



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Éditorial

L'épistémologie troublée de la première vague de recherche sur la Covid-19



The troubled epistemology of the first wave of research on Covid-19

Au premier semestre 2020, la recherche clinique et épidémiologique sur la Covid-19 a été marquée par plusieurs affaires (touchant l'hydroxychloroquine, le remdésivir, le tocilizumab, les vaccins, les prédictions de l'Imperial College COVID-19 Response Team, etc.) qui ont fait la une de la grande presse nationale et internationale. De graves dysfonctionnements de cette recherche ont fait l'objet d'articles dans la presse d'investigation mais aussi de commentaires et d'éditoriaux dans plusieurs importantes revues médicales ou de communiqués d'académies habituellement consensuelles, alors même que les connaissances produites motivaient des décisions de santé publique dont certaines avaient un impact sociétal inédit. La plupart des pays ont été concernés, mais la France s'est particulièrement distinguée par l'importance de ces dysfonctionnements.

1. Mauvaises pratiques, interactions politiques et médiatiques

Dans un contexte d'« urgence » ou plus exactement de panique devant une épidémie cinquantennale jusque-là abstraite pour la plupart des populations et de leurs dirigeants politiques, les institutions de recherche et de soins ont multiplié les initiatives et les appels d'offres *ad hoc* et non coordonnés. Il en est résulté le financement d'une multitude d'études mono- ou pauci-centriques, insuffisamment préparées et évaluées, parfois redondantes, souvent difficilement mises en œuvre et pour certaines rapidement interrompues faute des recrutements nécessaires. Celles qui ne le furent pas ont vu leurs résultats prématurément communiqués, soit dans des revues médicales après un « peer-reviewing » accéléré et parfois bâclé [1] mais le plus souvent sur les plateformes de pré-publication non contrôlées ou directement dans les médias grand public ou internet (YouTube, Twitter) [2]. Bien qu'elle ne soit pas nouvelle—comme la fraude scientifique que l'on a affecté de découvrir à cette occasion—la triple interaction des médias (incluant les services de communication des institutions et des firmes pharmaceutiques), des politiques et des scientifiques s'est avérée impacter de manière particulièrement négative la qualité des recherches réalisées et l'analyse critique de leurs résultats, suscitant des dysfonctionnements en cascade, à l'issue desquels les médias grand public et les politiques eux-mêmes se sont parfois arrogés le pouvoir d'établir quelles mesures étaient efficaces, augmentant plus encore l'influence inappropriée de

certaines travaux et l'importance de certains auteurs ou sujets. En France, l'agitation autour de l'hydroxychloroquine a dépassé tout ce qui avait été observé jusque-là dans le champ du médicament [3], pourtant familier du lobbying et des décisions déconnectées des preuves scientifiques, pour ne rappeler que les exemples récents, dans des registres et contextes différents, du baclofène [4] et du Lévothyrox [5]. L'hydroxychloroquine et le « protocole français » de la Covid-19 [6] ont connu une riche fortune internationale, médiatique et politique, mais également scientifique, incluant (aussi) quelques études randomisées rigoureusement menées.

2. Déficiences des connaissances elles-mêmes

Qu'elles aient été produites par une recherche clinique observationnelle ou interventionnelle, les premières connaissances acquises ont été singulièrement limitées et déficientes tant en termes de fiabilité que de validité, d'analyse (souvent univariée) que de discussion (omettant les biais). Les études diagnostiques et pronostiques ont porté préférentiellement sur des cohortes hospitalières ou des formes sévères de maladies et donc grevées de biais de sélection, alors que les recherches thérapeutiques ont considéré le plus souvent des molécules existantes dont le repositionnement paraissait pour le moins hâtif scientifiquement et contestable en termes de santé publique. Le même constat peut être fait à propos des connaissances produites sur l'impact psychologique, social et économique de l'épidémie ou des mesures instaurées en réponse à celle-ci. Marquées par une conceptualisation insuffisante en termes de dimensions explorées et de situations ou populations de référence et par l'utilisation de mesures manquant de validité voire même développés *ad hoc*, excluant de fait toute possibilité de comparaison et de généralisation, ces études ont pour la plupart manqué l'occasion de caractériser des phénomènes (stress, privation de contact, de mobilité, etc.) jusque-là peu explorés scientifiquement. En France, la déficience qualitative mais surtout quantitative d'études sur ces dimensions psychologiques, sociales et économiques augmente le risque que les décisions futures reposent sur des données recueillies dans des contextes socio-économiques et culturels très différents.

Mais ce sont évidemment les connaissances sur le comportement épidémique du virus de la Covid-19 et sur l'impact des mesures de contrôle qui méritent le plus d'attention d'un point de vue épistémologique, en raison des conséquences qu'elles ont eues en termes de décision de santé publique. La diversité extrême des décisions prises dans les pays touchés par l'épidémie (et parfois dans le même pays à quelques semaines d'intervalle) doit, en effet, non seulement questionner les processus de décision, toujours dépendants des régimes politiques et des sociétés concernées, mais aussi la *qualité des connaissances*, en principe identiques, qui ont, ou auraient dû, servir de base principale pour la prise de décision. Or ces connaissances ont été établies et surtout présentées dans des conditions déficientes, très éloignées des recommandations de pratique qui bannissaient pourtant les prédictions à long terme, l'absence de prise en compte des sources de variabilité (et de présentation d'intervalles de confiance ou d'incertitude), l'absence d'explicitation des hypothèses sous-jacentes des modèles, inférées de contextes différents voire d'autres maladies comme la grippe, et surtout l'absence d'évaluation de la performance et de l'exactitude de ces modèles [7].

Les connaissances sur l'évolution de l'épidémie et les mesures de contrôle de celles-ci ont été aussi élaborées avec des pratiques très éloignées de celles ayant cours dans d'autres champs épidémiologiques. Le contraste des modélisations de l'épidémie de Covid-19 avec celles réalisées, par exemple, dans le cadre de la construction des échelles de risque (de maladie ou complication) est particulièrement frappant. Dans ces dernières, et depuis plusieurs décennies, une grande attention a été portée à la performance (ou validité prédictive), à la robustesse et à la précision des estimations produites, ainsi qu'au contrôle des effets du surajustement (« overfitting ») ou des données manquantes [8]. Outre ces aspects élémentaires de la production scientifique de prédictions, l'épidémiologie des épidémies de maladies infectieuses devrait considérer avec davantage d'attention: ses fondements conceptuels, et l'utilisation de concepts importés d'autres disciplines et de ce fait largement métaphoriques tels que la loi d'action de masse (reprise de la physique [9]) ou le taux de reproduction (repris de la démographie [10]); sa facilité à évoquer la causalité, alors que les facteurs considérés agissent souvent de concert (par exemple, la mise en œuvre de telle mesure barrière peut être fortement associée à celle de telle autre); l'absence de pensée globale de l'impact d'une épidémie sur la santé d'une population. Alors que les dimensions psychologique, sociale et économique des épidémies sont connues depuis l'époque médiévale, la focalisation des prédictions sur la seule morbidité directe (nombre de cas) apparaît singulièrement réductrice. Ici encore, la comparaison avec d'autres champs de l'épidémiologie pourrait s'avérer profitable, notamment celui des maladies chroniques qui a intégré depuis plusieurs décennies ces dimensions contribuant toutes au fardeau populationnel des maladies [11].

3. Réactiver la réflexion éthique et épistémologique

La dispersion, le chaos, le gaspillage et surtout la mauvaise qualité de la première vague de recherches cliniques et épidémiologiques sur la Covid-19 n'était-elle pas, comme l'épidémie elle-même d'ailleurs, assez prévisible? Le scandale d'une mauvaise recherche clinique n'a-t-il pas été dénoncé il y a près de 30 ans par Douglas Altman [12] et bien d'autres? Les conflits d'intérêt et la fraude ne sont-ils pas encouragés par la conception entrepreneuriale et financière de la recherche qui se répand depuis les années 1980? La France, qui cultive sur ces deux sujets une différence culturelle marquée par rapport aux pays anglo-saxons et scandinaves, n'était-elle pas particulièrement exposée en la matière? Les réformes de l'université et de la recherche, qui incitent chaque nouvelle « grande » institution ou entité à vouloir

être « visible » sur tous les sujets, n'encourageaient-elles pas également les mauvaises pratiques? Enfin, la multiplication des comités et conseils *ad hoc*, redondants et dissociés des agences et des institutions de recherche de santé publique, ne favorisait-elle pas la confusion des intérêts, la dispersion et l'inconsistance? Si des épidémiologistes français ont participé à des recherches déficientes pour les différents aspects décrits précédemment, ils ont surtout collectivement peiné à faire connaître et reconnaître l'importance d'une utilisation correcte de leurs concepts et de leurs méthodes.

Quelques « recherches sur la recherche » ont déjà commencé à documenter certains aspects sociologiques de la production scientifique sur la Covid-19, et souligné par exemple le défaut majeur de transparence des recherches [13] ou encore les biais favorisant les chercheurs de sexe masculin et avancés dans leur carrière [14]. D'autres travaux viendront probablement documenter tel ou tel autre facteur sociologique, et à n'en pas douter souligner le rôle délétère de la communication accélérée et de l'intérêt pour la médiatisation. Dans tous les cas, la recherche clinique et l'épidémiologie ne pourront pas échapper à une révision critique de leurs productions en temps de Covid et à une réactivation de la réflexion éthique mais aussi épistémologique dans leurs disciplines. Il nous semble important d'insister sur le fait qu'il n'existe pas d'épistémologie spécifique à tel ou tel type de maladies, aiguës ou chroniques, transmissibles ou non transmissibles: quel que soit le domaine pathologique, les principes méthodologiques, les procédures et les critères de validation des connaissances restent les mêmes. Il n'existe pas non plus d'« épistémologie de crise » qui justifierait de conduire la recherche de manière intuitive, sans règle ni rigueur, au gré des intérêts personnels ou institutionnels ou des demandes des médias et des réseaux sociaux. Le développement de ces derniers et de la société de l'information en général crée des contraintes que les chercheurs et les institutions de recherche en épidémiologie et santé publique doivent apprendre à maîtriser de manière pertinente, transparente et éthique, notamment dans une communication au « grand public » désormais aussi importante que celle destinée aux « décideurs ». En résumé, le sentiment d'urgence, la peur et la panique ne justifient pas de s'affranchir des règles de bonne pratique de la recherche élaborées laborieusement pendant plusieurs décennies (voire pendant plusieurs siècles) précisément en réponse aux errements passés, en matière de thérapeutique notamment.

De nouvelles épidémies d'agents nouveaux ne manqueront pas de se développer dans un avenir proche tant les conditions d'émergence (destruction environnementale, surpopulation humaine et déplacements intenses) semblent installées pour longtemps. Toutes n'auront pas une létalité aussi modérée que celle de la Covid-19 et il sera alors à souhaiter que la recherche clinique et l'épidémiologie, et leurs professionnels qui seront à nouveau mobilisés pour guider des réponses sanitaires et populationnelles, assument davantage leurs responsabilités et apportent des connaissances de meilleure qualité que celles que l'épidémie de Covid-19 a d'abord suscitées. Puisque le temps de la recherche de qualité est bien plus lent que celui de la décision et l'action, il apparaît nécessaire, dans ce champ aussi, d'investir dans la préparation anticipatrice, tant sur le plan conceptuel qu'institutionnel, et de mettre sur pied une « réserve opérationnelle » rapidement mobilisable de méthodologies et de compétences efficaces et performantes. En se souvenant de Louis Pasteur qui soulignait, il y a 166 ans déjà, qu'en recherche de terrain « le hasard ne favorise que les esprits préparés » [15].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Iacobucci G. Covid-19: validity of key studies in doubt after leading journals issue expressions of concern. *BMJ* 2020;369:m2224. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2224>.
- [2] Bagdasarian N, Cross GB, Fisher D. Rapid publications risk the integrity of science in the era of COVID-19. *BMC Med* 2020;18:192. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-020-01650-6>.
- [3] <https://www.change.org/p/ephipippepm-traitement-covid-19-ne-perdons-plus-de-temps-neperdonsplusdetemps> (accédé le 8/9/2020).
- [4] Naudet F, Braillon A. Baclofen and alcohol in France. *Lancet Psychiatry* 2018;5:961–2.
- [5] GIS-Epiphare. Conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox en France Etude de pharmaco-épidémiologie à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). In: Rapport final; 2019. https://www.anism.sante.fr/content/download/162063/2120345/version/1/file/Rapport_Etude_L%C3%A9vothyrox_SNDS_Juin2019.pdf (accédé le 29/8/2020).
- [6] <https://www.statnews.com/2020/03/22/why-trump-at-odds-with-medical-experts-over-malaria-drugs-against-covid-19/> (accédé le 29/8/2020).
- [7] Jewell NP, Lewnard JA, Jewell BL. Predictive mathematical models of the COVID-19 pandemic: underlying principles and value of projections. *JAMA* 2020;323:1893–4. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6585>.
- [8] Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2015;162:W1–73.
- [9] Heesterbeek JA. The law of mass-action in epidemiology: a historical perspective. In: Cuddington K, Beisner BE, editors. *Ecological paradigms lost: routes of theory change*. Burlington, MA: Academic Press; 2005. p. 81–105.
- [10] Heesterbeek JA. A brief history of R0 and a recipe for its calculation. *Acta Biotheor* 2002;50:189–204.
- [11] Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996;274:740–3.
- [12] Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ* 1994;308:283–4.
- [13] Transparimed. Risk of research waste in COVID-19 drug trials conducted in Europe. <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/2020/06-18-20-RiskofResearchWaste.pdf?1592503844> (accédé le 29/8/2020).
- [14] Vincent-Lamarre P, Sugimoto CR, Larivière V. The decline of women's research production during the coronavirus pandemic. *Nature Index* 2020. <https://www.natureindex.com/news-blog/decline-women-scientist-research-publishing-production-coronavirus-pandemic> (accédé le 29/8/2020).
- [15] Pasteur L. Discours prononcé à Douai le 7 décembre 1854 à l'occasion de l'installation solennelle de la faculté des lettres de Douai et de la faculté des sciences de Lille. In: Pasteur Vallery-Radot L, editor. *Œuvres*. Tome 7. Paris: Masson; 1939. p. 129–32.

J. Coste^{a,*}, P. Bizouarn^b, A. Leplège^c

^aSAPRAT EA 4116, école pratique des hautes études, université PSL et université de Paris, 75014 Paris, France

^bService d'anesthésie-réanimation, hôpital Laennec, CHU, Nantes, et laboratoire SPHERE, université Paris Diderot-CNRS, UMR 7219, 75007 Paris, France

^cDépartement d'histoire et de philosophie des sciences, IHSS, université de Paris, 75013 Paris, France

*Auteur correspondant

Adresse e-mail : joel.coste@ephe.psl.eu (J. Coste)

Disponible sur Internet le 11 septembre 2020