

Les méthodes de l'IHU de Marseille : en avant vers le passé !

Georges Borgès Da Silva

Avec son refus des essais cliniques, l'IHU de Marseille produit les derniers soubresauts d'une conception de la médecine en voie de disparition. Débattre sur sa conception révisionniste de la recherche clinique aurait pu se faire entre scientifiques, mais l'IHU a fait le choix de mettre le débat sur la scène publique avec son étude très médiatisée de mars 2020 [1] dont l'analyse critique est disponible [2, 3].

Les protocoles de recherche d'avant 1960 ont obtenu quelques réussites dans le passé

Le XIXe siècle a été marqué par l'apparition de l'observation et par ce que Foucault a appelé la naissance de la clinique [4]. À cette époque, on pensait qu'il suffisait de connaître les mécanismes des maladies pour en déduire le traitement. Cette conception mécaniste, basée sur de simples relations de cause à effet, conduisait à mettre en œuvre des traitements à partir d'hypothèses physiopathologiques et de l'étude de leur mécanisme d'action en laboratoire. On n'envisageait pas de tester les traitements par des méthodes empiriques comme le feront plus tard les essais cliniques. Avant d'atteindre ses limites, cette conception a participé à d'importants progrès dans les techniques diagnostiques et thérapeutiques [5]. Comme nous le verrons plus loin, l'IHU de Marseille s'appuie sur ces quelques réussites du passé pour nier les avancés des 60 dernières années procurées par les essais cliniques. Il veut nous convaincre que les essais cliniques n'ont pas d'utilité. Il faudrait donc retourner aux méthodes d'avant 1960 !

Mais ces vieux protocoles ont surtout abouti à des échecs, parfois mortels

Dans les années 1960, des cliniciens mirent en doute l'efficacité des nouveaux médicaments élaborés en laboratoire sur des

hypothèses mécanistes. Ils en recherchèrent les preuves empiriques directes avec des essais cliniques contrôlés [6]. Une des révolutions du XXe siècle a été l'approche probabiliste de l'épidémiologie clinique avec le développement des biostatistiques [7] et de la clinimétrie [8, 9] pour appréhender la complexité.

Comme l'écrit Cucherat M, malgré l'importance de nos connaissances fondamentales, celles-ci restent encore parcellaires. Toutes ces raisons font que les déductions faites à ce niveau ne peuvent garantir l'exactitude du raisonnement et de ses conclusions sur l'efficacité d'un traitement. Il existe de nombreux exemples où ce type de raisonnement a été pris en défaut et où les prédictions du modèle mécaniste n'ont pas été confirmées dans un essai clinique. Le plus fréquemment un traitement prédit comme efficace s'est avéré sans effet, mais avec parfois, la révélation d'un effet délétère. L'essai clinique est une confrontation à la réalité des hypothèses du raisonnement théorique. Son résultat, lorsque l'essai est correctement conçu et réalisé, permet de mesurer en conditions réelles le bénéfice apporté par le traitement. Il permet de démontrer que l'utilisation d'un traitement s'accompagne bien d'un bénéfice réel. Par exemple, les anti-arythmiques de classe 1 ont été prescrits après infarctus du myocarde en cas d'extra-systolie ventriculaire pour prévenir la mort subite. La valeur péjorative des extra-systoles ventriculaires fréquentes est bien documentée. De même, les anti-arythmiques de classe 1 ont montré qu'ils diminuaient fortement la fréquence des extra-systoles. De ce fait, il semblait logique de penser que l'utilisation de ces traitements devait diminuer la mortalité par mort subite. Ces traitements furent utilisés en pratique pendant de nombreuses années et uniquement justifiés par ce raisonnement

théorique. Ce n'est qu'en 1991 que l'essai CAST [10] a évalué quels étaient les résultats réellement produits sur la mortalité. Les résultats de cet essai furent à l'opposé de ce qui était attendu. Au lieu de confirmer la réduction de mortalité pressentie, ils mettaient en évidence un doublement de celle-ci. On a pu calculer que les prescriptions non fondées de ces médicaments auraient entraîné aux États-Unis au moins autant de décès que les guerres de Corée et du Vietnam. Une explication fut rapidement avancée faisant intervenir les effets pro-arythmogènes et inotropes négatifs des anti-arythmiques de classe 1. Ces effets pour lesquels il a été possible de proposer un mécanisme physiopathologique n'avaient pas été pris en compte dans l'élaboration du modèle thérapeutique théorique alors qu'ils étaient connus.

Malgré ses limites, l'étude des mécanismes d'action est indispensable pour imaginer de nouveaux traitements et pour en rationaliser l'évaluation. Mais l'approche pharmacologique et physiopathologique ne produit que des hypothèses thérapeutiques qui doivent impérativement être confrontées à la réalité par des essais cliniques pour produire les preuves définitives de l'intérêt de ces hypothèses. Le but de la démarche est de démontrer qu'un traitement apporte en pratique un bénéfice clinique, pas de montrer qu'il existe un cadre formel de pensée pouvant avancer un mécanisme débouchant sur un bénéfice.

Il faut cependant être conscient que dans de nombreux cas les essais n'ont pas confirmé la théorie. Malgré le haut degré de connaissances que l'on puisse atteindre sur la physiopathologie des maladies et sur les mécanismes d'action des traitements, la complexité biologique peut mettre en échec une approche purement théorique [11]. Avec l'hydroxychloroquine pour traiter la covid-19, l'IHU de Marseille, s'appuyant sur une efficacité prouvée dans des boîtes de culture, a refusé de valider ce traitement par un véritable essai clinique. En cela, l'IHU pérennise les pratiques médicales

postérieures aux années 1960 et reproduit la même erreur qui a conduit au drame de la flecaïnide prescrite dans les suites d'infarctus. L'IHU suit le même raisonnement mécaniste que le président Donald Trump. Trump ayant appris que l'eau de Javel détruit le coronavirus en quelques minutes, il a proposé de faire des injections de ce désinfectant. Bien sûr la chloroquine n'expose pas aux mêmes risques que l'eau de Javel, mais le raisonnement est le même. On affirme l'efficacité d'un médicament chez les humains à partir d'un constat de laboratoire. En prenant le parti révisionniste d'être « contre la méthode » l'IHU se limite à faire de la recherche basée sur l'observation. Il se contraint à se lancer dans une course éperdue dans l'investissement de nouveaux outils pour être le premier à découvrir les nouveaux champs d'observations que ces outils permettent. Selon le Pr D Raoult: « *Chaque outil nouveau change la perception du monde. Nous avons fait beaucoup de travaux utilisant des outils nouveaux. Notre course à la découverte a été basée sur les outils nouveaux : la culture, la détection des protéines, la détection des séquences moléculaires, etc. Cela crée un élément extrêmement important : on ouvre quelque chose et on voit un monde qui est radicalement différent de ce que l'on imaginait et toutes les théories antérieures étaient fausses.* » [12]. Cette conception de la recherche pourrait se comprendre de la part du microbiologiste qu'il est, mais son positionnement fortement médiatisé sur la recherche clinique ne peut se suffire de la recherche basée sur l'observation avec de nouveaux outils. Selon le Pr Eric Caumes [13], le Pr Raoult est un très bon microbiologiste mais sur la recherche clinique il n'est plus dans son domaine de compétence.

Pour chaque question de recherche clinique des protocoles sont internationalement reconnus. En France la Haute Autorité de santé en a publié la liste (tableau I).

Tableau I. Protocoles préférentiellement proposés pour une question donnée (Haute Autorité de santé, [14], page 64).

Question	Protocole
THÉRAPEUTIQUE Efficacité	Étude contrôlée randomisée
THÉRAPEUTIQUE Sécurité	Étude contrôlée randomisée ou suivi de cohorte
DIAGNOSTIC Reproductibilité/Variabilité	Transversal comparatif avec répétition de mesure
DIAGNOSTIC Sensibilité/Spécificité	Transversal comparatif avec étalon-or
DIAGNOSTIC Efficacité/Utilité	Étude contrôlée randomisée
DIAGNOSTIC Stratégie	Étude contrôlée randomisée ou arbre décisionnel
CAUSALITÉ Phénomène contrôlable fréquent	Étude contrôlée randomisée
CAUSALITÉ Phénomène non contrôlable fréquent	Suivi de cohorte (exposés/non exposés)
CAUSALITÉ Phénomène rare	Étude cas-témoin
PRONOSTIC Maladie fréquente	Étude contrôlée randomisée ou suivi de cohorte
PRONOSTIC Maladie rare	Étude cas-témoin

Tableau II. Niveaux de preuve fournis par les articles scientifiques et recommandations qui en découlent pour les pratiques médicales (Haute Autorité de santé [14], page 8).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Suite aux travaux de la *Canadian task force on periodic health examination* [15], une quantification du niveau de preuve scientifique (ou de gradation des faits) a classé en haut de toutes les échelles internationales les méta-analyses (synthèses quantitatives d'essais cliniques) et les essais cliniques bien menés, et en bas les études de cas cliniques. Cette logique scientifique qui a émergé dans la fin du XXe siècle, est

partagée internationalement par la communauté médicale et par ceux qui s'emploient à permettre à tous un accès égal à des soins de qualité. Elle s'appuie sur le réel et sur les faits à travers l'expérience collective validée et la synthèse critique des connaissances. Elle s'oppose à une logique basée sur l'opinion, l'interprétation personnelle, l'expérience aléatoire du professionnel isolé. Elle rompt avec la hiérarchie gérontocratique issue de la

compétence basée sur l'opinion d'un leader ou sur l'expérience personnelle cumulée toute une vie et dont le mode de transmission est fragile.

La Haute Autorité de santé a publié le niveau de preuve des travaux scientifiques classés selon le protocole utilisé (tableau II).

Ensemble des caractéristiques que doivent avoir tous les essais cliniques randomisés et contrôlés

- Ils sont prospectifs : c'est-à-dire qu'ils ne se basent pas sur des données du passé (dossiers des malades, appels à des souvenirs, etc.) mais sont réalisés avec les malades, après avoir défini un protocole de recherche.

- Ils sont comparatifs : Il y a au moins deux groupes de malades, l'un prend le traitement à évaluer et l'autre le traitement de référence où un placebo s'il n'y a pas de traitement reconnu.

- Ils sont contrôlés : un des groupes constitue le contrôle de l'efficacité du groupe ayant le traitement à comparer.

- Leur échantillon est issu d'une population semblable à celle pour laquelle il est destiné.

- Le nombre de personnes nécessaires à l'essai est calculé avant de débiter l'essai.

- Ils sont randomisés, c'est-à-dire que la répartition dans les groupes se fait par tirage au sort. Il en est de même pour les sous-groupes. Ces sous-groupes doivent avoir été définis avant le début de l'essai.

- Le traitement est donné en double aveugle, pour maintenir la comparabilité durant l'essai. C'est-à-dire que le malade et le professionnel qui lui donne le traitement ne savent pas lequel des traitements comparés est donné.

- Les résultats doivent être analysés « en intention de traiter » : les données manquantes (patients perdus de vue) sont prises en compte dans l'analyse des résultats, lors d'essais de supériorité.

- Des méthodes de repérage et d'évitement des biais (erreurs systématiques) sont utilisées.

- Les résultats sont analysés en se basant sur des critères et des objectifs cliniques pertinents définis avant le début de l'étude et classés (le principal et les secondaires).

- La durée de l'expérimentation est précisée a priori, seules des raisons éthiques justifient un arrêt de l'essai avant son échéance.

-Le critère de jugement des résultats est fiable, pertinent, objectif.

- La signification clinique, c'est-à-dire l'importance quantitative ou qualitative du résultat estimé intéressant est déterminée par un clinicien.

- Les modalités de traitement doivent être applicables en routine si le traitement est destiné à la médecine ambulatoire.

Les études sur l'hydroxychloroquine de l'IHU de Marseille ne remplissent pas nombre de ces critères [2, 3].

Celle sur le remdesivir [16] est aussi critiquable car le critère de jugement sur la réduction des durées d'hospitalisation (qui est devenu le critère principal d'efficacité) a été ajouté après le début de l'essai. Ce résultat est donc fragile car, quoi qu'en disent les expérimentateurs, le changement de critère principal en cours d'essai a pu être influencé par des résultats fortuits qui ne se reproduiront pas systématiquement. D'autre part, la comparaison des taux de mortalité ne montre pas une différence significative contre placebo. Il faut donc attendre d'autres études pour se prononcer.

À Marseille, des professeurs enseignent aux étudiants l'inutilité des essais randomisés !

À l'époque du paradigme mécaniste triomphant (du XIXe au milieu du XXe siècle) et de la vision de la santé au travers de la seule physique-chimie, la part de la complexité et du hasard était résolue par l'expérience personnelle, l'intuition et la connaissance informelle. À notre époque, la santé ne peut plus se réduire à de la physique et de la chimie. Le contrôle empirique des hypothèses s'est imposé en médecine comme il s'était imposé, par exemple, en aérodynamisme (on ne se fie

pas au seul raisonnement théorique, on vérifie les caractéristiques des prototypes en les testant dans des souffleries).

Bien entendu, il existe en médecine des situations très fortement déterministes où l'outil probabiliste n'est pas nécessaire car le principe de causalité est d'emblée acquis par des lois simples de la physique. Par exemple le parachute ne nécessite pas d'essai randomisé mais la comparaison de la sécurité entre parachute et parapente fait appel aux probabilités et nécessite un outil statistique. Plus simplement, si je tiens une vis perpendiculaire sur une planche, je constate qu'elle ne s'enfonce pas mais si j'appuie en tournant avec un tournevis je constate qu'elle s'enfonce. Cette expérience est fortement déterministe et l'efficacité du tournevis ne relève pas d'essais randomisés. Quoi qu'en pense l'IHU de Marseille, elle ne peut pas servir à démontrer l'inutilité des essais randomisés. L'IHU de Marseille s'appuie sur un article facétieux (de type poisson d'avril) pour faire croire aux étudiants que, selon les méthodes actuelles de la recherche, un essai randomisé serait nécessaire pour valider l'efficacité du parachute [17]. L'IHU enseigne à ses étudiants l'inutilité supposée des essais cliniques randomisés [18]. Il appuie son cours sur une liste d'efficacités thérapeutiques qui n'ont pas été établies par de tels essais :

Insuline pour le diabète ; transfusion lors d'un choc hémorragique sévère ; défibrillation lors d'une fibrillation ventriculaire ; réduction et attelle pour les fractures avec déplacement d'os longs ; trachéotomie lors d'une obstruction trachéale ; suture pour fermer les grandes plaies ; ether pour l'anesthésie ; etc.

Dans la liste présentée aux étudiants, on trouve ces situations déterministes qui suivent les lois de la physique et aussi d'anciens traitements qui ont constitué un progrès médical au XIXe et au début du XXe siècles en s'imposant à leur époque petit à petit comme des évidences, avant que l'on mette au point la méthode empirique des essais cliniques [18].

L'IHU de Marseille étant adepte des théories « contre la méthode » du philosophe autrichien Paul Feyerabend, nous pourrions retourner contre son propre parti pris l'argumentaire de son philosophe « *Toute [opposition à la] méthode de ce type n'est en fin de compte qu'une duperie. Elle impose un conformisme obscurantiste, et parle de vérité ; elle mène à une dégradation des capacités intellectuelles et de la puissance d'imagination, et parle de profonde perspicacité ; elle détruit le don le plus précieux des jeunes – leur immense puissance d'imagination – et parle d'éducation.* » [19].

Les termes entre crochets dans la citation ont été ajoutés par la rédaction de cet article.

Les arguments de l'IHU de Marseille contre les essais cliniques sont-ils fondés ?

Nous énumérons ici les arguments que nous avons relevés dans les dires publics du directeur de l'IHU ou d'un de ses proches collaborateurs. Ils sont mis en italique.

- L'observance des patients n'est pas fiable car environ 15 % ne suivent pas les prescriptions. On ne peut donc pas porter un jugement sur un essai clinique quand la comparaison d'efficacité entre deux traitements montre une différence de 1%.

Le défaut d'observance est réel. Cependant dans les essais cliniques la randomisation (répartition des groupes au hasard) permet d'égaliser le risque d'avoir des défauts d'observance entre les différents groupes de l'essai. Donc les traitements restent comparables. C'est là un avantage des essais cliniques par rapport à tous les protocoles non randomisés. L'absence de randomisation expose au risque de défavoriser un des groupes comparés. Par exemple : les jeunes sont moins observants que les personnes âgées, donc si les groupes n'ont pas la même répartition des âges, le groupe le plus jeunes aura plus de personnes non observantes.

- *Constituer des groupes comparatifs de plus de 1000 personnes aboutit à chercher des différences de 1%. Cela n'a pas d'intérêt.*

Avec deux groupes comparatifs de 1000 personnes chacun, il est juste possible de confirmer une différence de 4 % dans les conditions usuelles des tests. Pour confirmer une différence de 1%, il faudrait des groupes d'au moins 10 000 chacun (selon epiR package 0.9-96, avec un test bilatéral et une puissance de 85%).

Concernant l'intérêt de trouver des différences de 1% entre deux traitements, cela dépend de la variable comparée. S'il s'agit du taux de mortalité, oui c'est intéressant si elle ne s'accompagne pas d'un supplément d'effets secondaires graves pour le patient. Les progrès thérapeutiques peuvent avancer par palier de 1% et nous devons l'accepter.

Selon Stratton IM, chaque baisse de 1% du taux d'hémoglobine glyquée pourrait réduire de 21 % le risque de complications chez les diabétiques [20]. Pourquoi affirmer qu'une différence de 1 % n'a pas d'intérêt ? En pratique, la question de connaître l'intérêt d'une supériorité de 1 % d'efficacité d'un médicament ne se pose en général pas. Quand un essai comparatif de supériorité est lancé, l'expérimentateur a pour objectif de montrer que son nouveau médicament est supérieur au médicament de référence. Cette supériorité n'est pas définie par une simple différence statistique mais par une différence cliniquement intéressante pour le patient. C'est ce qu'on appelle la différence cliniquement significative. Cette différence clinique est un écart minimum d'efficacité permettant de considérer raisonnablement que le nouveau médicament est supérieur à l'ancien. Cette différence clinique est généralement supérieure à 1 %. Après avoir défini le niveau de la différence espérée, l'expérimentateur procède au calcul de la taille de l'échantillon de malades dont il aura besoin pour prouver la supériorité clinique du nouveau médicament. Comme la taille de l'échantillon aura été calculée

pour démontrer une différence bien supérieure à 1% il sera le plus souvent impossible à démontrer ensuite une différence de 1% car son échantillon sera trop petit pour valider une si petite différence. C'est par exemple ce qui est survenue dans l'essai sur le remdesivir. Ses résultats montrent un taux de mortalité (7,1 %) inférieur à celui du placebo (11,9 %) mais l'échantillon est trop petit pour l'affirmer avec un calcul de probabilité. En effet, avec un petit échantillon (538 patients contre 521) il n'est pas exclu que dans l'hypothèse où l'expérimentateur augmenterait son effectif de patients, il pourrait se produire un rééquilibrage des taux de mortalité ou même une inversion du déséquilibre en faveur du placebo.

- *Les essais cliniques sont trop coûteux.*

Oui, ils coûtent plus chers que les études rétrospectives ou observationnelles. Mais le simulacre de fiabilité des études observationnelles est encore plus coûteux quand il est inutile.

Il apparaît que l'IHU a fait son choix concernant le coût acceptable. Pour nous, ce n'est pas au corps médical de se prononcer, c'est à la société de dire quel prix elle veut mettre pour savoir si des traitements sont efficaces.

- *Les essais cliniques ne sont pas adaptés aux épidémies car ils sont trop lourds et trop longs à mettre en œuvre.*

Depuis la Renaissance, le libre examen est devenu la règle du raisonnement intellectuel. L'idée de vérité révélée a été progressivement abandonnée. Un nouveau système d'explication du monde s'est mis en place. La valorisation de l'expérimentation personnelle a permis de faire de grands progrès. Jusque dans les années 1970, les décisions cliniques des professionnels reposaient essentiellement sur leurs connaissances acquises durant leur formation et sur leurs expériences personnelles ainsi que celles de leurs maîtres. Mais l'accélération du

renouvellement des connaissances a disqualifié la pratique laborieusement construite sur le champ limité de l'expérience individuelle. D'autant que celle-ci mettait la durée d'une vie pour se construire avant de disparaître. L'efficacité de l'action des professionnels a été démultipliée par le profit tiré de l'expérience collective validée. Le développement de l'internet a facilité l'élaboration collective en multipliant les échanges. Ce changement est associé à un changement culturel majeur : la compétence n'est plus liée au cumul de l'expérience. Elle n'est donc plus nécessairement l'apanage de l'âge ou de l'ancienneté du professionnel [21]. Pour être valide et utilisable par tous, cette expérience à partager doit être basée sur des faits. Ces faits sont plus souvent probants que réellement prouvés car les preuves irréfutables sont rarement acquises dans les sciences. Mais même si les hypothèses construites sur les faits sont sujettes à péremption, elles sont, le plus souvent, plus efficaces que celles déterminées par les opinions.

La covid-19 a un taux de décès naturel estimé à 0,5%. Sur une population de 3 737 personnes ayant une moyenne d'âge de 45 ans, on ne peut pas considérer que le traitement de l'IHU de Marseille soit une réussite puisque son taux de décès est également de 0,5 % ! Il manque un groupe comparatif pour affirmer une différence éventuelle de résultat. Sans un essai clinique, les traitements se font comme avant le début du XXe siècle, au hasard, en se fiant à des croyances, ou de manière gérontocratique en suivant l'avis de son vieux maître. Lors de l'épidémie de covid-19 en France, des essais ont pu débuter rapidement et les financements ont été trouvés. Cependant, la conviction sans preuve factuelle de l'efficacité de l'hydroxychloroquine contre la covid-19 et sa communication grand public a conduit à un investissement considérable de la recherche mondiale sur ce médicament. Cela a demandé du temps et des

financements au détriment de la recherche d'autres possibilités de traitement. La position hyper médiatisée de l'IHU de Marseille a considérablement compliqué le recrutement : les malades sous influence exigeant de recevoir de l'hydroxychloroquine et refusant le comparateur.

Lors d'un traitement d'une infection, si les prélèvements sont négatifs il n'y a plus de microbes, donc le traitement marche. Il n'est donc pas utile de comparer à un groupe placebo. Le critère de jugement de la guérison d'une maladie virale devrait être la disparition du virus.

Le taux de guérisons naturelles est estimée à 99,5 %, il est donc difficile d'attribuer la guérison au traitement.

D'autre part, ce raisonnement basé sur les prélèvements ne tient pas compte des résultats de la validité des tests. De faux résultats peuvent être causés par des facteurs chimiques inactivant les virus, des inhibiteurs de la croissance virale (anticorps, interférons, contamination bactérienne, etc.) ou le plus souvent par un manque de sensibilité du test. C'est le cas du test RT-PCR. Selon les valeurs prédictives du test, il pourrait y avoir 12 % des patients avec un test positif qui sont en réalité négatifs et 4 % des patients négatifs qui sont en réalité positifs. [22]. C'est d'ailleurs ce qui pourrait expliquer que dans l'article publié le 20 mars 2020 par l'IHU de Marseille (tableau supplémentaire disponible sur le site web de l'IHU), certains patients ont des résultats variables lors des tests quotidiens quand ils sont faits [1].

- Faire un essai clinique d'un traitement contre un placebo n'est pas éthique

L'usage est de faire un essai clinique d'un nouveau traitement contre le traitement de référence. Cependant, on peut se trouver devant une nouvelle affection n'ayant pas de traitement de référence. C'est le cas de la covid-19. La chloroquine (et l'hydroxychloroquine) n'a pas encore

prouvé son efficacité. Certaines études montreraient qu'elle a un effet nocif. Dans ce cas, seul un essai contre placebo peut montrer son efficacité, si elle existe. L'IHU ne peut pas se baser sur sa conviction qu'un traitement est efficace et donc ne peut envisager qu'il n'a pas à faire un essai comparatif avec un placebo. Ce n'est pas éthique. Ce n'est pas la conviction d'un médecin qui prime mais l'avis de la communauté scientifique. Pour la chloroquine la communauté scientifique avait des opinions opposées et ne savait pas si elle était efficace. La condition éthique de réalisation d'un essai clinique valide contre placebo était remplie. Le choix qui a été fait de mener une expérimentation qui ne permettait pas d'avancer dans la connaissance sur l'efficacité ou la sécurité d'un produit n'était pas moral [23].

Dans le cas de maladies systématiquement mortelles, il n'est pas nécessaire de comparer un traitement à un placebo puisque le résultat du placebo serait connu d'avance. Avec la covid-19 dont le taux de mortalité naturelle est estimé à 0,5% dans la population générale, la comparaison à un placebo est indispensable. Quand l'IHU obtient sous traitement des taux équivalents à ceux de la mortalité naturelle, aucune conclusion ne peut être tirée.

- Les chinois ont fait un repérage des médicaments utilisables contre la covid-19, il n'était donc pas nécessaire de faire des essais cliniques en France. J'ai la conviction après avoir lu la littérature et commencé un travail qu'un traitement marche, je ne vais pas faire un essai parce que des gens sont pas contents.

Les scientifiques chinois ont montré l'efficacité de la chloroquine contre le virus de la covid-19 en laboratoire, dans des boîtes de cultures. Il n'y a pas eu d'essai clinique positif chez les humains, probablement parce que la dose efficace n'a pas été mise en œuvre en raison du risque toxique. D'autre part, partant du principe que le risque infectieux était supérieur au risque toxique, des essais cliniques (chinois,

brésilien, anglais) ont testé des posologies surdosées sans obtenir des résultats positifs.

- Un essai comparatif non randomisé est suffisant s'il permet de constater une différence significative.

La différence significative n'est pas fiable si les conditions expérimentales ne sont pas correctes. Il faut qu'au début de l'étude les groupes soient comparables. Seule la répartition des patients par randomisation le permet. Les conditions d'attribution des traitements (en double aveugle) sont aussi une condition importante pour obtenir des résultats non influencés.

Les séries historiques et les études avant / après ont un niveau 4 de validité scientifique, c'est-à-dire le niveau le plus bas.

- Le financement des essais cliniques par l'industrie pharmaceutique pose problème

Il est de la responsabilité de tout scientifique de ne pas accepter d'exploiter des données qui ont été retravaillées par l'industriel avant d'être proposées à leur analyse. L'investigateur doit exiger de disposer des données primaires ou de les constituer lui-même s'il est en mesure de le faire. Il doit aussi contractualiser par écrit ses relations avec l'industriel pour éviter tout risque de pressions.

Essai de non infériorité non éthique. Il n'est pas possible de dire à quelqu'un qu'on peut vous donner un médicament qui marche ou bien un autre qui marche moins bien, sans le rétribuer. Accepteriez-vous pour vous ou pour votre enfant qu'on donne un médicament qui marche moins bien que le médicament de référence ?

Cet argument a été souvent employé par le Pr Raoult dans ses interviews pour obtenir l'approbation publique de journalistes peu informés de ce que sont les essais de non infériorité.

Dès le 13 février 2020, lors d'une conférence invitée à l'IHU de Marseille du Pr Dominique Costagliola (Les essais de non-infériorité sont-ils éthiques ? [24]), la

conférencière, experte reconnue sur ce sujet, apostrophée par le Pr Raoult, lui précise que l'essai de non infériorité est un essai où l'hypothèse est d'accepter l'éventualité d'une petite perte d'efficacité en contrepartie de gagner sur un autre plan, en général, en confort de vie ou en diminution des effets secondaires. Il apparaît alors que le Pr Raoult croyait que l'essai de non-infériorité signifiait à la fois une perte d'efficacité et une perte de confort de vie. Sa confusion venait du fait que certains essais publiés par l'industrie pharmaceutique ne mentionnent pas dans leur publication l'avantage compensant la petite perte d'efficacité (ce qui est une faute éthique surtout s'il n'y a pas de compensation).

Malgré l'éclairage qui lui a été donné par l'experte, le Pr Raoult continuera après le 13 février à mettre en difficulté les journalistes. Il les met devant un dilemme inapproprié pour s'en servir de repoussoir et obtenir d'eux une condamnation des essais cliniques dans leur globalité [25 :18^e à 21^e minutes].

La définition de l'essai de non-infériorité est disponible dans un document de 2009 de la Haute Autorité de santé [26]. L'avantage fournit en contrepartie est clairement mentionné par cette institution. Ce type d'essai a été initié en cancérologie. Il s'agissait d'accepter des traitements un peu moins efficace mais permettant une meilleure adhésion du patient en diminuant les effets secondaires.

En infectiologie, ce type d'essai peut vérifier la non infériorité d'un traitement qui offre moins d'effets secondaires (exemple : moins de troubles neuropsychiatriques) [27]. Il a aussi été utilisé pour montrer qu'il y avait une perte d'efficacité acceptable dans le traitement du sida avec des prises de trithérapies pendant quatre jours par semaine au lieu de sept jours, apportant ainsi le confort d'un week-end sans traitement au patient [28], selon la Pr Costagliola, ce type d'essai a pu servir pour repérer des antibiotiques non inférieurs qui seraient utilisables lors de

résistance microbienne à l'antibiotique de référence.

Les essais de non-infériorité ont participé au progrès des thérapeutiques associées au confort des patients.

Conclusion

Comme nous l'avons vu dans cet article, la conception révisionniste de la recherche clinique de l'IHU de Marseille n'a pas d'arguments scientifiques solides à faire valoir. Son approche de la recherche par l'observation est typiquement inductive. Elle peut fonctionner en microbiologie si elle est associée à une course aux nouveaux outils permettant de se maintenir en tête des découvertes. Elle s'épuise si survient une longue période sans investissement dans des innovations technologiques de rupture. Popper K [29, 30] a montré que cette méthode inductive a ses limites dans les sciences de la nature. Aucune série finie d'observations ne peut permettre d'affirmer l'universalité d'un phénomène observé. Les découvertes se fondent principalement sur la méthode expérimentale hypothético-déductive. Celle-ci part d'une hypothèse pour ensuite la démontrer ou la réfuter avec une expérimentation. En recherche clinique, les essais randomisés en sont une des applications les plus probantes. En se débarrassant de son carcan « contre la méthode », l'IHU pourrait épanouir l'imagination de ses chercheurs et exploiter des questions de recherche ouvertes à toutes méthodes envisageables, sans parti pris.

Références

- 1- Gautret, *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;105949. [https://www.mediterranean-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf].
- 2- Costagliola D. Analyse de l'article (pre-print). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19:

results of an open-label non-randomized clinical trial.

[https://www.sfsp.fr/images/Analyse_Dominique_Costagliola_Article_chloroquine_Raoult.pdf].

3- Gouthière F. Covid19 & chloroquine : à propos d'une étude très fragile, et d'un dangereux emballement médiatique et politique.

[<http://curiologie.fr/2020/03/chloroquine/>].

4- Foucault M. La naissance de la clinique. Paris : Presses universitaires de France, Quadrige grands textes, 7e édition ; 2003.

5- Borgès Da Silva G, Borgès Da Silva R, Contandriopoulos AP. Etudes de cas versus revues de la littérature : les indicateurs du changement de modèle dominant de partage des connaissances en médecine. Rev Med Ass Maladie. 2006;37(1):15-25.

[https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Etude_de_cas_versus_revues_de_la_litterature.pdf]

6- Wulff HR, Pedersen SA, Rosenberg R. Invitation à la philosophie de la médecine. Montpellier (France) : Saurand médical ; 1993.

7- Jenicek M, Cléroux R. Epidémiologie clinique, clinimétrie. St-Hyacinthe (Québec – Canada) : Edisem et Paris : Maloine ; 1985.

8- Feinstein AR. Cincial Biostatistics. St Louis (USA) : CV Mosby ; 1977.

9- Feinstein AR. An additionnal basic science for clinical medicine. IV. The development of clinimetrics. Ann Intern Med. 1983;99:843-8.

10- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 1991;324:781-8.

11- Cucherat M. Introduction à la médecine factuelle. Rev Med Ass Maladie 2001;32(1):41-9

[https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Medecine_factuelle.pdf].

12- Raoult D. Contre la méthode. Jeudis de l'IHU. Marseille : IHU Méditerranée Infection ; 13/02/2020.

[https://youtu.be/7TI3Re57X2Y?list=PLq3x3mW4dsbQ8QmXAHMEnvqmE7_PnjJPo].

13- Caumes E. Analyse de l'intervention de Didier Raoult devant la commission d'enquête par le professeur Caumes (interview). LCI. 28 juin 2020. [<https://www.youtube.com/watch?v=rHtHfVcSZtI>].

14- Haute Autorité de santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Paris ; 2013.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf].

15- Canadian task force on periodic health examination. The periodic health examination. Can Med Assoc J. 1979;121:1193-233.2020:NEJMoa2007764.

[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262788/pdf/NEJMoa2007764.pdf>].

16- Beigel JH, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. NEJMoa2007764.

[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262788/pdf/NEJMoa2007764.pdf>]

17- Borges Da Silva G, Borges Da Silva R. Faut-il valider l'efficacité de la chloroquine avec la même méthode que celle du parachute ? Montréal (Qc, Canada) : Cirano, 2020PE-16 ; 2020.

[<https://cirano.qc.ca/fr/sommaires/2020PE-16>]

18- Lagier JC. Contre les essais randomisés – Essais randomisés et maladies infectieuses. Jeudis de l'IHU. Marseille : IHU Méditerranée Infection ; 13/02/2020.

[https://youtu.be/FrFmBMZJgpM?list=PLq3x3mW4dsbQ8QmXAHMEnvqmE7_PnjJPo].

19- Feyerabend P. Contre la méthode. Esquisse d'une théorie anarchiste de la connaissance. Paris : Editions du Seuil ; 1979. Page 46

20- Stratton IM, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321(7258): 405–12. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27454/>]

21- Greenwald R. ...And a diagnostic test was performed. *N Engl J Med.* 2005;353:2089-90.

22- Kokkinakis I, *et al.* Performance du frottis nasopharyngé-PCR pour le diagnostic du Covid-19. Recommandations pratiques sur la base des premières données scientifiques. *Rev Med Suisse.* 2020;16:699-701. [<https://www.revmed.ch/contentrevmed/download/287012/2715858>].

23- Ferry-Danini J. Petite introduction à l'éthique des essais cliniques - Coronavirus - Réponse au professeur Raoult. Medium : 1^{er} avril 2020. [<https://medium.com/@ferry.danini/petite-introduction-%C3%A0-l%C3%A9thique-des-essais-cliniques-d1b6d9f0bbb2>].

24- Costagliola D. Les essais de non-infériorité sont-ils éthiques ? Conférence invitée. Jeudis de l'IHU. Marseille : IHU Méditerranée Infection ; 13/02/2020. https://youtu.be/MDs7Jfo1zyg?list=PLq3x3mW4dsbQ8QmXAHMEnvqmE7_PnjJPo

25- Raoult D. Didier Raoult répond aux questions de Ruth Elkrief et Margaux de Frouville (citation : 18^e à 21^e minute). Paris : BFMTV ; 3 juin 2020. [<https://youtu.be/8lH0O-PeCG0>]

26- Haute Autorité de santé. Les comparaisons indirectes - Méthodes et validité. Saint Denis la Plaine (France) : 2009. Page 13. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-11/rapport_de_synthese_-_comparaisons_indirectes_methodes_et_validite_-_juillet_2009.pdf].

27- Orkin C, *et al.* Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir

Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68(4):535–44 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355823/pdf/ciy540.pdf>].

28- Calin R. Efficacy of Intermittent Short Cycles of Integrase Inhibitor-Based Maintenance ART in Virologically Suppressed HIV Patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(5):1321-3. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977046/>].

29- Popper KR. Conjectures et réfutations – La croissance du savoir scientifique. Paris : Payot ; 1994.

30- Saillour C. La méthode hypothético-déductive selon Popper. Paris : Implications philosophiques ; 2009. [<http://www.implications-philosophiques.org/implications-epistemologiques/la-methode-hypothetico-deductive-selon-popper/>].

Formation internationale à la recherche bibliographique et la rédaction scientifique avec le logiciel gratuit Zotero

Organisée par Bibliothèque de santé (www.ggbds.org)



Avec le parrainage de l'Association latine pour l'analyse des systèmes de santé (www.alass.org)

Toulon (France)
les 29-30 septembre et le 1^{er} octobre 2020

Contenu

- ❖ La recherche bibliographique sur PubMed (Medline)
- ❖ La rédaction d'articles scientifiques
- ❖ Les principales fonctionnalités du logiciel de gestion bibliographique Zotero pour la documentation et la rédaction.

Dernier délai d'inscription : 19 septembre 2020

Contact
Dr Georges Borgès Da Silva
E-mail : georges.borges-da-silva@ggbds.org ; Tél. +33(0)6 13602756
Cette activité de formation est enregistrée par la microentreprise Borgès Da Silva sous le n°9380518983. Conformément à la réglementation française, cet enregistrement ne vaut pas agrément de l'Etat. Notre organisme de formation est référencé au DataDock