas éthique, à notre époque, de proposer aux malades des traitements empiriques issus de l'élucubration des chercheurs ; d'exposer, sans garde-fous, des malades à certaines audaces thérapeutiques sous prétexte d'anticipation, d'une urgence à guérir, ou encore à une seule fin de ne pas entraver la marche du progrès¹⁷. Un protocole d'essai clinique qui n'est pas justifié ou fondé scientifiquement, n'est pas éthique.

Par ailleurs, nous nous demandons si le CNES n'a pas fait une mauvaise interprétation des procédures d'urgence énoncées par les documents internationaux d'éthique pour la gestion des questions éthiques lors d'une urgence sanitaire¹⁸. Ces directives d'exception recommandent d'accélérer et d'assouplir les procédures d'évaluation, mais elles n'amoindrissent pas la portée des exigences scientifiques et éthiques en situation d'urgence sanitaire ou ne cautionnent pas le laxisme et des irrégularités dans les évaluations (scientifique et éthique) sous prétexte d'aller vite en besogne pour sauver des vies humaines. *Les procédures réglementaires seront souples et accélérées mais resteront aussi rigoureuses qu'elles l'ont toujours été*. Nous sommes là en face d'une situation qui révèle les irrégularités flagrantes et des insuffisances dans les procédures d'évaluation des protocoles de recherche en santé.

À bien comprendre la succession des événements, on pourrait affirmer que l'essai clinique du Dr Munyangi n'a démarré qu'en 2021, soit six mois après avoir reçu l'approbation éthique du CNES. Cet essai s'est déroulé non pas à l'hôpital Monkole à Kinshasa comme annoncé dans la lettre d'approbation éthique, mais à l'hôpital général de référence de Kinkanda dans la ville de Matadi, province du Kongo central. Le président du CNES s'est rendu à Matadi pour le suivi éthique de l'essai clinique d'Articovid en cours d'exécution. Rappelons que le but d'un suivi éthique appelé aussi « surveillance continue » est de vérifier si l'essai clinique se déroule conformément au protocole approuvé par le comité d'éthique de la recherche (CER), parce que « en cours de route, des faits nouveaux peuvent survenir qui modifient les conditions qui avaient présidé à l'acceptation éthique par le comité. Ainsi, le projet peut avoir été amendé d'une manière telle que le consentement qui avait été requis ne correspond plus à la nouvelle donne [...] »¹⁹. C'est donc dans les attributions d'un CER d'effectuer une descente sur le terrain pour un tel suivi. Cependant, la visite du président du CNES

17 G. BOUVENOT, M. VRAY, *Essais cliniques : théorie, pratique et critique*, Paris, Flammarion (4^e éd.), 2006, p. 156.

18 OMS, *Lignes directrices pour la gestion des questions éthiques lors des flambées de maladies infectieuses*, Genève, OMS, 2018, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275799> (consulté le 2/4/2023).

19 H. DOUCET, *L'éthique de la recherche. Guide pour la recherche en sciences de la santé*, Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, 2002, p. 137.

à Matadi s'est transformée en une visite d'annonce des résultats de cet essai clinique d'Articovid, alors qu'elle était censée se limiter au suivi éthique conformément aux prescrits de l'éthique de la recherche. Son interview sur YouTube nous en donne la preuve²⁰. L'annonce des résultats d'un essai clinique n'entre pas dans ses prérogatives. Le président du CNES s'est érigé en « juge et partie ». Conflit d'intérêts !

Le 30 mars 2021, la Radio okapi a annoncé que le produit Articovid du Dr Munyangi pour le traitement de Covid-19 sera bientôt commercialisable. Le même communiqué a exalté l'efficacité du produit et son accessibilité par son faible coût²¹. Constat : l'annonce porte essentiellement sur trois points : la prochaine commercialisation du produit Articovid, son efficacité et son accessibilité. Aucun détail sur le déroulement de l'essai clinique et sur les résultats de l'essai clinique ; aucune allusion à la publication des résultats de cet essai clinique dans une revue scientifique pour les soumettre à l'évaluation des pairs, une espèce de contre-expertise, alors que les grandes revues scientifiques en la matière avaient assoupli leurs exigences éditoriales pour faciliter la publication des résultats de recherche sur le Covid-19. Bref, il y a eu plus de marketing que d'annonces scientifiques.

Le 15 janvier 2022, l'Articovid est présenté à la communauté scientifique de Kindu. L'orateur du jour a parlé d'un grand pas franchi par l'Articovid, mais il y avait encore des choses à réaliser, a-t-il ajouté²². Le Dr Munyangi se préparait à saisir l'ACOREP pour la demande de l'AMM de son produit Articovid. Passons maintenant au deuxième protocole d'essai clinique.

2.2. Le protocole BELA-UNILU.20

Le Pr Michel Ekwalinga est immunologiste et virologue de formation. Il effectue des recherches sur le VIH/Sida et le virus Ebola. Depuis 2003, il s'intéresse aussi aux coronavirus à travers le SRAS-CoV, le MERS-CoV. L'annonce du virus SRAS-CoV-2 ne l'a pas pris au dépourvu. Quant à sa collègue, Philomène Lungu Anzwal, elle est immuno-hématologue. Tous les deux sont professeurs à l'Université de Lubumbashi (UNILU), faculté de médecine, département des sciences biomédicales.

Les deux chercheurs, en collaboration avec les microbiologistes Éric Kasamba et Kalumba Kambote, ont conçu un protocole tri-thérapeutique contre le Covid-19, baptisé Bela-Unilu.20. Ce protocole combine des interférons de type alpha et beta, de la chloroquine et des antioxydants ; une approche inédite qui va de la prévention au traitement du Covid-19²³. Après

20 Monitoring Essais cliniques Articovid en RDC. Les organes de régulation se prononcent, <https://www.youtube.com/watch?v=EzyXx1n0Fls&t=36s> (consulté le 2/3/2023).

21 « Articovid du Dr Jérôme Munyangi bientôt commercialisable », www.radiookapi.net/2021/03/30/emissions/coronavirus-parlons-en/articovid-du-dr-jerome-munyangi-bientot-commercialisable (consulté le 3/3/2023).

22 « Covid-19 : Jérôme Munyangi réapparaît avec Articovid », www.radiookapi.net/2022/01/19/emissions/coronavirus-parlons-en/covid-19-jerome-munyangi-reapparaît-avec-articovid (consulté le 30/1/2023).

23 M. D. MALU-MALU, « Le professeur Michel Ekwalinga, l'atout anti-coronavirus de la RDC »,

avoir obtenu l'approbation éthique du Comité d'éthique médicale (CEM) de l'UNILU, le 12 mars 2020, le protocole a été présenté « à Kinshasa, au ministre de la santé, à celui de l'Enseignement supérieur, à la Commission d'éthique, à la Commission scientifique et au Comité Multisectoriel de la riposte à la pandémie du COVID-19 en RDC »²⁴. Était-il nécessaire de présenter le protocole Bela-Unilu.20 à une commission d'éthique à Kinshasa, alors qu'il avait été approuvé par le CEM de l'UNILU ?

Dans une interview accordée à la Radio Vaticane le 8 avril 2020, le chercheur Ekwilanga explique comment fonctionne le protocole Bela-Unilu.20. L'approche est d'abord « pré-expositionnelle », c'est-à-dire qu'elle concerne des personnes qui ne sont pas malades et celles qui s'occupent des malades. Dans ce cas, le protocole consiste à utiliser les interférons du type 1, la chloroquine et les antioxydants. Ensuite, le protocole est thérapeutique et le traitement consiste à utiliser l'interféron gamma, la chloroquine et les antioxydants. En cas de complication, le traitement est modifié et il se fait en couplant l'interféron alpha, gamma, la chloroquine et les antioxydants.

Le professeur Ekwilanga a souligné l'originalité de son approche par rapport aux autres protocoles qui utilisent aujourd'hui les antirétroviraux lesquels sont censés lutter contre le VIH ou le virus Ebola. Mais ces antirétroviraux n'empêchent pas la possibilité d'apparition de mutation. En revanche, dit-il, « notre approche, ne vise pas à attaquer le virus. Elle est d'ordre immunologique. Il s'agit de booster le système immunitaire en le rendant capable de combattre le virus ». Les antioxydants empêchent l'apparition des mutations. Pour appuyer sa thèse, Ekwilanga a cité l'exemple de la Chine où certaines personnes ont échappé à cette pandémie sans avoir été traitées et ce, grâce au système immunitaire dont le rôle dans la lutte contre le Covid-19 n'est pas à nier²⁵.

Ce protocole a suscité l'intérêt des chercheurs chinois et cubains. Mais du côté congolais, les autorités ont mis du temps pour s'y intéresser, parce que leur attention était tournée ailleurs, a déclaré le Pr Ekwilanga. Pour preuve, « Il faudra plus de six mois pour que le protocole obtienne l'accord de la Commission d'éthique, de la Commission scientifique et du Comité multisectoriel de riposte à la pandémie du Covid-19 et pour que deux centres soient mis à disposition pour les essais cliniques à Lubumbashi »²⁶. Plus de six mois de patience. Voilà pourquoi Ekwilanga s'en est pris aux uns et aux autres à travers les médias pour attirer l'attention des autorités.

www.jeuneafrique.com/mag/1061775/societe/le-professeur-michel-ekwilanga-latout-anti-coronavirus-de-la-rdc (consulté le 4/2/2023).

24 M. B. EKWILANGA, « Il faut sublimer l'intelligence scientifique médicale africaine ». Propos recueillis par M.D. MALU-MALU, www.makanisi.org/rdc-pr-ekwilanga-il-faut-sublimer-l-intelligence-scientifique-medecale-africaine (consulté le 5 /3/2023).

25 RD Congo : L'approche tri-thérapeutique du Prof Ekwilanga à propos du Covid-19, www.vaticannew.va/fr/afrique/news/2020-04/rd-congo-lapproche-tri-therapeutique-du-prof-ekwilanga-a-prop.html (consulté 15/2/2023).

26 M. D. MALU-MALU, « Le professeur Michel Ekwilanga, l'atout anti-coronavirus de la RDC », www.jeuneafrique.com/mag/1061775/societe/le-professeur-michel-ekwilanga-latout-anti-coronavirus-de-la-rdc (consulté le 4/2/2023).

Outre la lenteur de la bureaucratie, le Pr Ekwilanga a fustigé le « manque de reconnaissance de la recherche scientifique africaine et de ses chercheurs ». Le Comité multisectoriel de la riposte au Covid-19 a préféré le protocole du Pr français Didier Raoult basé sur l'hydroxychloroquine aux protocoles des chercheurs congolais²⁷, alors que certains chercheurs congolais ont proposé des protocoles originaux de prise en charge de cette pandémie²⁸.

En octobre 2020, les essais cliniques ont pu démarrer dans deux centres de traitement, l'un à Kinshasa et l'autre à l'hôpital général de référence de Kolwezi. Au total, 132 participants dont 122 patients testés positifs au Covid-19 par l'INRB de Kinshasa et 10 personnes en prévention (agents de santé). Parmi les 122 patients, 89 étaient asymptomatiques et 43 symptomatiques (de nombreux malades qui présentaient plusieurs signes cliniques de la maladie : toux, fièvre, courbature, problème respiratoire dont deux cas de détresse respiratoire aiguë). Parmi les 122 patients âgés de 1 à 70 ans, on a compté 33 femmes et 89 hommes. Approche thérapeutique compassionnelle justifiée par l'urgence sanitaire. Ces patients ont été soignés pendant cinq jours.

À l'issue des essais cliniques menés à Kinshasa et à Kolwezi, les 122 patients ont été soumis à un test de contrôle réalisé par l'INRB et le test s'est révélé négatif pour tous. Tous les malades étaient donc guéris après 5 jours de traitement. Les sujets traités en prévention ont été testés négatifs au cours des 6 derniers mois. Les essais cliniques ont donc démontré l'efficacité et la tolérance du protocole IFN+chloroquine+antioxydants dans le traitement de Covid-19. Les résultats concluants ont été rendus publics lors d'une séance de restitution de travaux à Kinshasa, fin novembre, en présence notamment du ministre de la santé publique et de celui de l'enseignement supérieur et universitaire. Un brevet d'invention et un diplôme de mérite ont été remis à l'équipe du Pr Ekwilanga pour cette prouesse²⁹. Ces résultats ont été publiés dans la très prestigieuse revue américaine *Journal of Clinical Immunology & Microbiology*, le 31 mars 2021, sous le titre « Immuno-MultiTherapy and Prophylaxis Efficacy against COVID-19 »³⁰. C'est la seule étude dont les résultats ont été publiés dans une revue scientifique internationale. L'efficacité du traitement ayant été démontrée, l'Agence de réglementation des médicaments lui a accordé l'Autorisation N° MS 1253/P/DKK/0470/2021 du 05 mai 2021

27 M. D. MALU-MALU, « Le professeur Michel Ekwilanga, l'atout anti-coronavirus de la RDC ».

28 M. EKWALANGA, « Le comité de riposte se passe de la commission scientifique, il snobe tous les protocoles congolais déjà approuvés ». Propos recueillis par J.A. NGALU, *Le Post*, 12 août 2020, Nouvelle série 20-6121, p. 10.

29 « RD Congo : L'approche tri-thérapeutique du Prof Ekwilanga à propos du Covid-19 », www.vaticannew.va/fr/afrique/news/2020-04/rd-congo-lapproche-tri-therapeutique-du-prof-ekwila-nga-a-prop-html (consulté 15/2/2023).

30 ANZWAL L. P. *et al.*, « Immuno-Multi-Therapy and Prophylaxis Efficacy against COVID-19 », dans *J Clin Immunol Microbiol*, 2. 1 (2021), pp. 1-9.

pour l'utilisation à large échelle comme schéma thérapeutique contre le Covid-19 en RD Congo.

2.3. Les essais cliniques de Manacovid et de Doubase C

Les deux essais cliniques portent sur des « traitements à indication thérapeutique modifiée », c'est-à-dire que ces produits ont été certifiés ou validés avant pour d'autres affections. À présent, ils sont convertis en candidats traitements contre le Covid-19.

Après le CVO de Madagascar, le Manacovid a fait la « Une » des médias congolais et africains. Ce traitement est l'œuvre du pharmacien Étienne Floribert Batangu, un chercheur bien connu du milieu de la santé en RD Congo. Il est l'inventeur de plusieurs produits pharmaceutiques dont l'antipaludique Manalaria et l'antidiarrhéique Manadiar.

Le Manacovid est un produit à base de plantes traditionnelles. Il est présenté comme un antiviral, antifièvre et un antioxydant qui booste le système immunitaire. Il contient une molécule qui lutte contre le virus du Covid-19 dans l'organisme et détruit également ou ralentit plusieurs infections telles que les troubles cardiovasculaires, les difficultés respiratoires, l'asthme et d'autres formes d'inflammation des voies respiratoires³¹. Il a été mis au point ou adapté pour le traitement de Covid-19, en mars 2020.

Le protocole de Manacovid a été l'un des trois protocoles retenus par le ministère de la recherche scientifique et de l'innovation technologique depuis le 14 avril 2020 pour passer les essais cliniques. Les essais cliniques de Manacovid se sont déroulés de juin à octobre 2020 et ont été réalisés par trois équipes indépendantes d'investigateurs sous la coordination de l'investigateur principal, le pharmacien Batangu. Les résultats observés sur un total de 300 cas testés positifs au Covid-19 ont montré que les 300 malades ont été contrôlés négatifs avec disparition des symptômes et une bonne tolérance, endéans de 5 jours de soins, soit 100 % de guérison³².

Dans sa lettre référencée CRPL/PCA/BM/201109/01 du 10 novembre 2020 adressée au président du CNES, le chercheur Batangu a sans doute annoncé la fin de son essai clinique et transmis le rapport d'activités y afférentes. Selon toute vraisemblance, un document officiel des autorités sanitaires daté du 24 novembre 2020, en l'occurrence la Direction de la pharmacie et du médicament (DPM), devenue ACOREP, a accordé une AMM à Manacovid. C'est dans un point de presse que la nouvelle a été officiellement annoncée par le chercheur Batangu en ces termes : À ce jour, le Manacovid est le seul médicament anti-covid ayant affiché un taux de

31 M. YAO K., « RD Congo : Tout savoir sur le Manacovid, médicament contre le coronavirus annoncé par un chercheur et sa fille », <https://cdn.scoopernews.com/static/half/detail/1645/9724469.html?> (consulté le 10/2/2023).

32 « Covid-19 : le produit Manacovid autorisé en RDC », <https://lobjectif.net/covid-19-le-produit-manacovid-autorise-en-rdc> (consulté 10/2/2023).

guérison dépassant toute limite classique, soit 100 %. Il est protégé par un brevet d'invention et il a obtenu l'AMM du ministère de la santé d'une durée de cinq ans³³.

Deux mois après la réception de la copie de la lettre du chercheur Batangu ci-dessus référencée, dans un accusé de réception du 7 janvier 2021, le ministre de la santé de l'époque, Dr Eteni Longondo, a salué les efforts consentis par le CRPL pour trouver une thérapie locale contre le Covid-19. Aussi a-t-il promis l'accompagnement de son ministère à travers la DPM « pour la suite du processus afin que les personnes malades de Covid-19 puissent trouver en ce médicament un traitement efficace et sûr ».

Pendant ce temps, l'AMM accordée à Manacovid a soulevé une vive polémique. Certains l'ont saluée ; d'autres l'ont contestée parce que ce produit n'a pas montré des preuves suffisantes pour offrir une assise scientifique à son efficacité. Dans une interview de mise au point accordée en janvier 2021, le ministre de la santé Eteni Longondo a catégoriquement démenti la nouvelle faisant état de l'octroi de l'AMM à Manacovid par son ministère. Il s'est expliqué en substance en ces termes : étant donné les résultats satisfaisants obtenus à l'issue de l'essai clinique, on a estimé qu'on pouvait utiliser Manacovid à grande échelle et demander à la population de le prendre tout en observant les effets secondaires à collecter à la 4^e étape pour voir comment on peut améliorer. Au moment opportun, a-t-il poursuivi, on vous dira voilà, ce produit est homologué et on peut le présenter à l'OMS qui, à son tour, l'étudiera pour le recommander au niveau international³⁴. À bien comprendre les propos du ministre de tutelle, il s'agirait d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et non d'une AMM.

Autre grief, le fait de n'avoir pas publié les résultats de cet essai clinique dans une revue scientifique pour les soumettre à l'évaluation des pairs.

La polémique ne s'est pas arrêtée dans le milieu scientifique congolais et sur les réseaux sociaux. Pour en avoir le cœur net, *Congo Check* a contacté les différents services concernés : ministère de la santé, comité multisectoriel de la riposte, CNES et le ministère de la recherche. Tous ont parlé d'un avis favorable et non d'une homologation. Qui a émis cet avis favorable ? C'est le CNES. Le président du CNES a expliqué la procédure en ces termes : « Quand vous avez un avis favorable du comité national d'éthique, cet avis ne vous permet pas d'aller directement sur le marché, vous devez aller au ministère de la santé à la 3^e direction pour vous donner l'autorisation [...] »³⁵. À quel titre le CNES a-t-il émis cet avis favorable ? Y a-t-il une disposition législative ou réglementaire qui lui accorde cette prérogative ? L'Arrêté

33 « Covid-19 : le produit Manacovid autorisé en RDC ».

34 « RDC : Le processus d'homologation de l'anti-coronavirus congolais Manacovid », www.youtube.com/watch?v=daXEyVbaenM&t=62s (consulté le 14/2/2023).

35 « Aucune preuve scientifique n'atteste l'homologation de 'Manacovid' comme médicament contre la Covid-19 », <https://congocheck.net/aucune-preuve-scientifique-natteste-lhomologation-de-manacovid-comme-medicament-contre-la-covid-19> (consulté le 15/2/2023).

ministériel n°1250 du 18 décembre 2006 portant création du CNES³⁶ et la Loi n°18/035 du 13 décembre 2018 sur la santé publique n'en parlent pas. À la fin d'un essai clinique, un investigateur transmet le rapport de ses activités aux organes concernés. Il n'a pas besoin de l'avis favorable d'un organe d'évaluation pour introduire une demande d'AMM auprès d'une agence de réglementation des médicaments.

Une équipe du *Congo check* s'est rendue au bureau de l'ACOREP, où elle s'est entretenue avec un responsable de cette agence. Celui-ci a déclaré ce qui suit : « D'une manière brute, j'affirme que l'AMM a bien été délivrée en date du 24 novembre 2020. Nous étions réticents au départ mais on a finalement autorisé car c'est un produit qui a récolté plusieurs témoignages positifs »³⁷. Et ce fonctionnaire d'ajouter : « Nous sommes en pleine pandémie et tout ce qui concourt à la solution est la bienvenue. La procédure a été respectée, le Directeur (de la DPM) a échangé avec le ministre et celui-ci a même été reçu par le chef de l'Etat. Il n'y a rien à cacher, l'AMM a bien été délivrée par la DPM »³⁸. Au cours de l'entretien avec *Congo Check*, le secrétariat de l'ACOREP a déclaré que « l'on veut éviter toute déclaration officielle et on préfère laisser la primeur au ministre, à la présidence et à la riposte »³⁹.

Ce sont les « témoignages positifs » récoltés sur Manacovid qui ont encouragé l'ACOREP à lui délivrer l'AMM. En d'autres termes, les observations cliniques des gens ont pesé plus que les preuves probantes de l'efficacité et de la tolérance. S'il en est ainsi, l'opinion publique a eu raison de contester une AMM délivrée dans de telles conditions. Pendant ce temps, Manacovid se vendait en pharmacie sans ordonnance à Kinshasa à raison de plus au moins 100 \$ US le flacon. Un prix exorbitant dans un pays où les 2/3 de la population vit avec moins de deux dollars par jour, notait un observateur.

Après Manacovid, un autre produit anti-covid nommé Doubase CTM est présenté à Kinshasa le 30 décembre 2020 par le CREPPAT. Ce produit n'est pas nouveau, il a déjà été certifié comme anti-VIH et anti-hépatite virale. Il dérive de deux extraits de plantes médicinales et agit en bloquant l'enzyme qui permet au virus - que ce soit le VIH ou le SRAS-CoV-2 - de se répliquer. Aussi permet-il de bloquer les effets cytopathiques et cancéreux provoqués par le virus dans les cellules de l'hôte.

36 MINISTÈRE DE LA SANTÉ, « Arrêté ministériel n°1250/CAB/MIN/S/ZKM/043/MC/2006 du 18 décembre 2006 portant création du Comité National d'Éthique de la Santé en sigle 'CNES' », dans *Journal Officiel de la République démocratique du Congo*, Kinshasa, 15 décembre 2006, pp. 55-58 (Première partie n° 24).

37 « Le traitement Manacovid a obtenu une autorisation de mise sur le marché (Mise au point) », <https://congocheck.net/le-traitement-manacovid-a-obtenu-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-mise-au-point> (consulté le 15/2/2023).

38 « Le traitement Manacovid a obtenu une autorisation de mise sur le marché (Mise au point) ».

39 « Le traitement Manacovid a obtenu une autorisation de mise sur le marché (Mise au point) ».

Lors de la présentation du protocole de Doubase C en vue de démarrer les essais cliniques, le pharmacien-chercheur Constantin Bashengezi a déclaré qu'après la prise de Doubase C, les symptômes de Covid-19 disparaissent dans quarante-huit heures et le patient recouvre la santé. Ce qui permet de dégorger les formations médicales où les malades sont internés⁴⁰. À cette même occasion, il a anticipativement annoncé le prix d'une cure de Doubase C fixé à 50 \$ dollars américains pour un patient moyen et ce, avant que les essais cliniques n'aient commencé.

À la fin de l'essai clinique, les résultats de l'essai clinique randomisé et contrôlé de Doubase CTM ont été présentés le 15 décembre 2021 dans la salle Monekosso de l'Université de Kinshasa, en présence de certaines personnalités politiques et des membres du comité de gestion de cette université.

Les résultats préliminaires de ces essais cliniques ont démontré que Doubasse C, outre son activité antirétrovirale et anti-entérovirale, s'est avéré incisif dans le traitement de l'infection au Coronavirus SARS-COV-2 ; ce qui confirme son activité antivirale à large spectre. La quasi-absence de toxicité et d'effets secondaires aux doses thérapeutiques permet de recommander ce médicament dans la lutte contre l'infection au SARS-COV-2 et dans la prise en charge de la COVID-19⁴¹.

Fruit de 35 ans des travaux de recherche, « Doubase C est couronné par deux brevets américains et il a reçu les avis favorables du comité national d'éthique du Ministère de la Santé et du Comité d'éthique de l'école de santé publique du Ministère de l'ESU. Il est couvert par une autorisation de mise sur le marché du ministère de la Santé publique [...] »⁴².

Voilà en quelques mots les résultats concluants des essais cliniques menés par les chercheurs congolais sur des traitements anti-Covid-19 à base de la pharmacopée africaine et des médicaments standards de la médecine moderne.

2.4. Les offensives promotionnelles en faveur de Manacovid et de Doubase C

Les deux produits ont bénéficié de l'appui du chef de l'État congolais qui les a présentés, le 11 janvier 2021, comme deux produits qui promettaient par les premiers résultats qu'ils ont montrés. Aussi a-t-il promis d'en faire la promotion. L'OMS qui n'était pas encore saisie par les inventeurs de ces produits ni par les autorités congolaises a accueilli avec prudence

40 « Santé : Le centre CREPPAT présente le Doubase-C au grand public », <http://www.youtube.com/watch?v=emVUGhgW7s> (consulté le 30/3/2023).

41 « Doubase C, une 'première' en RDC », <https://www.unikinac.cd/index.php/doubase-c-une-premiere-en-rdc...> (consulté le 30/3/2023).

42 « Lutte contre la COVID-19 : La RDC se signale avec 'Doubase CTM' », <https://lequotidien.cd/lutte-contre-la-covid-19-la-rdc-se-signale-avec-doubase-ctm-2> (consulté le 30/3/2023).

ces annonces. Mais à la suite de la déclaration du président congolais sur ces deux produits, la direction de l'OMS-Afrique a dû rappeler que « Les essais cliniques sont essentiels pour fournir des preuves scientifiques sur la sécurité, l'efficacité et la qualité de tous les médicaments, que l'approche soit traditionnelle ou moderne »⁴³.

En dépit de l'appel à la prudence lancé par l'OMS, le président de la RD Congo, comme son homologue malgache, a poursuivi son offensive promotionnelle. En effet, lors d'une conférence de presse clôturant le sommet de G20 *Compact with Africa* tenu à Berlin, en août 2021, dans sa casquette de président de l'Union Africaine, le président congolais a vanté les deux produits anti-covid de son pays, Doubase C et Manacovid, lesquels, selon lui, ont montré leur efficacité. Il a assuré avoir consulté plusieurs scientifiques à ce sujet. Selon *La Libre Belgique*, cette promotion inattendue a surpris la chancelière allemande Angela Merkel et le président sud-africain Cyril Ramaphosa qui tenaient la conférence de presse ensemble avec le président congolais. La promotion de ces produits a aussi suscité des réactions perplexes sur les réseaux sociaux congolais⁴⁴. Et dans son adresse du haut de la tribune de l'Assemblée générale des Nations unies, le 21 septembre 2021, le président Tshisekedi a déclaré que des chercheurs africains ont proposé une gamme de remèdes efficaces contre le Coronavirus qui méritent d'être soutenus par les Nations-Unies et des institutions scientifiques spécialisées.

3. Des observations

Après avoir passé en revue les essais cliniques anti-covid mis en place par les chercheurs congolais, plusieurs points ont retenu notre attention et méritent d'être commentés. Mais nous nous limitons à quelques uns. À nos observations se joignent aussi celles de l'équipe conjointe d'experts de l'OMS et autres.

3.1. Nos observations

3.1.1. Confusion entre protocole d'essai clinique et protocole de soins

Une confusion entre protocole d'essai clinique et protocole de soins a été entretenue délibérément et alimentée par des acteurs de la recherche. Certains ont même présenté leurs protocoles d'essai clinique comme une solution africaine pour combattre le Covid-21. Des propos de nature à créer une « méprise thérapeutique » chez les patients.

43 « Covid-19 : La RDC salue deux produits congolais, l'OMS prudente », *Libre Afrique*, 22 janvier 2021.

44 M.-F. GROS, « Opposé au vaccin, Félix Tshisekedi promeut des produits anti-covid congolais à Berlin », *Libre Belgique*, 30 août 2021.

3.1.2. Déficit d'information

Les essais cliniques sont un sujet sensible qui soulève polémique et méfiance. Pour ce, l'opinion publique doit être correctement informée pour éviter des spéculations et la désinformation sur cette activité scientifique importante pour le progrès des connaissances et la validation des médicaments. Force est de constater que le public n'a pas été suffisamment informé sur ces essais cliniques.

En outre, nous avons constaté un manque de transparence dans la gestion des essais cliniques, en ce sens que le nombre total de protocoles d'essais cliniques enregistrés au départ et autorisés à passer les essais cliniques n'a pas été communiqué au public. C'est dans une polémique qu'on apprendra que tel protocole n'a pas reçu le feu vert de la CS. Pourquoi ne l'avoir pas communiqué avant par le canal officiel des cellules de communication s'il en existe une du moins ?

3.1.3. Parcours administratif d'un protocole de recherche

Lorsqu'un protocole d'essai clinique est approuvé par le CNES sans avoir reçu au préalable l'avis favorable de la CS, on est en droit de se demander quelle est le rôle de chaque organe d'évaluation dans ce processus. Les règles du jeu exigent que ce parcours se présente de la manière suivante : 1) enregistrement du protocole d'essai clinique auprès du service habilité du ministère de la santé ou de la recherche ; 2) évaluation scientifique par la CS du ministère de la recherche ; 3) évaluation éthique par un CER ; 4) affectation des protocoles dans des sites du déroulement d'essais cliniques par l'organe habilité ; 5) fin de l'essai clinique et transmission du rapport final de l'essai clinique aux organes concernés ; 6) annonce des résultats au public et publication dans une revue scientifique ; 7) demande d'homologation auprès de l'agence de réglementation de médicaments.

Au total, trois évaluations : deux évaluations *a priori* ou en amont (scientifique et éthique) et une évaluation *a posteriori* ou en aval auprès de l'agence de réglementation des médicaments. Un protocole d'essai clinique qui ne satisfait pas aux conditions d'évaluation scientifique ne peut passer à l'évaluation éthique, quel que soit le prétexte d'urgence sanitaire. En outre, avant d'affecter un protocole d'essai clinique dans un site, l'organe habilité à affecter vérifie si ledit protocole remplit toutes les conditions requises, c'est-à-dire un numéro d'enregistrement, le feu vert de la CS et l'approbation éthique d'un CER. Si l'un de ces trois documents manque, il est en droit de refuser de l'affecter. Et puis, un comité d'éthique, national fut-il, n'a pas d'avis favorable à émettre à la fin d'un essai clinique pour permettre à l'investigateur de présenter son dossier de demande d'AMM à l'agence de réglementation des médicaments.

3.1.4. Deux approbations éthiques pour un protocole d'essai clinique

Le protocole Bela.Unilu.20 approuvé par le CEM de l'Unilu est présenté à Kinshasa à une commission éthique. Pour quoi faire ? Le protocole Doubase C a reçu les avis favorables du comité national d'éthique du ministère de la Santé publique et du Comité d'éthique de l'école de santé publique du ministère de l'enseignement supérieur et universitaire. À quoi servent deux approbations éthiques dans un même protocole de recherche ? Une seule suffit. Un protocole de recherche approuvé par le comité d'éthique de l'école de santé publique de Kinshasa ou par celui de l'Université de Lubumbashi ou encore d'ailleurs n'a pas besoin de l'aval du CNES. C'est l'occasion de se poser des questions sur la mission et les attributions de tous ces comités, national et institutionnel, en RD Congo.

3.1.5. Le CNES

Il est étonnant de constater que le CNES soit encore en fonction jusqu'à ces jours alors qu'il devrait être remplacé par un nouveau comité d'éthique dénommé Comité national de bioéthique (CNB) institué par la Loi n°18/035 du 13 décembre 2018 fixant les principes fondamentaux relatifs à l'organisation de la santé publique, en ses articles 62-63. Cinq ans après la promulgation de cette loi, l'Exécutif n'a pas mis en place le CNB et le CNES continue d'évaluer les protocoles de recherche comme si rien n'avait changé. Pourquoi alors a-t-on créé le CNB ? À qui profite ce statu quo ?

3.1.6. De la Commission scientifique

D'après ce que les journaux ont rapporté, les réunions d'évaluation des protocoles d'essais cliniques ont été présidées par le ministre de la recherche qui s'est aussi chargé de transmettre aux chercheurs les avis scientifiques *émis* sur leurs protocoles. C'est pourquoi, divers journaux ont écrit ceci : *le ministre a accepté*, validé ou autorisé tel protocole à passer les essais cliniques. Cependant, il ne doit pas en être ainsi. Bien que la CS ait été créée par le ministre, elle est un organe technique qui doit s'organiser et fonctionner indépendamment du ministre de tutelle afin d'évaluer et d'émettre des avis scientifiques en toute indépendance et transparence. Le ministre de tutelle ne doit pas s'ingérer dans le travail de la CS jusqu'à se transformer en service de secrétariat pour communiquer des avis scientifiques aux chercheurs.

En outre, d'une part, le ministre a annoncé à *un chercheur* dans une correspondance du 2 juin 2020 que son protocole a été accepté et d'autre part, la CS a révélé au début de *décembre 2020* qu'aucun protocole ne répondait pas aux conditions d'un véritable protocole d'essai clinique et que personne n'est revenu avec un protocole modifié ou amélioré comme recommandé par la CS. Comment justifier cette cacophonie autour d'un protocole au sein d'un *même ministère* ?

3.1.7. Nombre insuffisant d'essais cliniques menés

Nous avons constaté un nombre insuffisant d'essais cliniques auxquels les produits ont été soumis, des échantillons restreints de patients ayant participé aux essais cliniques. On ne peut pas se contenter d'un seul essai clinique et d'un petit échantillon de 50 ou 100 malades pour montrer les preuves probantes de l'efficacité des produits testés. Même pendant une crise sanitaire, la phase III d'un essai clinique est toujours à grande échelle. Les résultats de ces essais cliniques présentent certes un intérêt scientifique, mais les efforts de recherche doivent se poursuivre pour fournir des preuves scientifiques probantes statistiquement sur l'efficacité des produits testés.

3.1.8. Cacophonie autour de l'AMM

En novembre 2020, le chercheur Batangu a annoncé, document officiel à l'appui, que Manacovid a obtenu l'AMM. En janvier 2021, le ministre de la santé a déclaré qu'il n'en était pas question. Pourtant, à l'ACOREP, on a confirmé que l'AMM a été bel et bien délivrée à Manacovid. Comment justifier cette cacophonie au sein d'un même ministère ?

Par ailleurs, selon les explications du ministre, Manacovid devait encore améliorer ses résultats avant d'être homologué et présenté à l'OMS. Comment peut-on délivrer une AMM à un produit dont les résultats ne sont pas définitifs ? N'aurait-il pas été indiqué de délivrer une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ?

3.1.9. Tendance à solliciter l'implication politique dans le processus des essais cliniques

Les chercheurs ont accusé le secrétariat technique de la riposte au Covid-19 de bloquer la mise en œuvre de leurs protocoles de recherche, parce qu'il a préféré les produits étrangers aux produits congolais. D'après eux, cette préférence est allée à l'encontre de la vision du chef de l'état qui a privilégié la solution africaine et fait la promotion des produits congolais. C'est pourquoi, ils ont sollicité l'implication des autorités politiques pour débloquent la situation. Qu'il nous soit permis de rappeler que c'est à la science de dicter la vérité à la politique et non le contraire.

3.2. Les observations de l'équipe conjointe de l'OMS

Une équipe conjointe d'experts de l'OMS, de la Commission de l'Unité africaine (UA) et du Centre africain de prévention et de contrôle des maladies (CDC) a séjourné à Kinshasa du 21 au 31 mars 2022 pour tirer au clair le dossier des essais cliniques sur les traitements anti-covid à base de la pharmacopée traditionnelle en RD Congo⁴⁵.

45 « L'équipe conjointe d'experts (OMS, UA, CDC Afrique) salue les efforts de la République démocratique du Congo en matière de recherche sur les traitements traditionnels de COVID19 », www.afro.who.int/fr/countries/democratic-republic-of-congo/news/lequipe-coijnointe-dexperts-

Pendant le séjour à Kinshasa, cette équipe d'experts a visité les différents sites d'essais cliniques et de production des thérapeutiques médicamenteuses anti-Covid.19. Elle a aussi rencontré les promoteurs des thérapeutiques à base traditionnelle parmi lesquelles Doubase C, Articovid, Manacovid, ainsi que le responsable du Programme national de médecine traditionnelle, les tradipraticiens de santé, le comité scientifique, l'autorité nationale de réglementation, le comité national d'éthique, les producteurs de médicaments traditionnels, l'INRB. Par la suite, les échanges ont été élargis aux scientifiques des facultés des sciences pharmaceutiques, de médecine, de santé publique et du département de la pharmacovigilance de l'Université de Kinshasa.

À la fin de leur séjour à Kinshasa, ces experts ont fait la restitution des résultats de leur mission à la fois au ministre de la santé publique, puis aux autres parties-prenantes. Ils ont félicité « la RDC qui a fait montre d'un engagement politique de haut niveau pour la promotion et le développement de la médecine traditionnelle ». Cette appropriation, ont-ils noté, favorise la recherche d'agents thérapeutiques basées sur la médecine traditionnelle contre le Covid-19 et d'autres maladies prioritaires. Aussi ont-ils souligné le « grand intérêt des enseignements tirés de cette visite qui pourraient être utilisés pour améliorer la recherche sur les essais cliniques dans la perspective des prochaines vagues de Covid-19 ».

« Cependant, la manière dont les données ont été analysées et présentées n'a pas permis de générer de telles preuves [...] »⁴⁶. En d'autres termes, les essais cliniques n'ayant pas généré des preuves scientifiques probantes de l'efficacité, la sécurité et la qualité des produits testés, l'équipe d'experts de l'OMS et autres n'en a pas validé les résultats. Toutefois, « Les experts continueront de fournir l'assistance technique à la RD Congo pour lui permettre de documenter et d'accélérer le processus de recherche et développement de ses produits ».

L'équipe conjointe d'experts a appelé les autorités nationales congolaises à « développer un cadre juridique pour la protection des droits de propriété intellectuelle et des connaissances médicales traditionnelles », et à fournir un effort pour « **intégrer des cours de formation sur les essais cliniques de la médecine traditionnelle dans les programmes d'enseignement en sciences de la santé** ».

On accusera certes l'OMS de faire obstruction aux innovations africaines et de défendre les intérêts des lobbies pharmaceutiques. Ce refrain n'est pas nouveau, mais nous devons faire la part des choses. L'OMS rappelle les principes et les règles à suivre en la matière pour une recherche rigoureuse et crédible du point de vue scientifique et éthique. Si cela constitue un frein aux initiatives africaines, il est alors temps pour nous de changer nos logiciels pour nous mettre en phase avec le monde actuel.

oms-ua-cdc-afrique-salue-les-efforts-de-la-republique-du-congo. (consulté le 30 /3/2023).

46 « L'équipe conjointe d'experts (OMS, UA, CDC Afrique) salue les efforts ».

4. Des leçons à tirer

Nous devons d'abord reconnaître que les chercheurs congolais ont fait preuve d'un engagement scientifique de haut niveau par la mise au point des traitements à base de la pharmacopée africaine et autres pour traiter le Covid-19. La RD Congo a les capacités de mener la RBM. Mais cette recherche doit se conformer davantage aux exigences méthodologiques et éthiques modernes afin de se démarquer de la pratique des tradipraticiens de santé. Il est indispensable de prendre en compte les recommandations de l'équipe d'experts de l'OMS, à l'exemple de Madagascar.

En effet, après avoir défié l'OMS, les autorités malgaches ont fini par se rendre à l'évidence de la nécessité de prendre en compte les recommandations de l'Organisme onusien. Pour ce, les chercheurs malgaches ont modifié le protocole de Covid-Organics (CVO). De la tisane CVO (première déclinaison), ils sont passés à l'*artesanate* injectable (deuxième déclinaison) en phase II d'essai clinique pour aboutir à un nouveau produit (en troisième déclinaison) appelé « le CVO+ curatif en gélule ». Un remède traditionnel amélioré à base d'extraits lyophilisés d'*Artemisia annua* et d'autres plantes médicinales destinées au traitement des formes légères et modérées de Covid-19.

Les chercheurs malgaches et l'OMS ont fini par élaborer un protocole d'essai clinique de phase III sur « le CVO+ curatif, un Remède Traditionnel Amélioré, sous forme de gélules à base d'extraits lyophilisés d'*Artemisia annua* et d'autres plantes médicinales et destinées au traitement des formes légères et modérées de la Covid-19 ». Ce protocole a été soumis à l'essai clinique de phase III, contrôlé, randomisé et en double aveugle, du 18 janvier 2021 à mai 2021. Résultats concluants : le CVO+ curatif est efficace pour les formes légères et modérées de Covid-19 ; il réduit le temps de récupération et prévient la progression du Covid-19. De plus, le schéma thérapeutique a aussi montré un profil d'innocuité acceptable⁴⁷.

Du 14 au 18 février 2022, une équipe conjointe de l'OMS et du Comité consultatif régional d'experts en médecine traditionnelle pour la riposte au Covid-19 (REACT) a séjourné à Madagascar pour évaluer le développement de tous les travaux du CVO+. À l'issue de la visite, l'équipe conjointe de l'OMS et du REACT a déclaré le bilan positif et demandé de passer à l'étape de dépôt d'un dossier complet de demande d'AMM auprès de l'Agence du médicament de Madagascar⁴⁸. Un pas important franchi pour la reconnaissance internationale de ce produit malagasy.

47 « Covid-19 : CVO+ Interview exclusive du Directeur général de Pharmalagasy, Pierre Raelina Andriambololona », 12 juillet 2021, <https://madagascar.media.com/CVO-interview-direteur-general-pharmalagasy-pierre-andriambololona> (Consulté le 2/3/2023) ; « Traitement de la Covid-19 – Le CVO plus curatif fait ses preuves à l'issue d'un essai clinique », <https://laverite.mg/politique/lem/13784-traitement-de-la-covid-19-le-%20cvo-plus%20-%20curatif-fait-ses-preuves> (Consulté le 2/3/2023).

48 M. MARCHAL, « CVO+ : l'OMS conseille une demande de mise sur le marché auprès de l'Agence du Médicament de Madagascar », <https://www.temoiganges.re/politique/sante/cvo-l-oms-conseille-une-demande-de-mise-sur-le-marche-aupres-de-l-agence-du-medicam...> (consulté le 10/3/2023).

Ainsi, s'est terminé en beauté ce grand feuilleton de la réponse malgache à la pandémie de Covid-19, après deux ans de polémique. La firme pharmaceutique Pharmalagasy et ses partenaires se sont engagés à fabriquer ce produit et le commercialiser à grande échelle⁴⁹.

Pour revenir au cas de la RD Congo, bon nombre de nos observations concernent le non-respect des procédures et des attributions dévolues aux organes d'évaluation. C'est la conséquence de l'absence d'un cadre législatif ou réglementaire *spécifique* national sur la recherche en santé impliquant des sujets humains.

On nous rétorquera que ce cadre existe, à savoir les *Lignes directrices pour l'évaluation éthique de la recherche impliquant des sujets humains en RD Congo*. Ce document disponible sur internet ne porte pas la date de sa rédaction et n'est pas couvert par un arrêté ministériel. Il est simplement préfacé par le secrétaire général à la santé. À notre avis, c'est un document de travail soumis à l'appréciation des « experts » pour avis et considérations.

En 2017, nous avons adressé au ministre de la santé, avec copies réservées aux organes concernés, 47 pages d'annotations sur la forme et le fond de ce texte. Sept ans après, nous constatons avec étonnement que les mêmes *Lignes directrices* sont toujours sur internet avec les mêmes lacunes et certains organes d'évaluation y font référence. Quelle image donne-t-on du pays ? Ces *Lignes directrices* n'étant pas signées ou publiées par le Législateur ou l'Exécutif congolais, elles ne constituent pas une référence normative en matière de recherche en santé en RD Congo. Même si c'était le cas, nous rappelons avec force qu'elles ne sont pas adaptées ou appropriées à réglementer la recherche sur l'être humain dans le domaine de la santé en RD Congo. Le pays a besoin d'une **loi spécifique** pour réglementer ladite recherche et non des lignes directrices.

En effet, notre pays s'aligne sur le système juridique latin ou romano-germanique (à l'opposé du système juridique anglo-saxon *Common Law*) dans lequel la hiérarchie des textes de droits se présente comme suit : Loi fondamentale, textes législatifs, règlements (ordonnance, décret et arrêté). Le législateur élabore des lois et délègue à l'Exécutif le pouvoir d'élaborer des règlements. Les lois et les règlements ont force de loi. Outre les règlements ayant d'effet juridique, l'Exécutif élabore de nombreux documents désignés sous diverses dénominations comme Politique, Plan d'action, Circulaire, Lignes directrices et autres. Ces textes sont des outils administratifs dépourvus d'effet juridique.

49 A. FOULON, « Lancement d'un médicament malgache contre le Covid-19. Des essais cliniques validés par l'OMS », *Eco Austral*, n° 368, 9 mai 2022, www.ecoaustral.com/lancement-dun-medicament-malgache-contre-le-Covid-19-des-essais-cliniques-valides-par-loms (consulté le 15/3/2023).

Par ailleurs, la recherche sur l'être humain comporte des risques d'atteintes à la personne et à ses droits avec des implications juridiques et sociales. Pour ce, elle doit être régie non par des lignes directrices qui par définition sont une recommandation ou un texte d'orientation, mais par une loi qui doit établir les responsabilités des uns et des autres devant la loi. Au Sénégal, par exemple, la recherche en santé est encadrée par une loi, en l'occurrence la « *Loi n° 2009-17 portant Code d'Éthique pour la recherche en santé* ». Il en est de même au Bénin, pour ne citer que ces deux pays francophones. En RD Congo, le Législateur est appelé à élaborer une loi spécifique sur la recherche impliquant des êtres humains dans le domaine de la santé⁵⁰. Cette loi énoncera les principes scientifiques et éthiques qui guideront la recherche et déterminera son champ d'application. Aussi fixera-t-elle les conditions de la réalisation de la recherche sur l'homme et définira les modalités de sa régulation non pas par un comité national d'éthique comme c'est le cas aujourd'hui, mais uniquement par des CER institutionnels (locaux) dans la perspective de la décentralisation de l'évaluation éthique des protocoles de recherche. En application de cette loi, un décret du premier ministre instituera un mécanisme de régulation de la recherche conformément à ladite loi. Enfin, un arrêté conjoint des ministres de la recherche scientifique et de la santé fixera l'organisation et le fonctionnement de ce mécanisme de régulation de la recherche. Une fois ce cadre fixé, il nous évitera de nous égarer dans des considérations partisans et inutiles. Il y va de l'image de notre pays à la face du monde.

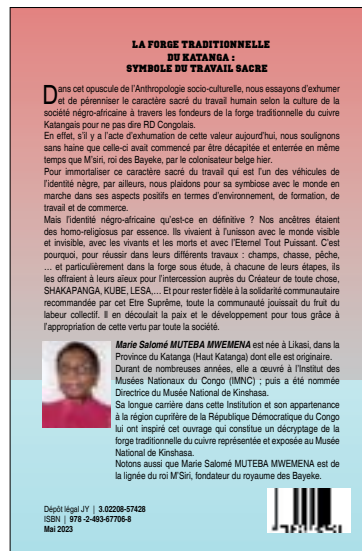
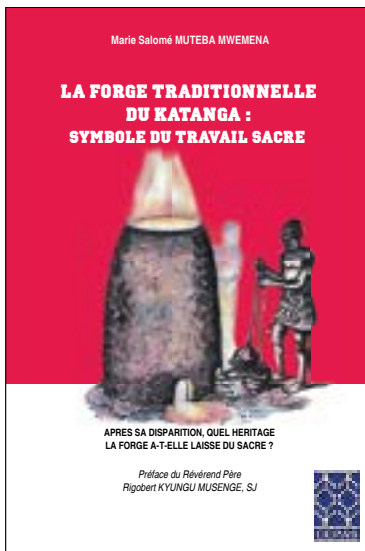
Conclusion

Dans cette étude, nous avons essayé de comprendre comment les essais cliniques des traitements anti-Covid-19 menés par des chercheurs congolais se sont déroulés. Après l'évaluation des protocoles d'essais cliniques par la CS et le CNES, la mise en œuvre de ces essais cliniques a pris du retard pour des raisons de disponibilité des patients, a-t-on dit. Mais ce retard a été diversement interprété par les chercheurs qui ont accusé le Secrétariat technique du Comité multisectoriel de bloquer leurs protocoles au profit de celui du Pr français Didier Raoult. S'en est suivie une polémique alimentée par des interviews aux allures d'une querelle byzantine et par une rhétorique désobligeante envers les membres de la CS et du Secrétariat technique. Les essais cliniques ont fini par démarrer et ont abouti aux résultats concluants, selon les investigateurs. Après l'étude des dossiers

⁵⁰ La Loi n°18/035 du 13 décembre 2018 fixant les principes fondamentaux relatifs à l'organisation de la santé publique en RD Congo, en ses articles 62-79, se limite à la recherche biomédicale et donne une définition de la recherche biomédicale qui n'est pas en phase avec la terminologie usuelle et l'acceptation internationale. Et puis, elle est incomplète. C'est pourquoi, elle est à modifier avant d'être intégrée dans un projet de *loi spécifique sur la recherche en santé impliquant des êtres humains en RD Congo*.

de demande d'homologation à l'ACOREP, les produits mis au point ont obtenu soit l'AMM soit l'ATU.

En revanche, les résultats de ces essais cliniques n'ont pas été validés par l'équipe conjointe d'experts de l'OMS, de l'UA et du CDC en mission d'évaluation en mars 2022 à Kinshasa. D'après ces experts, la manière dont ces essais cliniques ont été menés n'a pas permis de générer des preuves scientifiques probantes sur l'efficacité, la sécurité et la qualité des produits testés. La solution africaine tant prônée devra encore affiner ses armes afin de gagner la prochaine bataille. D'où l'obligation pour les chercheurs de conformer à l'avenir leurs protocoles d'essais cliniques, « que l'approche soit traditionnelle ou moderne », à une méthodologique rigoureuse conforme au standard international en la matière. C'est le passage obligé pour une recherche de qualité du point de vue scientifique et éthique, une recherche crédible aux yeux de la communauté scientifique internationale. ■



Marie Salomé MUTEBA MWAMENA, *La Forge traditionnelle du Katanga : Symbole du travail sacré*, Kinshasa, CEPAS, 2023, 120 pages.