



Article analysé

Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet. 2020 May 22; S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. Online ahead of print.

Hydroxychloroquine et Covid-19: l'invraisemblable feuilleton

Pascal De March
MCU-PH, Université de Lorraine
Responsable de rubrique

L'efficacité supposée de l'hydroxychloroquine, associée ou non à l'azithromycine, sur la charge virale et l'évolution de la Covid-19 restera quoi qu'il arrive, tout comme la pénurie de masques, l'un des grands sujets de controverse aux multiples rebondissements de cette crise sans précédent. Le dernier épisode de ce drôle de feuilleton concerne la publication dans *The Lancet*, revue de référence médicale internationale de premier ordre, d'une étude supposée démontrer l'inefficacité, voire la dangerosité de ces médicaments sur les patients atteints de Covid-19. Ses conséquences politiques, médiatiques et scientifiques surréalistes sont révélatrices de l'importance prise par la littérature scientifique et de la manière de l'aborder. Comment cela a-t-il été possible? C'est l'éclairage que nous vous pro-

posons cette semaine en vous livrant tout d'abord l'essentiel de cette publication dont les conclusions ont emporté le ministre de la Santé puis l'OMS avant de devenir totalement sulfureuse puis d'être finalement retirée.

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective portant sur 96 032 patients confirmés Covid-19 par PCR, hospitalisés entre le 20 décembre et le 14 avril dans 671 établissements répartis sur les 6 continents, et ayant accepté de contribuer à une base de données médicales collectées à intervalles réguliers afin de « limiter la perte de données et les biais de sélection ». Son but est d'évaluer les effets de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine employée seule ou en association avec un macrolide (azithromycine) dans le traitement de la Covid-19 du point de vue de la mortalité à l'hôpital d'une part, et sur l'occurrence des arythmies ventriculaires spontanées chez ces malades d'autre part. Ses auteurs mettent en avant l'entendue et les caractéristiques de leur base de données représentative de la population internationale pour évaluer ainsi les effets de ces médicaments dans ce qu'ils considèrent être une réalité clinique mondiale, à l'inverse des études précédemment publiées qu'ils qualifient « de petites études anecdotiques » ou d'études « peu randomisées sans conclusions pertinentes ».

À partir d'un groupe témoins de 81 144 patients et d'un groupe test de 10 698 patients ayant reçu l'un des traitements à base de chloroquine moins de 48 heures après le diagnostic de Covid-19, les auteurs concluent que leur étude n'a pu mettre en évidence aucun effet bénéfique des molécules étudiées, mais que, au contraire, ils ont observé chez ces patients un risque accru d'arythmies ventriculaires et de décès comparé aux patients n'ayant pas reçu ce type de traitement, et ce avec un indice de significativité très élevé. Par ailleurs, les auteurs ont utilisé plusieurs méthodes statistiques pour contrôler les facteurs de confusion les plus probables tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle, les maladies cardiaques, pulmonaires ou encore les effets du tabac. Cela montre que ces variables différentes du traitement étudié et susceptibles de modifier les résultats mesurés n'ont pas eu d'influence grâce à leur homogénéité de répartition dans les différents groupes et sous-groupes. Toutefois, si la méthodologie conduite dans cette étude est sérieuse et bien construite, les doutes mis en évidence quant à la sincérité de la base de données fournie par la société Surgisphère, dont le président est le second auteur de cette étude et qui n'ont pu être levés par ce dernier, ont conduit les trois autres auteurs à se rétracter et à demander le retrait de cet article, annulant de fait l'intégralité de ses résultats et conclusions publiés.



COMMENTAIRES

Dans mes précédentes revues de presse de décryptage et dans la webconférence – toujours disponible sur le site sur le site internet de L'Information Dentaire* –, je vous expliquais que la valeur d'une publication est liée au type d'étude conduit, à sa méthodologie, mais aussi à la revue dans laquelle elle paraît. Les revues scientifiques sont en effet classées selon un indice « de reconnaissance » dans la presse scientifique, appelé facteur d'impact, qui traduit indirectement la rigueur avec laquelle les articles publiés sont analysés et sélectionnés par une revue dont les publications sont largement reconnues et citées par la communauté scientifique. *The Lancet*, qui est aussi reconnu pour ses prises de position tranchées, affiche ainsi un impact factor (IF) de 59,1, soit le deuxième des revues médicales généralistes derrière *The New England Journal of Medicine* (70,6), dans laquelle les mêmes auteurs avaient publié le 1^{er} mai sur l'innocuité des médicaments antihypertenseurs chez les malades atteints de Covid-19. En comparaison, la célèbre revue *Nature* présente un IF de 43 et *Dental Materials* de 4,4!


L'étude de Mehra mise en ligne par *The Lancet* le 22 mai était accompagnée d'un éditorial rédigé par deux chercheurs Inserm de l'APHP (Christian Funck-Brentano et Joe-Elie Salem) rapportant l'essentiel de cette étude pour pointer la dangerosité potentielle de la chloroquine et dérivés chez les patients Covid +. Le lendemain, le ministre de la Santé, Olivier Véran, saisit le Haut conseil de la santé publique pour demander une révision des règles dérogatoires de prescription de l'hydroxychloroquine. Le 25 mai, l'Organisation mondiale de la santé annonce la suspension des essais portant sur l'hydroxychloroquine contre la Covid-19 suivie, le lendemain, par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) qui suspend 16 essais en cours. En parallèle, le professeur Didier Raoult, défenseur du traitement, dénonce dans plusieurs médias « une étude biaisée basée sur de l'exploitation de big-data mal maîtrisée » aux résultats incohérents avec ses propres données et observations cliniques à l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée.

Si la méthodologie d'analyse conduite dans l'article est rigoureuse, la forte cohérence et l'homogénéité des groupes sur les facteurs confondants et les détails des matériels et méthodes interpellent des dizaines d'experts, dont Didier Raoult, mais aussi certains réfractaires à la chloroquine qui adressent ensemble une lettre ouverte aux

auteurs et à la prestigieuse revue pour demander des précisions sur la base de données employée et son origine. En effet, l'article classe notamment les groupes par continent sans préciser les pays et les hôpitaux, alors que les modalités de traitement et de prise en charge diffèrent selon les systèmes et stratégies de santé. Plus troublant encore, on trouve dans les sous-groupes, parmi les facteurs confondants, la notion d'origine ethnique, alors que la collecte de ce type de données est interdite dans de nombreux pays, dont la France. De plus, la notion d'effet dose, qui détermine la dose à laquelle le médicament devient nuisible, qui est quasi systématiquement déterminée dans une étude démontrant la nocivité d'une molécule, n'est pas abordée par l'article, de même qu'aucune information sur l'état santé des patients hospitalisés n'est fournie. Mais la première faille dans les données, révélée par *The Guardian*, concerne les patients présentés par Surgisphère comme originaires d'Australie, dont le nombre était incompatible avec les données australiennes. Sapan Desa, co-auteur de l'article et président de Surgisphère, concède une erreur de classement des patients d'un hôpital asiatique dans les données australiennes, ce qui oblige *The Lancet* à publier un *erratum* le 29 mai, sans toutefois remettre en cause les conclusions de l'étude. Interrogé le 2 juin sur la polémique grandissante relative à la solidité de l'étude, Olivier Véran répond que « ce n'est pas parce qu'une étude est contestée qu'elle est contestable » et maintient sa position. Ce même jour, *The Lancet* annonce sur son site que les auteurs de l'article non affiliés à Surgisphère ont commandé un audit indépendant sur l'origine des données exploitées et publie une mise en garde concernant cet article sur lequel « de sérieuses questions scientifiques sont posées ». Le 3 juin, à l'issue du Conseil des ministres, la porte-parole du gouvernement annonce que le ministre de la Santé a écrit au *Lancet* pour demander « une relecture des données brutes telles qu'elles avaient été livrées dans le cadre de l'étude », mais précise que « les autorités sanitaires en France ou à l'international se sont fondées sur différentes études » pour prendre leur décision sur la « suspension des essais cliniques sur l'hydroxychloroquine ». Cependant, c'est précisément sur l'origine et la sincérité de ces données brutes que se cristallisent les critiques. Ce même jour, l'OMS annonce la reprise des essais cliniques sur l'hydroxychloroquine. Le 4 juin, trois des quatre auteurs de l'article, estimant ne pas avoir reçu de Surgisphère les réponses attendues, publient dans *The Lancet* une demande de retrait de

leur article et présentent leurs excuses aux lecteurs et éditeur de la revue britannique. L'article paru précédemment dans *The New England Journal of Medicine* à partir de la même source de données est également retiré dans la foulée.

Dans cet incroyable feuilleton, nous pouvons mettre en évidence deux phénomènes sociétaux parallèles: d'une part, les pouvoirs politiques, aux niveaux national et international, ont pris des décisions de santé publique d'une importance considérable sur la seule base d'une publication scientifique dans une revue de référence, et, d'autre part, une communauté scientifique diverse s'est concentrée sur l'analyse des méthodes de l'article pour en révéler des failles ayant conduit finalement à son annulation. Reste à comprendre comment des revues aussi exigeantes que *The Lancet* et *The New England Journal of Medicine*, qui disposent dans leur comité de lecture des meilleurs experts mondiaux, ont pu aboutir à ces publications. S'il est difficile ou imprudent d'envisager une quelconque influence dans le fonctionnement de ces revues qui génèrent des milliards de dollars de chiffre d'affaires et de bénéfices, l'importance et l'influence des publications internationales se révèlent ici au monde entier, de même que leurs failles ou faiblesses. Elles sont depuis longtemps déjà un enjeu politico-stratégique de premier plan puisque le classement de Shanghai, qui évalue les universités du monde entier, dont on pourrait penser que le but est de transmettre savoir et compétences, repose essentiellement sur leur production scientifique, tandis qu'aucun critère de classement n'évalue la qualité de l'enseignement ni le niveau des élèves diplômés.

Si l'article de Mehra et coll. a sans doute émoussé la lame affûtée du *Lancet*, il doit d'abord nous faire réfléchir sur la manière d'appréhender les références scientifiques à tous les niveaux. Si elles sont incontestablement indispensables au partage des connaissances et aux progrès de la science, les publications doivent toujours être considérées avec prudence, resituées dans le contexte particulier de l'étude concernée et de ses limites. C'est ce que nous nous efforçons de faire dans votre rubrique revue de presse. Quoi qu'il en soit, cet épisode va bien au-delà de la seule valeur des publications scientifiques. Dans ce que certains nous vantent comme un « monde d'après » plein d'espoirs et de prises de conscience, il existe aussi surtout des doutes et de nombreuses questions qui attendent des réponses... 

* Retrouvez la webconférence sur le décryptage des articles internationaux sur le site internet de l'Information Dentaire : <https://www.information-dentaire.fr/evenements/webconferences/que-valent-les-references-bibliographiques>