

La prise en charge de l'épidémie au coronavirus SARS-CoV-2 : une leçon plaidant pour une pratique plus étendue de la médecine factuelle

SCULIER J.-P.

Service de Médecine interne, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine factuelle, Université libre de Bruxelles (ULB)

Dans le contexte de l'actuelle pandémie de Covid-19 due au coronavirus SARS-CoV-2, le grand public a eu droit à des avis d'experts médicaux et scientifiques, parfois contradictoires non seulement entre eux mais aussi au cours du temps. Des polémiques scientifiques et médicales se sont étalées dans la presse non spécialisée avec parfois une impression déconcertante de combats d'ego. Comment cela est-il possible à l'heure où la pratique médicale devrait reposer sur les principes de la médecine basée sur les faits (données scientifiques) ou médecine factuelle ? Le fait que la Covid-19 soit une nouvelle maladie dont il nous faut découvrir l'évolution naturelle et que donc personne ne peut se targuer d'en avoir une expérience suffisante pour être qualifié d'expert n'explique pas tous les attermoissements auxquels nous avons assisté.

La pratique de la médecine doit reposer sur des décisions basées sur un trépied^{1,2} : l'expertise médicale, les meilleures connaissances scientifiques et les préférences du patient. Ce que la médecine factuelle a surtout apporté est la nécessité d'avoir un abord systématique pour identifier les meilleures connaissances scientifiques qu'il convient de classer par niveaux de preuve. Rappelons que le moins bon niveau de preuve est l'avis d'un expert isolé. Encore faut-il s'entendre sur la définition d'expert, restée assez floue pour l'instant. Elle implique une bonne connaissance du sujet et la réalisation de travaux scientifiques et médicaux dans le domaine. Pour les coronavirus, un exemple représentatif est le Laboratoire de Virologie moléculaire et cellulaire des coronavirus de l'Institut Pasteur de Lille et ses chercheurs³.

Deux controverses survenues dès l'arrivée de l'épidémie en Europe vont illustrer comment une pratique adéquate basée sur la médecine factuelle aurait conduit à des avis raisonnés et donc à des mesures raisonnables, en évitant notamment de jeter le trouble dans le grand public. Il s'agit du port du masque facial et de la prescription d'hydroxychloroquine.

Les « experts » ont d'abord affirmé que le port du masque facial ne servait à rien, et ce de façon assez catégorique et professorale, avant de changer complètement d'avis. Avis qu'ils n'ont jamais étayé par les

données de la littérature comme tout bon praticien doit le faire en médecine factuelle.

Que disait la littérature d'avant 2020 au sujet du port d'un masque facial comme moyen de barrière en cas d'épidémie par un virus transmis par voie respiratoire ?

Tout d'abord, en terme de revues analysant le sujet, il existe une revue systématique Cochrane publiée en 2011⁴. Les auteurs avaient identifié 67 études publiées dans 66 articles. Ils concluaient qu'en cas de virus transmis par voie respiratoire, les masques chirurgicaux ou respiratoires N95 (équivalents américains des FFP2 européens) étaient les mesures de soutien les plus cohérentes et les plus complètes même si la qualité de nombre de ces études n'est pas des meilleures.

En 2015, une étude randomisée conduite au Vietnam⁵ a comparé l'efficacité des masques en tissu aux masques médicaux chez le personnel de santé hospitalier pour se protéger des infections virales respiratoires des malades. Cette étude a montré dans ces circonstances la supériorité des masques chirurgicaux sur le port du masque en tissu et sur la pratique dite de soins courants. Pour se rapprocher de la Covid-19, il existe des données de type cas-contrôle obtenues lors du SARS de 2003 dû au premier coronavirus dénommé SARS-CoV-1⁶. L'analyse a montré que les membres individuels d'un ménage qui avaient rendu visite au patient index alors que ni le patient index ni le visiteur n'avaient porté de masque étaient plus susceptibles d'avoir contracté le SARS, comparativement à ceux qui n'avaient pas rendu visite au patient index. Depuis le déclenchement de la nouvelle épidémie, de nouvelles revues systématiques ont été rapidement publiées dont une mise à jour de la revue Cochrane précédemment citée^{7,8}, dont les conclusions sont en faveur du masque facial, du moins chez les sujets à risque.

En conclusion, il existait donc des données sur lesquelles les « experts » auraient dû s'appuyer pour donner un avis motivé. Le fait d'avoir affaire à une pénurie de masques ne justifie pas d'ignorer les données de la littérature, il fallait expliquer la situation sans mentir pour ne pas perdre la confiance du public.

La prescription d'hydroxychloroquine s'est répandue

très rapidement en début d'épidémie sur base d'une étude de qualité médiocre⁹. La chloroquine, et son dérivé l'hydroxychloroquine utilisée dans le traitement de maladies auto-immunes, ont des propriétés antivirales *in vitro*. Son utilisation dans les infections est ancienne, elle a été largement utilisée en France il y a un siècle lors de la grippe espagnole¹⁰, sans efficacité démontrée d'ailleurs. Mais elle n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des infections virales et son utilisation hors indication enregistrée ne peut se faire que dans des essais cliniques approuvés par le Comité d'Éthique dont l'institution relève. Grâce à une médiatisation bien menée, ce médicament s'est vu entrer en pratique de soins non seulement en France mais aussi dans d'autres pays malgré les mises en garde faites contre l'utilisation hors essai de ce médicament dans cette indication¹¹. Outre l'absence d'approbation par le Comité d'Éthique *ad hoc*, semble-t-il – ce qu'interdit la loi française¹² – l'étude en question présente beaucoup de défauts, empêchant de considérer qu'elle apporte, selon les principes de la médecine factuelle, un niveau de preuve suffisant pour en recommander l'usage en soins courants. Ses principales faiblesses^{13,14} sont le mauvais choix du groupe contrôle, l'exclusion inappropriée de cas, le petit nombre de patients dans l'étude, l'utilisation inadéquate de la charge virale comme critère de jugement, un changement des moments d'analyse par rapport à ceux prévus dans le protocole initial etc. La Covid-19 est une maladie dont le décours est naturellement favorable dans la majorité des cas, il faut donc un grand nombre de patients pour tester une manœuvre thérapeutique.

Depuis lors, plusieurs essais randomisés de grande taille ont été réalisés, ne montrant pas d'efficacité de l'hydroxychloroquine, que ce soit chez des patients hospitalisés¹⁵, des malades ambulatoires avec des symptômes peu sévères^{16,17} ou chez des sujets ayant eu une exposition avec une personne atteinte¹⁸. Si les principes de la méthodologie des essais cliniques – intégrés dans la pratique de la médecine factuelle – avaient été respectés, on aurait évité d'exposer des milliers de malades à un médicament inefficace, mais non dénué de toxicité potentielle.

Ces deux exemples illustrent, par une sorte de preuve par l'absurde, l'importance de l'enseignement et de la pratique de la médecine factuelle. Les « experts » en charge de l'épidémie ne se sont pas révélés familiers au concept de la médecine factuelle, certains en ignoraient peut-être les principes. Il est donc particulièrement important de continuer à en promouvoir l'enseignement. La Faculté de Médecine de l'ULB a introduit un cours de médecine factuelle en troisième année du graduat des études de médecine, un cours a lieu annuellement dans le post-graduat quelle que soit la spécialité suivie et un laboratoire de médecine factuelle a été créé¹⁹.

Il faut continuer notre action, le chemin sera en effet encore long avant que tout médecin ait intégré dans sa pratique la médecine factuelle et que des erreurs comme illustrées ici lors de l'épidémie à SARS-CoV-2 ne se reproduisent plus.

BIBLIOGRAPHIE

1. Straus SE. Médecine fondée sur les faits = Evidence-based medicine. Issy-les-Moulineaux:Elsevier Masson;2007.
2. Straus SE, Glasziou P, Richardson SW, Haynes Brian R, éditeurs. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 5. Auflage. Edingurg London New York: Elsevier;2018. 324 p.
3. Juckel D, Dubuisson J, Belouzard S. Les coronavirus, ennemis incertains. Med Sci (Paris). 2020;36(6-7):633-41.
4. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA *et al.* (Consulté le 7 août 2020). Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Acute Respiratory Infections Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011. [Internet] <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006207.pub4>
5. MacIntyre CR, Seale H, Dung TC, Hien NT, Nga PT, Chughtai AA, *et al.* A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. BMJ Open. 22 avr 2015;5(4):e006577-e006577.
6. Lau JTF, Lau M, Kim JH, Wong E, Tsui H-Y, Tsang T, *et al.* Probable Secondary Infections in Households of SARS Patients in Hong Kong. Emerg Infect Dis. 2004;10(2):236-43.
7. Jefferson T, Jones M, Al Ansari LA, Bawazeer G, Beller E, Clark J *et al.* (Consulté le 17 mai 2020). Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Part 1 - Face masks, eye protection and person distancing: systematic review and meta-analysis. Public and Global Health; 2020. [Internet] <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.30.20047217>
8. Brainard JS, Jones N, Lake I, Hooper L, Hunter P. (Consulté le 17 mai 2020). Facemasks and similar barriers to prevent respiratory illness such as Covid-19: A rapid systematic review. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020 avr. [Internet] <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.01.20049528>
9. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1):105949.

- Vinet F. La grande grippe. 1918. La pire épidémie du siècle. Paris:Vendémiaire;2018.
- Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in Covid-19. *BMJ*. 2020;m1432.
- Amiel P, Chneiweiss H, Dosquet C. Covid-19 : protocoles de soins ou protocoles de recherche ? *Med Sci (Paris)*. 2020;36(5):521-3.
- Rosendaal FR. Review of: "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19: results of an open-label non-randomized clinical trial Gautret *et al.* 2010, DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;56(1):106063.
- Knottnerus JA, Tugwell P. Methodological challenges in studying the Covid-19 pandemic crisis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2020;121:A5-7.
- Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, *et al.* (Consulté le 7 août 2020). Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. 2020. [Internet] <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.15.20151852>
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;m1849.
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A *et al.* Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2019014.
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC *et al.* A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517-25.
- Sculier JP. Le Laboratoire de Médecine Factuelle (Lab-MeF) de la Faculté de Médecine de l'ULB. *Rev Med Brux*. 2017;38(5):405-6.

Travail reçu le 11 août 2020 ; accepté dans sa version définitive le 19 août 2020.

CORRESPONDANCE :

J.-P. SCULIER
Institut Jules Bordet
Service de Médecine interne
Rue Héger-Bordet, 1 - 1000 Bruxelles
E-mail : sculier@bordet.be