



HAL
open science

Faire du commun dans les sciences

Vincent Israel-Jost, Léo Coutellec

► **To cite this version:**

Vincent Israel-Jost, Léo Coutellec. Faire du commun dans les sciences : Conflictualités et pluralisme à l'épreuve des essais cliniques COVID-19. *Médecine/Sciences*, 2021, 37 (1), pp.89-96. 10.1051/med-sci/2020254 . hal-03120837

HAL Id: hal-03120837

<https://hal.science/hal-03120837>

Submitted on 25 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Fidèles à l'objectif de la rubrique Forum de m/s, qui est de présenter des textes avec lesquels nous ne sommes pas forcément en accord, mais sur les idées desquels nous souhaitons ouvrir le débat, nous publions ci-dessous l'article de Vincent Israel-Jost et Léo Coutellec, « Faire du commun dans les sciences : conflictualités et pluralisme à l'épreuve des essais cliniques COVID-19 »

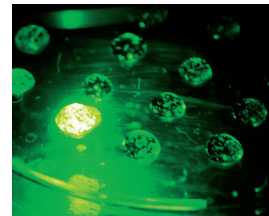
La rédaction de m/s

► La crise de la COVID-19 s'est ouverte sur un déficit de moyens thérapeutiques permettant de lutter efficacement contre cette maladie pour les cas les plus graves et sur de nombreuses initiatives visant à mettre en évidence un traitement efficace. Si différentes options ont été explorées, parmi lesquelles la transfusion de plasma de patients guéris, la lutte contre les mécanismes immunitaires déclenchant une réponse trop forte (les orages cytokiniques) ou, à moyen terme, la vaccination, ce sont dans un premier temps surtout les médicaments antiviraux qui ont nourri les espoirs. Après l'identification d'un certain nombre de principes actifs montrant des effets *in vitro*, il s'agissait d'obtenir rapidement des réponses quant à leurs effets bénéfiques *in vivo* et aux risques induits. Aussi, s'est-on senti en droit d'attendre que la science nous apporte les connaissances nécessaires sur ces médicaments, qu'elle nous parle, une fois sollicitée, de manière claire et d'une seule voix ; et cela, dans une situation d'urgence où la synchronisation des rythmes de la recherche et du soin n'a rien d'une évidence. ◀

Faire du commun dans les sciences

Conflictualités et pluralisme à l'épreuve des essais cliniques COVID-19

Vincent Israel-Jost, Léo Coutellec



Équipe Recherches en éthique et épistémologie, université Paris-Saclay, Inserm, CESP U1018, 1 avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France. visraeljost@gmail.com leo.coutellec@u-psud.fr

Cette attente d'une réponse unanime, obtenue dès lors que la science est mobilisée sur une question, est régulièrement exprimée dans la société. On a ainsi vu des gouvernants s'appuyer sur « l'avis des scientifiques » ou jouant sur l'interprétation de ces avis, aussi bien pour le maintien du premier tour des élections municipales que pour justifier les mesures de confinement, suggérant ainsi qu'il existe une communauté scientifique aux méthodes homogènes et qui peut rendre un avis uniforme. Les médias se font également le relai d'une vision de la science univoque, régie par « la méthode scientifique » qui permet de dégager « l'avis des scientifiques » sur une question. Enfin, des scientifiques eux-mêmes invoquent régulièrement l'idée selon laquelle il existerait une communauté scientifique qui devrait parler d'une seule et même voix, comme cela a été le cas sur la question des essais cliniques de la crise liée à la COVID-19 [1].

De telles attentes renvoient à une conception des sciences dont on peut effectivement exiger, dans un terme que nous gardons volontairement très général pour le moment, la construction d'un *commun*. Seulement, ce *commun*, quelle qu'en soit la forme (des méthodes, des résultats, des valeurs, des objectifs, des institutions, des manières de penser), ne doit pas masquer un fait rendu encore une fois indéniable lors de cette crise : la recherche scientifique est également plurielle, constitutivement plurielle, si bien que, face au même problème, sont menées des approches parfois très différentes et multiples. Ces approches aboutissent finalement à une connaissance commune et reconnue : par exemple, la tri-thérapie développée contre le virus de



l'immunodéficience humaine (VIH), fondée sur un travail considérable de recherches et d'essais cliniques interprétables par des dizaines de laboratoires de recherche et de cliniciens, a abouti à un traitement du sida (syndrome de l'immunodéficience acquise), devenu depuis une maladie chronique [2] (→).

(→) Voir l'Éditorial de F. Barré-Sinoussi, m/s n° 6-7, juin-juillet 2018, page 499

Nous voulons ici rendre tangible la pluralité qui s'est exprimée sur la question des essais cliniques et poser, à travers elle, une double exigence. D'une part, cette pluralité ne doit être ni masquée, ni réprimée², comme elle l'est encore trop souvent, aboutissant à une vision simpliste, réductrice et peu adéquate de ce qu'est la science. Mais, d'autre part, notre vision de la science ne peut s'en tenir au constat d'un morcellement, d'un éclatement des méthodes, des valeurs, des priorités, etc. Il faut aussi œuvrer à penser la pluralité, sous l'égide d'une philosophie politique du pluralisme scientifique aboutissant à un palier d'adhésion sur une connaissance (l'ADN est le support des gènes ; une mitose permet à une cellule de se diviser en deux, etc.) [3-5]. Ce que nous visons dans cet article, c'est la démonstration, par l'exemple, de ce que nous avons observé sur les essais cliniques liés à la COVID-19 : une telle position pluraliste nous semble aujourd'hui nécessaire.

Le pluralisme dans les essais cliniques sur les antiviraux

À travers le monde, de très nombreux essais ont été conçus, dans l'objectif de produire rapidement des connaissances sur l'effet de médicaments déjà disponibles et repositionnés pour l'occasion. Parmi les centaines d'essais répertoriés, nous ne discutons ici que d'un tout petit nombre d'entre eux, tous principalement menés en France : Discovery, Hycovid et celui mené à l'IHU Méditerranée. Ce choix réduit nous permettra néanmoins de marquer combien des essais *a priori* comparables dans leur but (tous avaient entrepris d'examiner l'effet d'au moins l'hydroxychloroquine [HCQ]), divergent profondément de plusieurs points de vue. D'une part, ces essais ont chacun leurs positions propres dans un certain équilibre entre visée de soin et de recherche. C'est ce point de vue téléologique (la finalité d'une étude forcément tournée vers l'établissement de la connaissance scientifique, mais qui peut laisser une place plus ou moins importante au soin, ainsi qu'à d'autres facteurs qui semblent adaptés à cette crise) qui sera abordé en premier, en examinant notamment les valeurs contextuelles, non épistémiques, qui y sont mises en avant. D'autre part, ces essais montrent aussi d'importantes différences dans la manière dont ils prétendent administrer la preuve. Dans un deuxième

temps, c'est du point de vue de l'accès à la connaissance et des valeurs épistémiques qui ont cours dans ces essais que nous les comparerons. Ces deux points de vue se rapportent, pour le premier, à une validité externe, c'est-à-dire à la pertinence d'une approche vis-à-vis de la société : sa temporalité, ses objectifs ou encore sa mise en œuvre doivent correspondre au mieux à ce que la société en attend dans la forme spécifique de la crise actuelle ; pour le second, il s'agit de leur validité interne, de leur manière de se conformer à une méthodologie rigoureuse et qui entraîne l'assentiment, c'est-à-dire de leur robustesse. C'est la satisfaction de ces deux conditions de validité externe (pertinence) et de validité interne (robustesse) qui permet de défendre la fiabilité de ces essais [6-8] (Encadré 1).

Pluralité des finalités dans les essais cliniques

Les trois essais que nous considérons adoptent autant de positionnements face à la crise et à ce qui est identifié comme facteur de pertinence. Discovery, essai multicentrique à vocation européenne et piloté par l'Inserm, a été conçu pour permettre la comparaison des différents antiviraux (quatre combinaisons comparées à des soins standards) au sein de cet essai, en prévoyant de clore le recrutement de patients dans les bras qui auraient rapidement montré leur inefficacité, en recrutant les patients à large échelle dans de nombreux centres de soin. On connaît les déboires rencontrés depuis : les désengagements des partenaires européens n'ont permis que le seul recrutement de la partie française (environ 800 patients, mais répartis sur 5 bras, ce qui conférait une faible puissance statistique à l'essai). Néanmoins, *a priori*, les promoteurs de cet essai pouvaient revendiquer une temporalité adaptée à la crise, puisque l'essai a été rapidement monté et a enrôlé ses premiers patients dès le mois de mars 2020. Il témoignait également d'un certain pragmatisme, puisque le protocole de Discovery suivait les méthodes de Solidarity, un essai piloté par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Le choix d'un essai ouvert (médecins et patients savent quel traitement est administré au patient), bien qu'il puisse générer un biais, est expliqué par l'OMS comme relevant d'un équilibre entre rigueur scientifique (la robustesse que nous discuterons dans le point suivant) et vitesse de mise en œuvre [9]. La stratégie menée par l'IHU Méditerranée a montré des préoccupations bien différentes. Dès les premières études chinoises [10-12], suggérant un possible effet bénéfique de l'HCQ comme traitement de la COVID-19, différents aspects de la question (l'HCQ est une molécule ancienne, aux faibles coûts de production et aux effets secondaires connus et maîtrisés) ont fait pencher

² Il existe de très nombreux mécanismes de répression ou d'invisibilisation de la pluralité scientifique. Et cela peut prendre bien des formes. Le fait de le nier ou de s'en offusquer est déjà l'un de ces mécanismes... Plus fondamentalement, une façon de « masquer » la pluralité est tout simplement de ne pas se donner les moyens de l'identifier. Autour d'un même objet scientifique, nous donnons-nous toujours les moyens de reconnaître l'ensemble des savoirs (ou méthodes ou styles de raisonnement, etc.) qui pourraient contribuer à son appréhension ? Considérer, par exemple, que l'objet Alzheimer est l'objet de la seule neurologie ou de la seule génétique, que l'objet climat est l'objet de la climatologie... est l'un de ces mécanismes. Au-delà de ce processus indispensable de repérage, il y a l'enjeu de la reconnaissance, qui demande plus qu'un simple repérage : elle implique de considérer tel élément de science comme légitime à entrer dans l'espace des raisons scientifiques. Et c'est ici que l'on peut identifier, dans certaines situations, des mécanismes de répression qui se caractérisent par un refus *a priori* de considérer telle démarche comme scientifiquement légitime. Le problème ici est la présomption de non « scientificité ».

1 La fiabilité ou la double exigence de robustesse et de pertinence

Le premier article de la Déclaration de Singapour sur l'intégrité en recherche fait référence à la notion de fiabilité (*trustworthiness*), « Researchers should take responsibility for the trustworthiness of their research » [32], ce qui est le cas de nombreuses déclarations internationales dans le domaine de l'intégrité scientifique. L'une des particularités de la fiabilité en science est qu'elle se construit sur une double caractéristique, à la fois épistémique et éthique [33]. Si je peux me fier aux résultats de la recherche biomédicale, m'en remettre à elle, compter sur elle, et donc *in fine* avoir confiance en elle, c'est à la fois parce que je considère qu'elle est solide ou robuste, qu'elle produit des connaissances justifiables, vérifiées et en rapport avec le réel, mais aussi parce que je considère que ces connaissances m'apportent quelque chose et/ou qu'elles sont en lien avec des objectifs importants et pertinents. L'appel le plus classique à la fiabilité de la science, l'idée que la science est *digne de confiance*, se situe donc dans un rapport dynamique entre l'idée de robustesse et l'idée de pertinence. La robustesse est la qualité d'administration de la preuve. Elle s'obtient par le respect d'un certain nombre de normes méthodologiques, comme la reproductibilité, ou de valeurs épistémiques (*Encadré 2*) comme l'adéquation empirique. La pertinence est la qualité d'adaptation à un objet et son contexte. Elle s'obtient par la reconnaissance des spécificités de l'objet de connaissance, de certaines valeurs non épistémiques en jeu et par une prise en compte du contexte. Les critères de robustesse comme les critères de pertinence sont l'objet d'une discussion en fonction des disciplines et de leurs objets [8].

la balance des praticiens vers une utilisation, comme si la certitude d'une efficacité avait été atteinte, en dépit du fait que son utilisation n'ait pas été étendue aux patients chinois. Pour le professeur Raoult et ses équipes, la condition d'*équilibre clinique* n'était pas satisfaite : il devenait, pour eux, impératif de traiter les patients avec une combinaison d'HCQ associée à l'azithromycine, un antibiotique de la famille des macrolides. Ce concept d'*équilibre clinique* (ou en anglais, *clinical equipoise*), initialement formulé par B. Freedman [13], donne une condition éthique à la randomisation, et donc à la mise en œuvre d'un essai clinique randomisé [14] (→).

« Il est largement admis que la randomisation est éthique lorsque l'équilibre clinique est établi, c'est-à-dire lorsqu'il existe une véritable incertitude quant à savoir si un traitement expérimental présente des avantages supérieurs à ceux des soins conventionnels. Cependant, l'équilibre clinique s'effondre lorsque les soins conventionnels disponibles offrent peu d'avantages, que certains agents semblent prometteurs et sûrs et que la mortalité est extrêmement élevée. C'est le cas du virus Ebola en Afrique de l'Ouest » [12], mais la question se pose différemment dans le cas présent, avec une maladie qui pourrait sembler moins mortelle. Ce concept a fait l'objet de nombreux débats, notamment dans le cadre des révisions de la déclaration d'Helsinki [15-18], mais on le voit, pour l'HCQ, les interprétations divergent entre équipes lorsqu'il s'agit de décider si, oui ou non, on fait face à

2 Valeurs épistémiques, valeurs non épistémiques

Dans le cadre d'une pensée du pluralisme scientifique, il convient d'étudier la pluralité axiologique, autrement dit la pluralité des valeurs qui accompagnent la production des connaissances scientifiques. Nous appelons habituellement « valeur », ce qui permet de donner un sens et une signification à une action ; la pluralité agit donc souvent comme un critère de choix. Dans la science, ces valeurs peuvent être de deux types : épistémiques ou non épistémiques. Les valeurs épistémiques, aussi appelées « valeurs cognitives » [34], « valeurs rationnelles » [35] ou « valeurs de recherche de la vérité » [36], sont des critères de choix mobilisés au cœur de la démarche de production des connaissances, par exemple pour choisir entre deux théories. Il est habituellement admis que les valeurs épistémiques de cohérence interne et d'adéquation empirique sont constitutives de la démarche scientifique. Les valeurs non épistémiques relèvent des valeurs éthiques, sociales et contextuelles, non spécifiques à la démarche scientifique. Il est impossible d'en établir une liste exhaustive ; elles peuvent renvoyer à des aspects positifs (justice sociale, soutenabilité écologique, *care*, etc.) comme négatifs (sexisme, racisme, etc.). L'histoire et la philosophie des sciences ont permis de comprendre que ces valeurs ne sont pas étrangères à la science et que, au contraire, elles ont une influence forte sur la façon de produire des connaissances [37] et que la distinction entre valeur épistémique et valeur non épistémique n'est pas toujours évidente [38]. L'enjeu épistémologique est de savoir les identifier et d'évaluer leur rôle et leur impact dans la construction de la fiabilité scientifique.

une véritable incertitude quand les avantages de l'HCQ sont comparés à ceux des soins standards. En effet, même si la condition d'équilibre clinique n'est pas évoquée pour l'essai Discovery, la randomisation qui y est effectuée suggère que les praticiens qui y participent ont une réelle incertitude sur l'HCQ et sur les autres médicaments testés. Cet essai est, en outre, destiné, on l'a dit, à s'adapter aux informations recueillies en cours de route, et donc à la possibilité de quitter l'état d'équilibre clinique (un schéma classique dans les essais randomisés réalisés en double aveugle). L'essai Hycovid suit une voie encore différente. Plus simple que Discovery (il ne teste que l'HCQ sans l'azithromycine), il suit aussi les prescriptions les plus rigoureuses des essais contrôlés randomisés, puisque celui-ci est randomisé en double aveugle (ni les patients, ni les médecins ne savent qui prend quoi). Cet essai s'attèle donc à répondre à une question simple : l'HCQ a-t-elle ou non un effet positif contre le SARS-Cov2 et

(→) Voir l'Éditorial de A. Alperovitch et P. Lazar, *m/s* n° 4, avril 2020, page 303

la COVID-19 ? Mais là où l'IHU Méditerranée axe sa stratégie uniquement sur le soin, et ne propose, dans son étude, qu'une longue série d'observations de patients traités sans comparaison avec un groupe témoins (non traité par l'HCQ puisque pour eux l'équilibre clinique n'est plus atteint), les promoteurs d'Hycovid du centre hospitalier universitaire d'Angers estiment que l'incertitude est bien réelle, et que la société dans son ensemble a tout à gagner à éclaircir cette situation. Cependant, face à une stratégie ouvertement axée sur le soin (IHU Méditerranée), les promoteurs d'Hycovid ont eu le sentiment de devoir expliquer la prise en charge des patients témoins de leur étude. Sur la page de l'étude, nous pouvons en effet lire : « *Les patients du groupe placebo, tout comme les patients qui recevront l'hydroxychloroquine, recevront tous les traitements actuellement préconisés pour la prise en charge de la COVID-19, comprenant notamment de l'oxygène, des anticoagulants et des antibiotiques. Tous les patients de l'étude bénéficieront d'un suivi extrêmement rigoureux* ». Pour les patients de plus en plus nombreux à s'interroger sur le caractère définitif des conclusions marseillaises, les promoteurs d'Hycovid pensent devoir rassurer, affirmant à la fois que, à ce moment, personne n'avait démontré d'effets bénéfiques de l'HCQ dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19, mais que l'avis médical prévaudrait sur le protocole d'étude, si un médecin estimait devoir administrer l'HCQ à un patient du groupe placebo.

Les trois approches considérées ici se distinguent donc par leur positionnement, leur appréciation de ce qui fait le plus sens, à un moment donné dans un contexte de crise. En particulier, leurs finalités respectives, qui penchent du côté de la recherche (pour Hycovid et Discovery) ou du soin (pour l'IHU Méditerranée - un protocole initialement présenté comme tel par l'IHU, mais qui a été ensuite rendu public, comme s'il s'agissait d'une recherche), sont fortement liées à des appréciations divergentes quant à la situation d'équilibre clinique. Est-ce à dire que ce concept d'équilibre clinique est inutile, qu'il ne permet pas de s'accorder et sème le trouble plutôt qu'il n'éclaircit la situation ? Nous ne le pensons pas, dans la mesure où poser ce concept oblige les différents acteurs à rendre des comptes pour justifier leur positionnement. Il demeure un outil, forcément imparfait et sujet aux variations d'interprétation, mais sans lequel nous risquons de perdre l'exigence éthique, qui nous oblige à demander explicitement les justifications scientifiques des essais contrôlés et à prendre en compte l'intérêt de toutes les parties prenantes [19].

Voyons à présent comment les trois approches se distinguent du point de vue de la robustesse des preuves qu'elles supposent apporter.

Pluralité des registres de preuve dans les essais cliniques

Du point de vue de la validité interne des différentes études considérées ici, on constate que l'étude Hycovid est celle dont la méthodologie reprend celle du *gold standard* des essais cliniques : l'essai clinique randomisé en double aveugle. Ses promoteurs ne manquent pas de le souligner, en affirmant que cette étude réalisée en double aveugle, comparativement à l'étude ouverte Discovery, n'induit aucun biais de perception de l'effet du médicament, ni chez le patient, ni chez le médecin, et que « *la méthodologie simple, reconnue comme*

étant l'une des plus scientifiquement indiscutable, permet d'apporter une réponse rapide et irréfutable » [20].

Ils peuvent ainsi s'appuyer sur le registre des valeurs épistémiques pour défendre leur méthodologie, arguant avant tout de sa *simplicité*. Appelée aussi parfois *parcimonie*, cette valeur est importante en science pour défendre l'idée d'un chemin vers la connaissance aussi direct que possible, sans les circonvolutions qui sont susceptibles de suggérer des hypothèses alternatives [21]. Ici, la simplicité repose d'abord sur le choix de ne tester qu'un seul médicament, ce qui permet de limiter l'opération de comparaison à deux groupes : HCQ et placebo. En outre, la randomisation permet de faire l'hypothèse de deux groupes homogènes, directement comparables et sans biais qui seraient liés à la connaissance du médicament administré. La simplicité émerge donc de ces choix, qui permettent *a priori* une comparaison simple des deux groupes et l'émergence de résultats. Soulignons cependant que, même si la méthodologie est celle du *gold standard*, elle n'est pas à l'abri des critiques : l'étude randomisée contrôlée en double aveugle mérite-t-elle d'être considérée comme le *gold standard* des essais cliniques [20], à même d'organiser la hiérarchisation des preuves [23] ? La randomisation en double aveugle est-elle le passage obligé en toute situation [24] ?

L'étude Discovery a employé une méthodologie passablement plus complexe, testant plusieurs médicaments, avec un schéma adaptatif en fonction de résultats intermédiaires. Bien entendu, cela se traduit par une perte de simplicité, mais cette perte peut être contrebalancée par un gain, en mobilisant une autre valeur épistémique, la *portée* des résultats. C'est l'idée qu'un espace plus vaste aura été exploré, apportant un éclairage plus complet à la situation. En outre, puisque plusieurs médicaments sont testés au sein du même protocole, les résultats peuvent être envisagés comme étant plus cohérents et exacts que s'ils avaient été obtenus un par un lors d'études plus simples, comme Hycovid, mais qui ne sont pas forcément comparables entre elles. On a cependant observé tout au long du déroulement de l'étude que le défaut initial de simplicité, dont on pouvait espérer qu'il serait largement compensé par les autres valeurs épistémiques, avait fortement nui à l'étude Discovery. C'est ce défaut qui l'a rendue fortement sensible au *buzz* médiatique de l'HCQ, ralentissant le rythme des inclusions car une forte proportion de malades souhaitait ne prendre que l'HCQ et c'est cette faille qui a aussi, dans une certaine mesure, contribué à désengager les partenaires européens.

L'étude marseillaise enfin, une longue série d'observations développée après un premier travail impliquant



20 patients traités à l'HCQ contre un groupe témoins de 16 personnes [25], a néanmoins été poursuivie, sous l'hypothèse que l'équilibre clinique n'était plus assuré³, donc sans groupe témoin. Elle suit une méthodologie fondée sur le soin, comme on l'a vu plus haut. Du point de vue de la preuve que cette méthodologie apporte, les doutes sont forts et exprimés déjà depuis la première étude réalisée avec un groupe témoin, en raison d'une faible puissance statistique et de l'exclusion jugée abusive de six patients sur vingt-six. Cette démarche est donc principalement défendue par le biais de valeurs non épistémiques, celles qui affirment sa pertinence dans des circonstances d'urgence thérapeutique. Si l'on se penche sur les valeurs épistémiques, celles qui sont censées favoriser l'obtention de connaissance, cette méthodologie de l'étude observationnelle souffre d'abord de l'absence de groupe de référence, non traité à l'HCQ, et qui rend alors impossible une comparaison des traitements avec ou sans HCQ. C'est particulièrement la mortalité relativement faible due à la COVID-19 (en comparaison avec celle enregistrée lors des épidémies liées au virus Ebola, par exemple), qui rend beaucoup moins perceptibles les effets potentiels de tout médicament, dont l'HCQ, puisque l'immense majorité des patients guérit spontanément. Il reste néanmoins possible que le taux de mortalité des populations traitées par l'un ou l'autre de ces médicaments puisse, à terme, être comparé à celui d'autres populations, non traitées, et permette d'atteindre une conclusion. Il apparaît donc que les trois études reposent sur des logiques très différentes : rigueur méthodologique pour Hycovid, portée et cohérence des résultats pour Discovery, effet sur les pratiques de soin pour l'étude de Marseille, les deux premières mettant en avant des valeurs épistémiques et la dernière des valeurs non-épistémiques pour justifier leurs approches. Notre intention n'est pas de trancher en faveur de l'une d'entre elles, mais simplement de pointer des différences majeures qu'il faut bien comprendre autrement qu'une division entre des études qui répondent à des questions différentes. Il existe entre ces approches de réels tiraillements, des appréciations fondamentalement différentes quant à l'équilibre que nous avons évoqué entre pertinence et robustesse (*Encadré 1*).

La communauté scientifique : importance et limites d'une fiction sociale

L'appel à une communauté scientifique qui parle d'une seule voix est donc un vain espoir puisqu'en analysant cet épisode encore inachevé des essais cliniques entrepris sur les antiviraux lors de la crise de la COVID-19, on s'aperçoit que les investigateurs des différents essais mettent au centre de leurs préoccupations des valeurs différentes : soit des valeurs contextuelles, soit des valeurs épistémiques, soit des valeurs dont l'étiquetage épistémique fait débat. En outre, même pour les deux essais cliniques qui font l'hypothèse d'un équilibre clinique et donc d'une forte préoccupation méthodologique de recherche, les

valeurs épistémiques dominantes de chacune ne sont pas identiques. Cette difficulté est soulignée depuis longtemps, notamment par Kuhn [21], qui discute de l'impossibilité de fonder le choix rationnel d'une théorie sur un ensemble de valeurs épistémiques, car chacun pourra évaluer l'importance de ces valeurs différemment et atteindre des conclusions divergentes. Certes, il ne s'agit pas à proprement parler de choisir une théorie dans notre cas, mais plutôt une méthodologie ; cependant, cela n'enlève rien à l'argument et l'on voit bien qu'à la simplicité privilégiée par Hycovid répond la portée privilégiée par l'essai Discovery. La conséquence en est qu'une fois ces valeurs diversement mises en avant, ce sont à la fois les méthodes qui sont différentes, mais aussi les protocoles, les données, l'interprétation des données et les résultats.

Parler de communauté scientifique ne devrait pas se faire en un sens qui écraserait ces profonds écarts. Mieux vaudrait partir d'une communauté dans un sens beaucoup plus modeste, qui serait essentiellement institutionnel et désignerait les acteurs susceptibles de participer aux investigations. Mais quelle forme prend alors la confrontation entre ces divers acteurs ? La notion de champ scientifique, chez Bourdieu [26], mérite d'être convoquée ici : elle désigne le « lieu d'une lutte de concurrence qui a pour enjeu spécifique le monopole de l'autorité scientifique, inséparablement défini comme capacité technique et comme pouvoir social ». Autrement dit, cette confrontation prend la forme d'une lutte d'influence, dont les armes sont autant le caractère convaincant des méthodes employées, des résultats obtenus et de leur communication que le pouvoir social déjà détenu par les acteurs de leurs institutions (plus ou moins prestigieuses), leurs titres, diplômes et travaux antérieurs, en nombre, pertinence et qualité, ou encore leur présence à des niveaux élevés dans des sociétés savantes ou institutions de pilotage de la recherche, par exemple. Dès lors, la communauté scientifique sert de référence pour se dire appartenir à un champ scientifique déterminé et ainsi dessiner des frontières qui excluent les voix qui seraient trop dissidentes. Voilà pourquoi, toujours avec Bourdieu, nous pouvons affirmer que la communauté scientifique est une forme de « fiction sociale qui n'a rien de fictif socialement » [26]. Ce n'est pas seulement le travail et les compétences réelles, mais aussi le pouvoir social déjà acquis et en renégociation, qui participent de la lutte pour l'autorité scientifique pour l'accaparement d'un « régime de véridiction », appareil normatif qui vise à encadrer « le dire vrai ». Nous pouvons, en partie, lire de cette façon la controverse autour de ce qui s'est appelé « le cas Raoult » [27]. Incontestable-

³ Le concept d'équilibre contient la condition de son effondrement « ...lorsque... la mortalité est extrêmement élevée » ; il y a donc là un non-respect de l'une des règles que donne Freeman pour considérer que l'équilibre n'est plus assuré.

ment, l'impact qu'a eu le professeur Raoult dans le débat relève moins du caractère convaincant des résultats qu'il a obtenus à ce jour que d'une position de pouvoir déjà élevée, couplée à une habileté certaine à exploiter certains canaux de communication scientifique et d'autres plus généraux, pour nettement gagner en visibilité [28].

Il demeure que la lecture sociologique que nous pouvons faire de cette lutte d'influence pour une autorité scientifique ne doit pas exclure l'épistémologie. Il s'agit donc pour nous de comprendre en quoi ces processus de construction sociale interagissent avec – et non pas *déterminent* – les processus de production des connaissances. D'un point de vue épistémologique, la référence récurrente à la communauté scientifique comme entité tutélaire, neutre et homogène, a une fonction précise : c'est une façon d'organiser les pluralités constitutives de la science au sein d'un espace dont les hiérarchies ne font pas l'objet d'un arbitrage transparent. Par la réduction des pluralités et l'aplanissement de la conflictualité épistémologique, c'est l'impossibilité d'une épistémologie pluraliste que l'illusion de la communauté scientifique maintient. En abandonnant cette référence à une notion forte de communauté scientifique et en reconnaissant l'hétérogénéité des pratiques, savoirs, expériences et objectifs de cette communauté, notre question devient celle-ci : comment organiser ce qui divise et ce qui rassemble, en d'autres termes, comment faire du *commun* dans les sciences ?

Pas de communauté sans communs

Sur l'exemple des études cliniques que nous considérons ici, une réponse à cette question pourrait être que, au fond, les approches défendues par l'IHU Méditerranée, ainsi que par les promoteurs d'HyCovid et de Discovery, pourraient être placées sous l'égide d'une théorie de la preuve comme le suggèrent certains auteurs [29,30] ou d'une théorie de l'essai clinique qui serait unifiante en temps de crise. Cela serait reconnaître qu'une diversité d'acteurs et d'approches, aux différents niveaux que nous avons évoqués, garantit la meilleure fiabilité, non pas individuelle mais collective, rapportée aux efforts croisés et contradictoires des diverses équipes qui se lancent dans cette course. Ou bien, cela pourrait être une reconnaissance accordée à chacune des démarches, chacune ayant une légitimité dans un certain contexte, qui ne nous apparaît pas encore clairement aujourd'hui. En somme, chacune des approches serait légitime dans un contexte donné, qui serait celui du niveau de connaissances sur la maladie et de présomptions sur les traitements considérés, du taux de contamination et de mortalité, de l'état du système de soin, etc.

Pourtant, ce que nous envisageons ici prend une forme moins déterminée. Nous avons parlé en introduction de ce *commun* qui doit persister pour que de la pluralité puissent aussi émerger des éléments qui entraînent l'adhésion. Ce que nous révèle la science, tout au long de son histoire, est que les épisodes les plus controversés finissent par s'éteindre et par rassembler autour d'une théorie, d'une hypothèse ou d'un paradigme, une partie importante, voire la totalité, de la communauté concernée. Dans le cas présent, ce que nous pouvons d'ores et déjà nous dire, c'est que le temps n'en finira pas de nous révéler des éléments d'intérêt pour

comprendre quelles auront été les contributions des uns et des autres à l'élaboration d'une connaissance fiable, c'est-à-dire une connaissance qui soit à la fois robuste et pertinente [8], adaptée à la situation. Les échecs eux-mêmes seront informatifs, comme le sont déjà les déboires rencontrés par l'étude Discovery. La communication du professeur Raoult, si tapageuse et tant décriée, apportera également ses conclusions. Dans cette perspective, la science, celle des essais cliniques en temps de crise, mais aussi la science en général serait certes une entreprise plurielle, controversée, animée de pratiques et de discours antagonistes, mais au sein de laquelle existe toujours cette perspective qu'un « récit commun » est possible, même comme lointaine perspective, qui rassemble à nouveau les voix discordantes.

La nature de ce *commun* devrait désormais faire l'objet de notre attention épistémologique. Nous en avons déjà esquissé quelques caractéristiques, les voici rassemblées en guise d'ouverture pour cette conclusion : (1) le commun scientifique ne se postule pas, il se construit et, au-delà de l'illusion d'une communauté scientifique déjà existante, revendiquée *in abstracto*, c'est d'une réflexion sur les modalités de sa fragmentation que peut naître le *commun* ; (2) le commun scientifique n'est pas une entreprise de pacification, et si l'entente reste une perspective, l'identification et la gestion démocratique des conflictualités en sont le chemin ; (3) le commun scientifique n'est pas une entreprise de standardisation, il est la pleine expression du pluralisme, plutôt qu'une réduction de celui-ci à l'une de ses voies ou à un « plus petit dénominateur commun ». Il se fonde sur un travail de synthèse qui parcourt les différentes voies ayant été empruntées, en dégage les réussites et les échecs en termes de pertinence et de robustesse individuelles de ces voies, et juge des interactions positives ou négatives entre elles. C'est donc une forme de synthèse « apprenante », qui extrait des enseignements croisés à partir de ces diverses situations et de laquelle du *commun* peut émerger.

Dès lors, la caractérisation théorique de ce commun scientifique, ainsi que l'identification du commun existant lors d'épisodes particuliers, comme au cours de la crise de la COVID-19, cette double tâche que nous avons entreprise ici, peut fonder une véritable philosophie politique du pluralisme scientifique. Une telle perspective apparaît plus que jamais nécessaire dans un moment où la société toute entière a été confrontée aux tiraillements, aux échecs, et aux longueurs sur un sujet particulièrement visible. Surtout, cette perspective nous permet de créer un nouvel espace entre des positions qui apparaissent dominantes, mais incompréhensibles pour la plupart, entre un positivisme moniste

(une science conçue et postulée comme homogène ou qui aspire à cet idéal d'homogénéisation), et un relativisme radical qui mettrait tout sur un pied d'égalité et s'accommoderait donc placidement de constantes dissensions sans résolution, laissant la porte ouverte aux « fauteurs de doutes »... et donc de troubles [31]. ♦

Building the scientific commons. Conflictualities and pluralism in the light of clinical trials Covid-19

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.


RÉFÉRENCES

- Couderc B, Duguet AM, Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E. Essai clinique et traitement. Quelle éthique en cas d'urgence sanitaire ? *Exploreur* 2020 ; <https://exploreur.univ-toulouse.fr/essai-clinique-et-traitement-quelle-ethique-en-cas-durgence-sanitaire>
- Barré-Sinoussi F. L'infection VIH/sida : l'histoire exemplaire d'une épidémie qui résiste. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 499-500.
- Kellert SH, Longino H, Waters CK. *Scientific pluralism*. Minneapolis : University of Minnesota Press, 2006 ; 272 p.
- Ruphy S. *Scientific pluralism reconsidered: a new approach to the (dis)unity of science*. Pittsburgh : University of Pittsburgh Press, 2017 ; 208 p.
- Coutellec L. *La science au pluriel. Essai d'épistémologie pour des sciences impliquées*. Paris : Éditions Quæ, 2015.
- Deaton A, Cartwright N. Understanding and misunderstanding randomized controlled trials. *Soc Sci Med* 2018 ; 210 : 2-21
- Benmarhnia T, David PM, Godrie B. *Les sociétés de l'expérimentation. Enjeux épistémologiques, éthiques et politiques*. Québec : Presses Universitaires du Québec, 2019.
- Coutellec L. Ethics and Scientific Integrity in Biomedical Research. In : Iphofen R, ed. *Handbook of research ethics and scientific integrity*. New York : Springer International Publishing, 2020.
- Kupferschmidt K, Cohen J. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments. *Science*, 22 mars 2020.
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020 ; 10-0282.
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020 ; 14 : 72-3.
- Multicenter collaboration group of Department of science and technology of Guangdong province and health commission of Guangdong province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020 ; 43 : 185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
- Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987 317 : 141-5.
- Alperovitch A, Lazar P. L'éthique des essais thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 303-7.
- Miller GF, Joffe S. Equipoise and the randomized clinical trial dilemma. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 476-80.
- Gifford F. Pulling the plug on clinical equipoise: a critique of Miller and Weijer. *Kennedy Inst Ethics J* 2007 ; 17 : 203-26.
- Steinbock B, London A. Clinical equipoise: foundational requirement or fundamental error? In : Steinbock B, ed. *The Oxford handbook of bioethics*. Oxford : Oxford University Press, 2009.

- Van der Graaf R, Van Delden H. *On the necessity of embedding clinical equipoise in the Declaration of Helsinki*. Conference on 11th World Congress of Bioethics. 2012. <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2017/01/van-der-graaf.pdf>
- Van der Graaf R, Van Delden H. Equipoise should be amended, not abandoned. *Clinical Trials* 2011 ; 8 : 408-16.
- Communiqué de presse du CHU Angers, 2020 (consultable en ligne).
- Kuhn TS. Objectivity, value judgment, and theory choice. In : *The essential tension : selected studies in scientific tradition and change*. Chicago : University of Chicago Press, 1977.
- Cartwright N. Are RCTs the gold standard? *Biosocieties* 2007 ; 2 : 11-20.
- Worrall J. Evidence in medicine and evidence-based medicine. *Phil Comp* 2007 ; 2 : 981-1022.
- Deaton A, Cartwright N. Understanding and misunderstanding randomized controlled trials. *Soc Sci Med* 2018 ; 210 : 2-21
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, 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 : 105949.
- Bourdieu P. Le champ scientifique. In : *Actes de la recherche en sciences sociales*, vol. 2, 1976.
- Demortain D, Joly PB. Urgence thérapeutique, controverses et production de la preuve dans l'espace public – à propos de l'hydroxychloroquine. AOC, 2020. <https://aoc.media/analyse/2020/05/17/urgence-therapeutique-controverses-et-production-de-la-preuve-dans-lespace-public-a-propos-de-lhydroxychloroquine/>
- Israel-Jost V. Quelques obstacles à l'implication démocratique lors de « l'affaire de l'hydroxychloroquine » : analyse épistémologique et éthique. *Medium* 2020. <https://medium.com/@visraeljost/quelques-obstacles-a-limplication-democratique-lors-de-l-affaire-de-l-hydroxychloroquine-16cfce578d5>
- Cartwright N, Stegenga J. A theory of evidence for evidence-based policy. In : Dawid AP, Twining W, Vasilaki M, eds. *Evidence, inference and enquiry*. Oxford : Oxford University Press, 2011 : 291-322.
- Worrall J. Evidence: philosophy of science meets medicine. *J Eval Clin Pract* 2010 ; 16 : 356-62.
- Girel M. Agnotologie. Mode d'emploi. *Revue Critique* 2013 ; 799 : 964-77.
- Resnik DB, Shamoo AE. The Singapore statement on research integrity. *Account Res* 2011 ; 18 : 71-5.
- Hicks DJ. A new direction for science and values. *Synthese* 2014 ; 191 : 3271-95.
- Laudan L. *Science and values. The aims of science and their role in scientific debate*. Berkeley : University of California Press, 1986.
- Brenner A. *Raison scientifique et valeurs humaines. Essai sur les critères de choix objectif*. Paris : Presses Universitaires de France, 2011.
- Ruphy S. Empiricism all the way down: a defense of the value-neutrality of science in response to Helen Longinos contextual empiricism. *Perspectives on Science* 2006 ; 14 : 189-214
- Riggs W. The value turn in epistemology. In : Hendricks V, Pritchard D, eds. *New waves in epistemology*. Palgrave Macmillan, 2008.
- Longino H. Cognitive and non-cognitive values in science: rethinking the dichotomy. In : Nelson L, Nelson J,

TIRÉS À PART

L. Coutellec



Tarifs d'abonnement m/s - 2021

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 106 dans ce numéro de m/s

