

Le professeur a dit ...

Zullino Daniele, Humel Océane, Thorens Gabriel

Service d'addictologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse

En 2025 la Suisse est une fois de plus concernée par une pandémie. Le microorganisme responsable des infections est nommé «Diadème25 (DIA-25)», à cause de sa forme. Selon les experts de l'Organisation Mondiale de la Santé, DIA-25 serait un parasite d'une forme sauvage du pak-choi, qui, après des essais d'hybridation avec le pak-choi de culture par un laboratoire de Ulan-Conspir, se serait propagé à l'homme. Aucun médicament pouvant prévenir l'infection, l'expression de la maladie causée par le parasite ou bien traiter la maladie n'est, à ce jour, connu.

Un grand débat a lieu sur l'utilisation de la *stultoquine*, un médicament utilisé depuis des années dans le traitement de l'infection à l'*abrutocoque* (*Abrutococcus exasperans*). De multiples arguments sont avancés par les nombreux partisans de la *stultoquine*.

Question 1

Lequel des arguments suivants atteint le plus haut niveau d'évidences selon la médecine fondée sur les preuves («Classification d'Oxford»)?

- A. Le professeur Staoult, double prix Nobel (médecine et littérature) déclare que la *stultoquine* est efficace.
- B. Le médicament a déjà été administré à 300 000 patients atteints du DIA-25.
- C. Dans une série de cas incluant 12 patients, 3 patients ont été guéris.
- D. La *stultoquine* bloque une enzyme (la BT666) qui est responsable aussi bien des symptômes de l'infection à l'*abrutocoque* que ceux du DIA-25.
- E. Swissmedic a donné une «Autorisation à durée limitée» selon l'article 9b, alinéa 1 LPT (Compassionate Use) à la *stultoquine* dans l'indication.

Commentaires

L'approche EBM a pour but de fonder les décisions cliniques sur les données actuelles les plus probantes. La «Classification d'Oxford» du *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) est aujourd'hui une des classifications les plus utilisées (<https://www.cebm.net/2016/05/ocbm-levels-of-evidence/>) pour définir le niveau d'évidences. Au plus haut niveau (1a) on trouve les revues systématiques d'études contrôlées randomisées. Suivent les études contrôlées individuelles (1b). Les niveaux 2a-c incluent les études de cohorte, les niveaux 3a-b, les études cas-témoins,

le niveau 4, les séries de cas et le niveau 5, les opinions d'experts, et notamment les opinions basées sur des arguments physiologiques.

Ad A.

Il s'agit de l'opinion d'un expert. Elle peut être fondée sur l'expérience clinique, mais ne l'est pas forcément. Baser une décision clinique seulement sur l'opinion d'un ou de plusieurs experts présente le risque d'un raisonnement fallacieux particulier: l'argument d'autorité, aussi appelé *argumentum ad verecundiam*. Celui-ci consiste, lors d'une argumentation, à invoquer une autorité, en ratifiant ainsi un propos en fonction de son origine plutôt que de son contenu. Ce serait accepter une conclusion tout simplement sur la base du prestige, du respect que l'on accorde à celui qui la propose, et non en s'appuyant sur les raisons qui justifient cette conclusion.

L'opinion d'experts est toutefois considérée comme argument recevable par l'EBM tant qu'il n'existe pas d'évidences de niveau supérieur. Ainsi l'opinion d'experts est classée au niveau 5 par le CEBM d'Oxford.

Ad B.

Dans ce cas il s'agit d'un argument *ad populum* (raison du peuple), argument fallacieux dans le cas présent. Il consiste à conclure qu'une proposition doit être vraie parce que beaucoup ou la plupart des gens y croient. Les connaissances scientifiques ne peuvent cependant pas être établies par la voie démocratique, mais sont développées par la méthode hypothético-déductive, qui consiste à émettre des hypothèses, à recueillir des données, puis à les tester pour réfuter ou appuyer ces hypothèses.

Le nombre de personnes traités par la *stultoquine* est à priori sans rapport avec son efficacité, tant que celle-ci n'a pas été corroborée par des études ad hoc. Il s'agit donc d'une conclusion excessive. Cet argument fallacieux peut être particulièrement attractif puisqu'il peut s'appuyer sur un désir d'appartenance et de conformité. Il s'agit d'un argument courant dans la publicité et la politique.

Similairement à l'argument d'autorité, il s'agit d'une erreur d'attribution de pertinence. Si l'opinion d'experts est considérée dans la classification d'Oxford au niveau 5, la simple application du médicament par de nombreux médecins n'est cependant pas considéré comme évidence.

Accepter une proposition comme vraie sur la base d'un argument *ad verecundiam* ou d'un argument *ad populum*

Correspondence:

Correspondence: Prof. Dr. méd. Daniele Zullino, Service d'addictologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Grand Pré 70, CH-1202 Genève, Daniele.Zullino[at]hcuge.ch

est une sorte d'heuristique de jugement. C'est un raccourci cognitif (biais cognitif). Raccourci cognitif qui peut, dans certain cas de la vie quotidienne, être pertinent. Les heuristiques permettent habituellement un gain de temps, ne tenant pas compte de toute la complexité des informations pertinentes à la situation. Ceci peut cependant amener à des biais et, en conséquences, à des erreurs d'appréciation et de prise de décision. Le raccourci cognitif dans le cas des arguments *ad verecundiam* et *ad populum* consiste à se fier à des indicateurs d'efficacité, dont la fiabilité peut cependant fortement varier. Qu'un expert affirme qu'un médicament est efficace peut être un indicateur de l'efficacité de ce médicament, à condition qu'il affirme ceci sur la base de connaissances établies par des méthodes scientifiques, et seulement à cette condition. Le même raisonnement peut être fait pour l'argument du grand nombre de prescriptions. Il s'agit d'un bon argument, à condition que les prescriptions aient été faites sur la base de connaissances établies par des méthodes scientifiques.

Ad C.

La série de cas est une forme d'étude qui suit des sujets avec une exposition connue (p.ex. un médicament, dans le cas présent la stultoquine), en observant l'évolution clinique sous cette exposition. Elle se caractérise par un design de recherche descriptif et observationnel. Les études de séries de cas peuvent être réalisées rétrospectivement ou prospectivement. Si elles ne permettent pas d'évaluations concluantes concernant le lien de causalité entre exposition à un médicament et résultat thérapeutique, elles peuvent nonobstant constituer une première étape pour tester une hypothèse (p.ex. la stultoquine, est-elle efficace dans le traitement du DIA-25?). Des études de niveaux d'évidence supérieurs devront suivre pour mieux corroborer par la suite l'hypothèse. Même si la série de cas est d'un niveau d'évidences bas, il s'agit néanmoins d'une méthode dont on considère qu'elle contribue à l'avancement scientifique.

Ad D.

Le fait qu'un médicament intervienne sur un processus physiopathologique, supposé être responsable de l'expression clinique de la maladie à traiter, est en soi intéressant et permet la formulation d'une hypothèse de recherche. Ainsi l'hypothèse «agir avec la stultoquine sur l'enzyme responsable des symptômes de l'infection à l'abrutocoque *et* du DIA-25 permet de diminuer/faire disparaître les symptômes dus à l'infection du DIA-25» est une bonne hypothèse, mais qu'il faudra tester dans une étude avant de pouvoir s'exprimer sur son bien-fondé.

Utiliser cet argument, sans avoir testé l'hypothèse, c'est commettre le sophisme du *hareng rouge* (Red Herring, technique de la fausse piste). Un hareng rouge est quelque chose qui distrait d'une question pertinente ou importante, dans le cas présent: Est-ce que la stultoquine est efficace dans le traitement du DIA-25? La question du mécanisme potentiel sous-jacent à l'efficacité éventuelle reste futile tant que l'efficacité n'a pas été corroborée par des études appropriées.

Ad E.

L'Art. 9b de la «Loi sur les produits thérapeutiques» (LPTh), «Autorisation à durée limitée d'administration de médicaments et de mise sur le marché limitée», stipule

à l'alinéa 1: «L'institut [Swissmedic] peut autoriser, pour une durée limitée, l'administration de médicaments visés à l'art. 9, al. 2, let. d [i.e. les médicaments qui sont destinés à des essais cliniques], en dehors d'essais cliniques, à des personnes ou à des cercles de personnes déterminés».

Les patients peuvent donc, sur la base d'une telle autorisation, être traités en dehors d'un essai clinique avec un produit qui a été testé avec succès dans des essais cliniques menés en Suisse, mais qui n'y est pas encore autorisé.

Pour un médicament (la stultoquine) qui a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché pour une indication (le traitement l'infection à l'abrutocoque), l'Art. 9b (LPTh) ne s'applique pas. Le médicament pourrait dans ce cas être prescrit aussi hors l'indication reconnue par Swissmedic (off-label). Le médecin qui fait une prescription off-label doit cependant pouvoir justifier son choix (par des arguments scientifiques). Il doit informer le patient des risques possibles et du fait que le remboursement du médicament par les assurances maladie obligatoires n'est pas garanti.

Ni l'autorisation du *compassionate use*, ni celle de la prescription *off-label* ne peut ainsi valoir comme évidence d'efficacité.

Bonne réponse: C

Question 2

Le *Relencet* (un des journaux médicaux les plus réputés) publie une étude réalisée par la société *Ainowatioudou*, comprenant plus de 60 000 cas, basée sur des puces biométriques implantées chez des patients volontaires. L'étude démontre que la stultoquine provoque une surmortalité significative de 4% chez les patients traités. Trois semaines plus tard, et après plusieurs lettres à l'éditeur, pointant à des incongruences dans les résultats présentés, l'étude est retirée et le scandale éclate: la moitié des données provenaient en fait de puces implantées sur des chiens de compagnie. Le professeur Staoult exulte, il avait bien dit que cette étude ne valait rien, alors qu'une de ses études, publiée dans le «Elsewhere Journal of Medecine» sur 200 patients réels, avait montré l'efficacité du traitement, bien que ses concurrents académiques eussent difamé son étude comme non-concluante parce que non contrôlée et compromise par un biais de sélection. Une autre critique dénonçait le fait que le professeur Staoult était membre du comité scientifique du «Elsewhere Journal».

Vous êtes invités sur le plateau d'une émission de télévision pour débattre autour de cette controverse. On vous demande en particulier de commenter l'efficacité de la stultoquine. Laquelle des affirmations suivantes pouvez-vous faire sur la base des informations disponibles?

A. En considération du retrait de l'étude *Ainowatioudou*, on ne peut que se baser sur les données de l'étude Staoult et conclure que la stultoquine est efficace.

B. En tenant compte du conflit d'intérêt impliquant le «Elsewhere Journal of Medecine» et le professeur Staoult, on est appelé à ne pas prendre en considération son étude et conclure que la stultoquine n'est pas efficace.

C. Le fait que le principe de peer-review ait fonctionné, même tardivement, dans le cas de l'article *Relencet*, résultant dans le retrait de l'article, mais que l'article publié dans le «Elsewhere Journal of Medecine» n'ait pas été re-

tiré, malgré de nombreux commentaires négatifs dans la communauté scientifique, suggère un plus grand sérieux dans le premier cas et permet de conclure que la stultoquine n'est probablement pas efficace.

D. Le fait que, malgré la bévue qui a motivé le retrait de la publication de l'étude *Ainowatioudou*, on ait trouvé une surmortalité significative chez des patients traités par la stultoquine est une évidence contre son efficacité.

E. Aucune de ces affirmations ne peut être faite

Commentaires

Le développement d'un médicament passe par différentes étapes du développement pré-clinique et clinique. Les études de la phase III visent notamment l'évaluation de l'efficacité du médicament potentiel. La méthode de l'essai contrôlé randomisé constitue le standard pour ces études. «Contrôlé», signifie dans ce contexte que les effets d'un traitement sont comparés à ceux d'un autre traitement, déjà jugé efficace, ou à ceux d'un placebo. Pour recevoir une autorisation de mise sur le marché (AMM), un médicament potentiel doit avoir un rapport efficacité/sécurité équilibré, les bénéfices liés à sa prise devant dépasser les risques. Il devra ainsi être évalué aussi bien sur le plan de l'efficacité (effets souhaités) que des effets indésirables.

Dans la vignette sont mentionnées deux études, une qui porte sur la sécurité (*Ainowatioudou*) et une qui concerne l'efficacité.

Ad A.

L'étude *Ainowatioudou* n'aurait (si elle avait été retenue comme recevable) donné qu'une indication du risque léthal du traitement à la stultoquine. Cet élément aurait dû être confronté aux évidences d'une efficacité éventuelle. Ainsi,

refuser les conclusions de l'étude *Ainowatioudou* ne permet pas d'affirmer que la stultoquine est efficace.

Ad B.

Un conflit d'intérêt n'invalide pas fatalement une étude. Le fait qu'un auteur soit simultanément un des rédacteur ou membre du comité scientifique de la revue est certainement à considérer dans l'appréciation de l'article. Cependant, le conflit d'intérêt potentiel est généralement géré en excluant des reviewers avec conflit d'intérêt. La question dans le cas présent reste néanmoins celle des études appropriées pour l'évaluation de l'efficacité de la stultoquine. L'étude du Pr Staoult n'étant pas une étude contrôlée en double aveugle, on ne peut pas se prononcer avec assurance quant à son efficacité.

Ad C. et D.

Même si le retrait de l'article peut être considéré comme un indicateur de qualité du processus scientifique, le retrait signifie que les résultats de l'article ne doivent plus être utilisés dans une argumentation, ni pour soutenir une conclusion, ni pour la contester.

Ad E.

La méthode de l'essai contrôlé randomisé constitue le standard pour les études qui portent sur l'efficacité d'un traitement. Aucune des deux études citées ne satisfait les critères d'un tel essai.

Bonne réponse: E

Disclosure statement

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.