

Hydroxychloroquine : le débat est loin d'être clos

Guillaume Fürst

En tant qu'enseignant en méthodologie de recherche et analyse de données dans deux universités suisses, je suis frappé par le manque de distance critique qui entoure souvent chaque « verdict » associé à chaque nouvelle étude portant sur les bienfaits ou méfaits de l'hydroxychloroquine (HCQ). Dans ce contexte, j'ai été très surpris de voir l'étude Fiolet et al. présentée dans *Le Temps* du 27 août sans aucun recul ou avis contradictoire. Certes, la méta-analyse de Fiolet et al. est solide au niveau strictement technique ou statistique. Toutefois, au niveau méthodologique, elle comporte des faiblesses qui méritent d'être mentionnées.

Tout d'abord, cette méta-analyse n'intègre pas et ne teste pas explicitement le rôle de certaines variables clés du traitement : (1) la dose d'HCQ administrée aux patients ; (2) le stade de la maladie de ces patients au moment où l'HCQ leur est prescrite ; (3) la durée du traitement. Or plusieurs de ces facteurs, sinon tous, semblent déterminants pour la réussite du traitement et/ou l'apparition d'effets secondaires. Malheureusement, une méta-analyse qui permettrait de tester l'effet de toutes ces variables nécessiterait beaucoup plus d'études primaires que celles actuellement disponibles.

D'ailleurs, le nombre d'études prises en compte dans la méta-analyse de Fiolet et al. est relativement faible, surtout que les auteurs ont « découpé » l'analyse en distinguant le type d'étude (observationnelle ; randomisée en double-aveugle) et le type de traitement (HCQ seule ; HCQ + azothromycine). Dans le tableau 1 de leur article, on découvre en effet que seules trois études randomisées en double-aveugle ont testé l'effet de l'HCQ, alors qu'une seule étude randomisée en double-aveugle a testé la combinaison HCQ + azothromycine.

Ce (très) faible nombre d'études randomisées en double-aveugle pose plusieurs problèmes. Tout d'abord, il ne permet guère de synthèse ou de méta-analyse. C'est absolument évident dans le cas où il n'y a qu'une seule étude ; là où il y en a trois, c'est très discutable également, car une de ces trois études, du fait du très grand nombre de patients qu'elle contient, pèse beaucoup plus lourd que les deux autres, nettement plus petites. La « synthèse » de ces trois études donne donc des résultats quasiment identiques à ceux de la grande étude seule : le risque relatif estimé est en effet exactement le même dans les deux cas. Les seules différences entre les résultats de la méta-analyse et les résultats de l'étude seule se situent à la *deuxième décimale* des valeurs de l'intervalle de confiance associé à l'estimation de ce risque.

De plus, toutes les autres études incluses dans cette méta-analyse (25 sur 29) sont des études *observationnelles*. Or, on sait très bien que ce genre d'étude peut souffrir de nombreux biais, allant des effets placebo à toutes sortes d'inégalités entre les groupes comparés (stade plus ou moins avancé de la maladie dans un des deux groupes, patients plus ou moins âgés, etc.). Bien que Fiolet et al. aient pris soin de retirer de leur analyses les études avec un « risque critique » de biais, il reste néanmoins dans cette méta-analyse 15 études avec un risque de biais « modéré ou sérieux ».

Hélas, il n'y a tout simplement pas moyen de savoir, à moins d'aller regarder de près chacune de ces études, quels sont exactement ces biais potentiels et à quel point ils peuvent compromettre les résultats. On ne peut pas se satisfaire de la solution appliquée dans cette méta-analyse (exclure les études avec un risque « critique » et garder celles avec un risque « modéré ou sérieux »). On ne peut pas se satisfaire non plus d'une solution radicale consistant à balayer d'un revers de main tous les résultats issus d'études observationnelles sous prétexte que ce ne sont pas des études randomisées en double-aveugle (le type d'étude qui reste, en principe, l'idéal vers lequel devrait tendre la recherche).

Une dernière chose qui rend très difficile toute conclusion définitive est que dans la méta-analyse de Fiolet et al., les études randomisées en double-aveugle tendent à donner des résultats allant à l'inverse des études observationnelles. Dans le tableau 1 de l'article, on constate que, pour l'effet de l'HCQ seule, les études observationnelles tendent à indiquer une *diminution* de la mortalité associée au Covid-19, alors que les études randomisées en double-aveugle, tendent à indiquer une *augmentation* de ce risque. Comment peut-on proposer une « synthèse » de résultats à ce point contradictoire ?

Et si l'on se refuse à toute synthèse, quelles études croire ?

- Les rares études randomisées en double-aveugle ? Surtout en sachant que la plus importante d'entre elles,¹ celle qui pèse le plus lourd dans cette méta-analyse, a utilisé des doses d'HCQ très élevées, environ trois fois plus que ce préconisent d'autres chercheurs ?² Comment cette méta-analyse peut-elle à ce point faire l'impasse sur la question du dosage d'HCQ ?
- Faut-il plutôt croire les résultats des plus nombreuses études observationnelles, sans savoir vraiment quelles sont leurs caractéristiques et leurs limites ? Dans combien de cas a-t-on comparé des groupes qui n'étaient pas véritablement comparables ? Dans combien de cas a-t-on donné de l'HCQ en dernier recours ou à un stade déjà trop avancé de la maladie ?

En définitive, cette méta-analyse de Fiolet et al. n'« enterre » aucunement le débat. Elle ne fait qu'offrir une synthèse provisoire et incomplète qui n'autorise pas à conclure grand-chose, tout en masquant les difficultés de la recherche actuelle sur l'HCQ en tant que traitement du Covid-19. Force est d'admettre que ce débat est sans doute loin d'être clos et que la prudence reste de mise pour éviter toute conclusion hâtive, superficielle et potentiellement erronée.

¹ Horby et al. (2020), <https://bit.ly/32x4Z1A>

² Raoult et al. (2020), <https://bit.ly/3jf2nfs>