



CIRANO

Allier savoir et décision

Faut-il valider l'efficacité de la chloroquine avec la même méthode que celle du parachute ?

GEORGES BORGÈS DA SILVA

ROXANE BORGÈS DA SILVA

2020PE-16

PERSPECTIVES / INSIGHTS
Texte d'opinion / Opinion Piece

PE

Un article de la catégorie Perspectives est un texte d'opinion court présentant une analyse éclairée et rigoureusement documentée. Les idées et les opinions émises dans cette publication sont sous l'unique responsabilité des auteurs et ne représentent pas nécessairement les positions du CIRANO ou de ses partenaires.

[7 Mai 2020]

Faut-il valider l'efficacité de la chloroquine avec la même méthode que celle du parachute ?

GEORGES BORGÈS DA SILVA

MÉDECIN SPÉCIALISTE EN SANTÉ PUBLIQUE, FORMATEUR EN RECHERCHE ET PUBLICATION SCIENTIFIQUES, TOULON (FRANCE)

ROXANE BORGÈS DA SILVA

PROFESSEURE AGRÉGÉE, DÉPARTEMENT DE GESTION, D'ÉVALUATION ET DE POLITIQUE DE SANTÉ DE L'ÉCOLE DE SANTÉ PUBLIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

CHERCHEUSE, CENTRE DE RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE
CHERCHEURE ET FELLOW CIRANO

L'Institut hospitalier universitaire (IHU) Méditerranée Infection de Marseille a diffusé sur Youtube une série de communications regroupées sur le thème « Contre la méthode » lors d'une soirée scientifique des jeudis de l'IHU du 13 février 2020. La citation de GC Smith sur le « paradigme du parachute » dans la communication du Pr Didier Raoult¹, reprise dans celle du Dr Jean-Christophe Lagier « Contre les essais randomisés »², a retenu notre attention.

Le *British Medical Journal* (BMJ) offre à ses lecteurs des articles facétieux dans son numéro de Noël. Ces articles équivalent ceux du 1^{er} avril des médias français. Ainsi en 2003, par dérision envers les opposants à la méthode scientifique, il a publié un article mettant en cause l'usage du parachute en s'appuyant sur le fait qu'aucun essai contrôlé (un groupe avec et un groupe sans parachute) n'a été effectué pour affirmer son efficacité³. Un essai contrôlé a pour objectif de comparer les résultats d'un groupe traité et d'un groupe non traité de la même manière (c'est-à-dire avec un placebo, ou avec le traitement de référence quand il existe, ou bien avec un traitement concurrent).

A l'IHU Méditerranée Infection de Marseille, les deux intervenants cités plus haut ont interprété cet article comme s'il s'agissait d'un article scientifique et non pas d'un article humoristique. Pourtant la note en fin d'article est très explicite sur la plaisanterie que voulaient faire les auteurs du BMJ :

« Contributors GCSS had the original idea. JPP tried to talk him out of it. JPP did the first literature search but GCSS lost it. GCSS drafted the manuscript but JPP deleted all the best jokes. GCSS is the guarantor, and JPP says it serves him right. »

La table des matières de ce numéro spécial de Noël est très éloquente du type d'articles qu'il présente⁴. Dans leurs communications, les intervenants de l'IHU Méditerranée infection montrent que les essais cliniques ne pouvaient pas s'imposer comme arbitre de l'efficacité d'un médicament puisque le parachute s'est imposé sans essai contrôlé. Pour eux, cet article fantasque montrerait que l'étude observationnelle a autant de valeur probante que l'essai clinique.

Dans son numéro de Noël 2018, le BMJ a publié un nouvel article sur le parachute⁵. Dans ce dernier, un essai contrôlé a été réalisé entre un groupe avec parachute et un autre sans parachute. L'essai a conclu que le parachute n'apporte pas d'avantage significatif en termes de décès ou de traumatismes. Comble de dérision, la méthode précise que l'avion était à l'arrêt et son seuil de porte était à 60 cm du sol. Ce nouvel article, ne devrait pas apporter plus de crédit à l'opposition aux essais cliniques exprimée par l'IHU de Marseille.

Pourquoi n'est-il pas possible d'évaluer l'efficacité d'un médicament par une étude observationnelle, comme cela l'a été pour le parachute ?

Aristote l'a constaté il y a 2400 ans, Newton l'a énoncé avant qu'Einstein l'intègre dans un cadre plus général : il existe une loi régissant notre univers qui s'appelle la loi de la gravitation. Cette loi indique que la chute d'un corps lourd subit une force l'entraînant vers la Terre avec une accélération continue contre laquelle seule la résistance de l'air vient s'opposer. Pour un corps humain défini par ses caractéristiques anatomiques, il est tout à fait possible de calculer la vitesse à laquelle il va s'écraser sur la terre, selon la hauteur de la chute. Depuis 1797 (après un essai avec un chien l'année précédente), les différents essais observationnels de parachutes ont eu pour objectif de se servir de la portance de l'air pour ralentir la chute. Il n'y a jamais eu de groupe témoin non équipé, car on connaissait parfaitement l'effet mortel systématique de la loi de la gravitation sur le corps humain.

De même, quand un médicament est mis en œuvre contre une maladie systématiquement mortelle, on se situe dans le même contexte que celui de la lutte contre la loi de la gravitation. Un essai clinique avec un groupe témoin non traité n'a pas d'intérêt (et n'est pas éthique). Si le médicament réduit systématiquement la mortalité d'un nombre adapté de personnes, on peut conclure qu'il est efficace sur le taux de mortalité avec très peu de risque de se tromper.

Concernant la maladie COVID-19, son taux de mortalité n'est pas encore bien précisé. Prenons l'exemple de la France qui a passé le pic de la pandémie. Fin avril 2020 le nombre de décès était de 24 376. Si on définit la population atteinte comme étant celle qui a eu un test positif, la France se situe à un taux de mortalité de 5 %. L'Allemagne se placerait à un taux de 0,2 % (avec quatre fois plus de tests positifs). En France, selon une estimation de médecins généralistes, le nombre de décès pourrait être majoré de 9 000 cas survenus en ambulatoire. Concernant les cas positifs, l'Institut Pasteur a estimé que 3,7 millions d'individus de la population française avaient été infectés. Avec ces dernières estimations, le taux de décès se

situerait aux environs de 0,9 %. Toutes ces estimations sont évidemment très approximatives puisqu'il faut tenir compte des différences de mode de comptabilisation des cas suivant les pays.

Sur la base des connaissances actuelles, comment juger de l'efficacité d'un médicament comme l'hydroxychloroquine à partir d'une étude⁶ qui relève 16 décès (1,3 %) pour 1 248 personnes traitées et d'une autre étude non publiée⁷ qui indique un taux de décès de 0,5 % ? Ces taux sont faibles mais proches des taux de mortalité nationaux résultants de traitement non spécifiques. C'est pour répondre en minimisant le risque d'erreur (biais) dans la réalisation d'une expérimentation et dans les conclusions à en tirer que les essais cliniques ont été mis au point. Les modalités d'organisation et de présentation du rapport de fin d'essai⁸ ont été précisées.

Pourquoi des essais cliniques ?

Selon Giraud A⁹, la médecine a vécu du XIXe siècle jusqu'aux années 1970 sur un modèle mécaniste. On pensait que le corps humain fonctionnait selon des lois complexes, mais appréhendables par la connaissance et que les médicaments pourraient agir dans le corps humain selon les propriétés qu'on leur reconnaissait. Ainsi, à la fin du XXe siècle on imaginait encore que les progrès de la médecine parviendraient à éradiquer les grandes maladies dont souffrent les populations.

Mais les prédictions du modèle mécaniste¹⁰, parfois basées sur des constats de laboratoire, n'ont pas toujours été confirmées par les essais cliniques en pratique réelle. Ainsi les médicaments antiarythmiques de classe I ont été préconisés après infarctus en cas d'extra-systolie ventriculaire, pour prévenir la mort subite. Des essais cliniques contre placebo ont montré une majoration des décès. Longtemps utilisés, ils auraient induit autant de décès aux USA que les guerres du Viêt Nam et de Corée.

Les déboires des modèles mécanistes, les résistances microbiennes et l'émergence de nouvelles maladies ont montré que l'instabilité et la complexité des systèmes, connues dans d'autres domaines des sciences, s'étendent également à la médecine. La gestion de l'incertitude et de la complexité est apparue nécessaire.

L'épidémiologie clinique (ou recherche clinique) a été proposée comme une discipline permettant à la médecine de porter des conclusions plus conformes à la réalité clinique que celles dérivées de la foi dans le modèle mécaniste.

L'épidémiologie clinique (ou recherche clinique) a été proposée comme une discipline permettant à la médecine de porter des conclusions plus conformes à la réalité clinique que celles dérivées de la foi dans le modèle mécaniste. Pour cela, elle a intégré l'incertitude dans ses raisonnements, à l'aide des outils statistiques. Il s'agissait de passer d'un paradigme d'explication (déterminisme, certitude) à un paradigme de prédiction intégrant l'usage des probabilités (donc des éléments

d'incertitude) dans sa réalité. La connaissance des mécanismes des maladies est souvent insuffisante pour poser des diagnostics et prescrire des traitements appropriés, efficaces et sûrs. Il a été nécessaire d'utiliser une méthode rigoureuse d'observation et de classification pour en contrôler autant que possible les facteurs de variations, de biais et d'erreurs. Ainsi les essais cliniques en double aveugle, randomisés et contrôlés¹¹ sont devenus la méthode de référence pour la validation de l'efficacité des médicaments. Ce modèle, sans être parfait, est celui qui dans l'état actuel de nos connaissances permet le mieux d'éviter les erreurs systématiques lors des essais de médicaments.

Nous sommes surpris par le déni de l'évolution de la médecine de la part de chercheurs de grande réputation, mais aussi par le manque de réactivité de la communauté des chercheurs et des décideurs. La mise en œuvre rapide d'un essai clinique bien mené aurait permis d'éviter des débats inutiles et beaucoup de pertes de temps et d'argent. Miser sur la rigueur scientifique pour faire avancer la science au profit de la santé des populations est fondamental.

NOTES

¹ Raoult D. [Contre la méthode](#). Les jeudis de l'IHU. 13 février 2020. Marseille : IHU Méditerranée Infection. 19e minute.

² Lagier JC. [Contre les essais randomisés](#). Les Jeudis de l'IHU. 13 février 2020. Marseille : IHU Méditerranée Infection. 6e minute.

³ Smith GC, et al. [Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials](#). BMJ 2003;327:1459-61.

⁴ BMJ. 2033 ; 327(7429).

⁵ Yeh RW, et al. [Parachute use to prevent death and major trauma when jumping from aircraft: randomized controlled trial](#). BMJ 2018; 363.

⁶ Million M. [Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France](#) (version provisoire). IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France ; 2020.

⁷ [IHU Méditerranée Infection](#), Marseille, France ; 2020.

⁸ [CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials](#). Equator Network. Oxford, UK ; 2010.

⁹ Giraud A. Evaluation médicale des soins hospitaliers. Paris : Economica, Collection santé publique ; 1992.

¹⁰ Manon S. [Le modèle mécanique](#). Philog, cours de philosophie. 2008.

¹¹ Contrôlé veut dire que la comparaison se fait entre au moins deux groupes de patients. Randomisé signifie que le hasard a régi la répartition entre les groupes. En double aveugle, signifie que ni le patient ni celui qui donne le médicament ne sait lequel des produits comparés est donné. Le groupe qui ne reçoit pas le médicament étudié peut recevoir le traitement de référence s'il existe, ou un autre médicament comparable, ou bien un placebo s'il n'y a pas de traitement de référence. Tous les patients reçoivent en plus les traitements dont ils ont besoin.