

Les essais contrôlés randomisés pour l'évaluation des traitements : problèmes épistémologiques et nouvelles stratégies de résolution

Contexte

Dans la lignée des travaux de la Cochrane Collaboration et des réflexions menées à la McMaster University autour de David Sackett, les essais contrôlés randomisés (ECR) sont aujourd'hui considérés comme la meilleure façon de mettre en évidence les effets (bénéfiques ou délétères) des traitements. Dans les hiérarchies de preuve proposées dans le cadre de la médecine fondée sur les preuves et utilisées par un grand nombre d'institutions nationales et internationales (OMS, American Medical Association, National Health Service, Istituto Superiore di Sanità), ils sont surpassés seulement par les méta-analyses qu'ils sont susceptibles d'alimenter. La randomisation est en effet un moyen particulièrement efficace de séparer les effets des traitements de ceux d'éventuels facteurs de confusion, même inconnus, et donc d'évaluer les traitements eux-mêmes.

La consécration de cette méthodologie dans les hiérarchies de preuves et par la médecine sur les preuves s'est accompagnée, dans la première décennie du 21^e siècle, du développement d'une réflexion critique menée en particulier par des philosophes des sciences et par des méthodologues de la recherche clinique. Des limites éthiques, économiques et épistémologiques ont été mises en évidence et discutées (Stegenga 2018, Worrall 2002, 2007 ; Cartwright 2007, 2010, 2011 ; Cartwright et Munro 2009). Ce projet se concentre sur les questions épistémologiques, qui s'ordonnent elles-mêmes autour de 3 thèmes :

- l'efficacité (ou parfois validité interne) : les ECR réelles permettent-elles effectivement de mesurer les effets des traitements ? Quels types de relations causales permettent-ils (et ne permettent-ils) pas de mettre en évidence ?
- l'extrapolation (ou parfois validité externe) : peut-on généraliser les résultats et les conclusions qu'on tire d'un ECR ? À quelles conditions et sous quelles hypothèses ?
- la prise de décision clinique : comment utiliser les résultats d'ECR à des fins cliniques sachant que ces essais ne répondent pas à la question « qu'est-ce qui marche pour qui ? ».

Objectif scientifique

Les limites perçues des ECR, en même temps que l'attention accrue portée à l'analyse des données, ont conduit à des tentatives pour améliorer les ECR. Le nombre de publications poursuivant ce but a considérablement augmenté ces dernières années (données Scopus et Google Scholar). Les voies empruntées sont variées : intégration des résultats d'ECR avec des données d'observation, des « données du monde réel » (Zhang 2022, Karvanen 2022) ou des données administratives, renouvellement des techniques d'analyse des résultats (Shi et Lin 2022), développement d'analyses de sous-groupes (Yang, Li, Thomas et Li 2021), utilisation de doubles virtuels (avatars), recours au machine learning (Weissler, Naumann, Andersson *et al.* 2021, Zhang 2022), exportation de résultats de la littérature des bandits (travaux d'Émilie Kaufmann par exemple). Le temps est venu de porter un regard critique sur ces propositions et de les évaluer ; ce sera l'objet de la thèse. Plus précisément, il s'agira de déterminer si et comment les propositions techniques qui se multiplient apportent des éléments de réponse aux questions que l'analyse philosophique et méthodologique a fait apparaître. Par exemple, l'utilisation des scores de propension pour pallier le déséquilibre dans la répartition des covariables au sein de sous-populations de patients groupes (Yang, Li, Thomas, Li 2021) permet-elle de gagner en efficacité, en généralisabilité ou encore sur le terrain de l'utilisation pour la décision clinique ? Les propositions méthodologiques d'amélioration des ECR seront discutées à partir d'une typologie des difficultés mises en

évidence que le travail pourra en retour faire évoluer (à partir du point de départ constitué par le triptyque efficacité – extrapolation – prise de décision clinique). Des propositions méthodologiques nouvelles pourront éventuellement émerger.

Approche scientifique

L'approche proposée prend le parti d'ancrer la discussion technique sur les méthodes de recherche clinique dans l'analyse philosophique. Ce choix permet de faire fonds sur l'important travail d'analyse et de clarification conceptuelle qui a été fait par les philosophes des sciences médicales depuis le début des années 2000—à propos de la médecine fondée sur les preuves, des ECRs mais aussi de la randomisation elle-même (Senn 2013 ; Fuller 2019 ; Martinez et Teira 2022 ; Larroulet Philippi 2022). La plupart de ces travaux restent assez généralistes et par rapport à eux la thèse se distinguera par le grain fin auquel les propositions méthodologiques seront considérées, décrites et prises en compte. On peut finalement noter que l'approche épistémologique des questions de méthodologie de la recherche clinique a prouvé son intérêt également au plan pratique : l'analyse philosophique de l'EBM a en effet mis en évidence un grand nombre de problèmes concrets entravant une pratique clinique correcte (Howick 2011).

Encadrement et programme de travail

La difficulté du sujet exige un encadrement serré et l'approche proposée implique que cet encadrement soit double : en philosophie d'une part et en méthodologie de la recherche clinique (en l'occurrence avec un statisticien) d'autre part. Une première phase du travail (année 1) pourra être menée assez largement en parallèle : d'un côté appropriation de la littérature philosophique portant sur les ECRs et leurs limites, de l'autre côté revue des principales propositions méthodologiques récentes pour améliorer les ECRs. Mais il conviendra de faire converger rapidement ces deux lignes d'enquête, en proposant (dans la première partie de l'année 2) une typologie des propositions méthodologiques qui soit fondée l'analyse épistémologique. À partir de là, les propositions méthodologiques pourront être discutées en regard des problèmes qu'elles visent à résoudre. Il s'agira d'éprouver leur solidité épistémologique et de comprendre dans quelle mesure elles résolvent effectivement les problèmes auxquels on peut considérer qu'elles sont destinées. Une dernière phase du travail (seconde partie de l'année 3) consistera à mettre en évidence les problèmes non résolus et identifier les problèmes spécifiquement posés par les propositions méthodologiques étudiées.

Adéquation à l'Initiative Humanités biomédicales

Les essais contrôlés randomisés constituent aujourd'hui le principal passage obligé pour l'évaluation et vers la mise sur le marché des traitements. L'objet de la thèse envisagée est donc central relativement au domaine étudié par les humanités biomédicales. L'approche proposée, qui donne le primat à l'analyse philosophique, est également en adéquation avec les recherches menées au sein de l'Initiative.

Profil de l'étudiant(e) recherché(e)

Pour mener à bien le projet, il conviendra de recruter un étudiant ou une étudiante en philosophie des sciences ayant des connaissances en philosophie de la statistique ou méthodologie des essais cliniques. Il faudra qu'il ou elle ait un goût pour les questions de statistique assez techniques et la capacité de prendre du recul et de mener une réflexion philosophique à leur propos.

Références

- Cartwright (2007). Are RCTs the gold standard? *BioSocieties*, 2(1): 11-20.
- Cartwright et Munro (2009). The limitations of randomized control trials in predicting effectiveness. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 16(2): 260-6.
- Cartwright (2010). What are randomised controlled trials good for? *Philosophical Studies*, 147: 59-70.
- Cartwright (2011). A philosopher's view of the long road from RCTs to effectiveness. *Lancet* 377(9775):1400-1.
- Deaton et Cartwright (2018). Understanding and Misunderstanding Randomized Controlled Trials. *Social Science & Medicine*, 210: 2-21.
- Fuller (2019). The confounding question of confounding causes in randomized trials. *British Journal for the Philosophy of Science*, 70(3): 901-926.
- Howick (2011). *The Philosophy of Evidence-Based Medicine*, Wiley-Blackwell.
- Larroulet Philippi (2022). There is cause to randomize. *Philosophy of Science* 89(1): 152-170.
- Karvanen (2022). Generalizing experimental findings: identification beyond adjustments, arXiv:2206.06699v1.
- Martinez et Teira (2022). Why experimental balance is still a reason to randomize. *British Journal for the Philosophy of Science*.
- Senn (2013). Seven myths of randomization in clinical trials. *Statistics in Medicine*, 32(9): 1439-1450.
- Shi et Lin (2022). Strategy to select most efficient RCT samples based on observational data, arXiv:2211.04672v1.
- Stegenga (2018). *Medical Nihilism*, Oxford University Press.
- Weissler, Naumann, Andersson *et al.* (2021). The role of machine learning in clinical research: transforming the future of evidence generation. *Trials*, 22(1).
- Yang, Li, Thomas et Li F (2021). Covariate adjustment in subgroup analyses of randomized clinical trials: A propensity score approach, *Clinical Trials*, 18(5): 570-581.
- Zhang (2022). Efficient algorithms for building representative matched pairs with enhanced generalizability, arXiv:2205.04539v2.