

La science est-elle en crise?

Des incitations biaisées entraînent la publication d'une grande quantité d'études peu sérieuses, destinées surtout à faire parler d'elles et à faire avancer la carrière de leurs auteurs. Un phénomène que n'a pas arrangé la crise du Covid-19.

PIERRE CORMON

Avec le temps, la science a mis au point un système bien rodé, destiné à s'assurer que les études publiées sont sérieuses et à débusquer celles qui seraient passées entre les mailles. Du moins en théorie. Car, dans la pratique, ce système connaît de nombreux ratés.

En théorie, un chercheur qui a effectué une expérience qui peut faire avancer la science écrit un article qui rend compte de sa démarche et de ses résultats. Il cherche ensuite à le publier dans une revue scientifique. Pour cela, il doit passer par le crible de ce que l'on appelle la revue par les pairs. Les revues transmettent les projets d'articles à des chercheurs de la branche, qui évaluent leur sérieuse en examinant notamment les méthodes employées. Ils peuvent demander des éclaircissements ou des corrections. Ce n'est que s'ils donnent leur feu vert que l'étude peut être publiée. Si ce contrôle laisse passer des articles qui ne le méritent pas, il existe un autre garde-fou : d'autres scientifiques vont tenter de reproduire l'expérience. Si elle n'est pas sérieuse, ils ne parviendront pas aux mêmes résultats et le feront savoir. En ce cas, la revue retire l'article et l'annonce.

NOMBREUSES INSUFFISANCES

Dans certains cas, les choses se passent effectivement comme cela. Mais c'est loin d'être systématique. Les exemples mettant en évidence des failles dans le système se sont multipliés depuis quelques années. Elles concernent des revues peu sérieuses, ayant parfois des objectifs plus financiers que scientifiques, mais parfois aussi les revues les plus prestigieuses, celles dans lesquelles tous les scientifiques rêvent de publier. Le phénomène a pris un relief particulier dans le cas des recherches liées au SARS-CoV2 (le coronavirus) et au Covid-19 (la maladie qu'il provoque).

L'un des fondements de la science est qu'une expérience répétée dans les mêmes

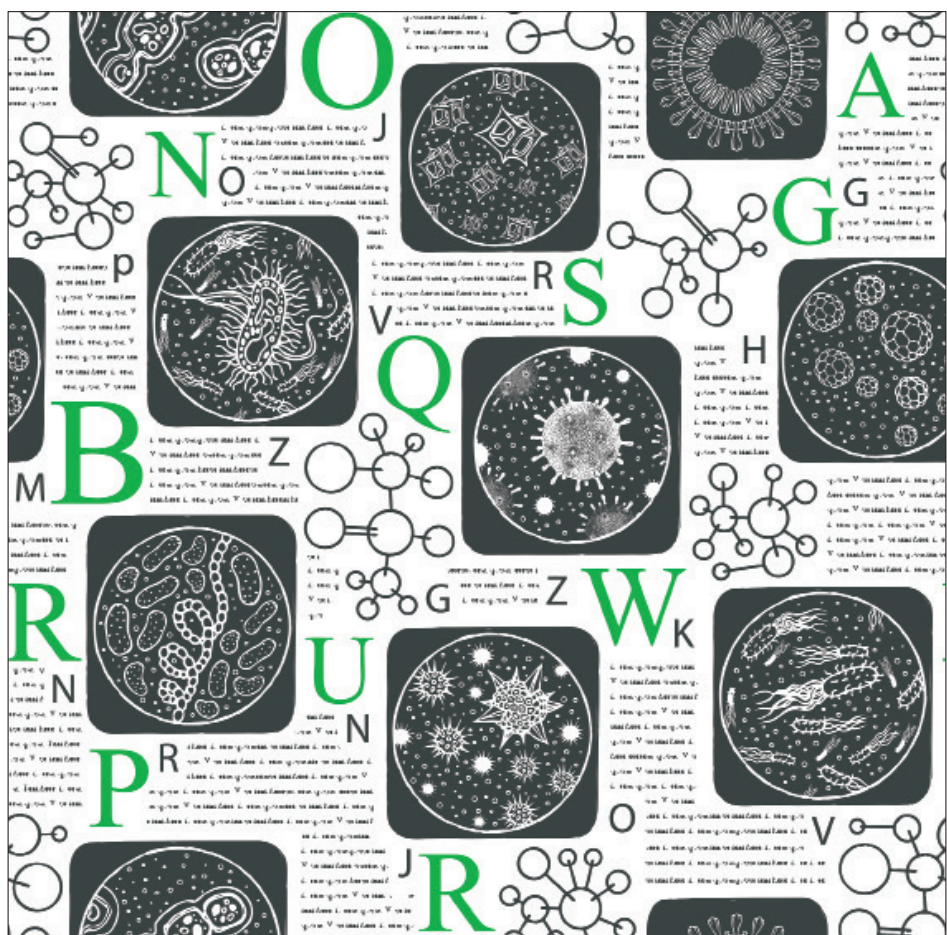


PHOTO ADOLBE STOCK

LE NOMBRE D'ÉTUDES DESTINÉES À ÊTRE PUBLIÉES est élevé, encore plus en cas de crise sanitaire comme celle que nous avons vécue. Certaines d'entre elles n'ont pas toutes les qualités de sérieux requises.

conditions doit aboutir au même résultat : c'est ce qu'on appelle la reproductibilité. Or, un nombre très substantiel d'expériences ne satisfait pas à ce critère, notamment en psychologie et en médecine. La multinationale AMGEN a ainsi tenté de reproduire cinquante-trois études au cours des années, pour éventuellement lancer des recherches dans les directions qu'elles indiquaient, a-t-on appris en 2012. Seules six d'entre elles ont pu l'être.

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à expliquer la situation. Premier d'entre eux :

les erreurs statistiques. La science statistique s'est beaucoup sophistiquée au cours des années et les scientifiques d'autres disciplines ne la maîtrisent pas forcément bien, ou négligent des règles de base, à dessein ou non. On sait par exemple qu'on ne peut pas tirer de conclusion d'un échantillon trop petit ou non représentatif. Pourtant, de nombreuses études extrapolent à partir d'échantillons de ce type, par exemple en psychologie, où l'on réalise souvent les expériences sur de petits groupes de volontaires, généralement des étudiants.



Comment on accélère la recherche en temps de pandémie

Devant l'urgence à trouver un remède ou un vaccin contre le Covid-19, la recherche scientifique a adapté ses méthodes. Ce n'est pas sans risque.

PIERRE CORMON

Développer un nouveau médicament en partant de zéro? Comptez au minimum dix à quinze ans. Un nouveau vaccin? Pas beaucoup plus rapide.

Pourtant, on promet de nouveaux remèdes contre le Covid-19 pour la fin de l'année ou pour l'année prochaine. Comment, concrètement, peut-on autant raccourcir leur temps de développement? Quels sont les éventuels risques que cela comporte?

Premier facteur d'accélération: «Plutôt que de développer de nouvelles molécules, on teste des médicaments ou des combinaisons de médicaments existants en changeant leur indication», explique Claude Joris, secrétaire général de l'association Bioalps. Une méthode qui permet de cibler les mécanismes que l'on a identifiés dans le développement du Covid-19 avec des molécules sur lesquelles on a déjà beaucoup d'informations. Mais attention! «En appliquant un médicament à une pathologie différente, à des patients qui n'ont pas forcément le même profil, on peut découvrir d'autres effets secondaires», avertit Serge Rudaz, professeur associé d'analyse biomédicale et métabolomique de l'Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale (ISPSO) à l'Université de Genève. Le risque est encore plus élevé lors de l'administration de plusieurs médicaments, car des interactions non prévues peuvent se produire. Utiliser des remèdes connus ne dispense donc pas de mener des essais rigoureux, mais permet de s'appuyer sur une connaissance préalable importante.

De nouvelles techniques facilitent ces essais au stade du laboratoire. «On utilise des bio-banques qui stockent du matériel biologique dont on connaît les caractéristiques», explique Serge Rudaz. Elles permettent de gagner du temps et de limiter les tests sur des animaux.

Phase suivante: les essais cliniques, c'est-à-dire menés sur des humains. Avant de pouvoir commencer, ils doivent être approuvés par des comités d'éthique – en Suisse, Swiss Ethics. «Alors qu'on obtenait auparavant des réponses en un ou deux mois, on les obtient maintenant en un ou deux jours», raconte Jérôme Pugin, président du Centre de recherche clinique des Hôpitaux universitaires de Genève et de la Faculté de médecine de l'Université de Genève. «Leur qualité reste la même.» Etant donné l'urgence de la situation, ces comités composés de militaires se réunissent en effet beaucoup plus souvent. Les procédures de recueil de consentement des patients ou de leurs proches ont également été allégées. «Dans nos essais cliniques, la plupart des patients sont inconscients», relève Jérôme Pugin. «On doit donc recueillir le consentement de leurs proches.» Alors que cela se faisait auparavant en face-à-face, avec signature manuscrite, on procède maintenant par vidéoconférence.

Reste alors à effectuer les essais cliniques. L'urgence et la concurrence sont telles que, de par le monde, beaucoup d'entre eux sont effectués sans respecter les règles habituelles. On ne compare par exemple pas forcément un échantillon de patients recevant le remède à un échantillon ne le recevant pas, ou recevant un placebo. On tire des conclusions prématurées d'une étude de phase un (menée sur un petit échantillon de personnes pour vérifier que le remède n'est pas toxique, mais ne permettant pas de tester son efficacité). Pire, on administre des remèdes à des patients sur une base compassionnelle, sans protocole de recherche, et on présente ensuite ses constatations comme une étude. «Pour un médecin, c'est insupportable», déplore Jérôme Pugin. Le risque: promouvoir un remède inefficace, qui n'améliorera pas la santé des patients, mais qui

pourrait provoquer des effets secondaires qui la détériorent.

Beaucoup de ces études sont publiées sur des serveurs spécialisés sans avoir été revues auparavant par des spécialistes, ce qui enfreint une règle fondamentale de la recherche scientifique. Le risque de tomber sur des études mal conçues, aboutissant à des résultats erronés, est donc accru. «Ces serveurs rendent très difficile la hiérarchisation de l'information, ce que font les grandes revues» ajoute Serge Rudaz. «Nous sommes victimes de l'infobésité.» Le risque existe également qu'une recherche prometteuse passe inaperçue.

Pour rester dans la course, les grandes revues scientifiques ont sensiblement accéléré la revue par les pairs. *The New England Journal of Medicine* a ainsi compressé des processus de vérification de plusieurs semaines à quarante-huit heures. Cette accélération s'est accompagnée d'un assouplissement des critères. On exige par exemple un nombre moins élevé de patients pour valider une expérience. Le niveau de preuve est donc moindre, et ne permet pas de conclure de manière aussi sûre à l'efficacité d'un traitement ou à son absence d'effets secondaires rédhibitoires. Dans les pires des cas, les critères sont carrément ignorés.

Enfin, les autorités sanitaires sont prêtes à mener les procédures d'autorisation le plus vite possible, une fois un remède mis au point. Mais il faudra veiller à ce que vitesse ne rime pas avec précipitation. Or, chaque pays voulant être le premier à sortir un remède ou un vaccin, le risque d'en autoriser un sans prendre toutes les précautions nécessaires ne peut être écarté.

Bref, accélérer la recherche est indispensable, mais comporte des risques. Certains sont inévitables, d'autres beaucoup moins, mais l'excès de prudence représenterait lui aussi un risque énorme – celui de rester démunis face au Covid-19 et à ses ravages sanitaires et économiques. ■

SPG/INTERCITY
COMMERCIAL PROPERTY ADVISORS

Atrium Park | Bergère 1a

Construit autour de la gare RER « ZIMEYSA »
Surface administratives et artisanales
1'764 m² aménagés au 3^e étage
Divisibles dès 228 m²
Aire de livraison pour camion au rez
Accès monte-charges
Disponibilité 1^{er} septembre 2020

SPG Intercity Geneva SA geneva.spgintercity.ch
Chloé du Paty de Clam 022 707 46 77 | cdp@spgi.ch

À louer

**Surfaces
administratives
et artisanales
aménagées**

IN ASSOCIATION WITH
**CUSHMAN &
WAKEFIELD**

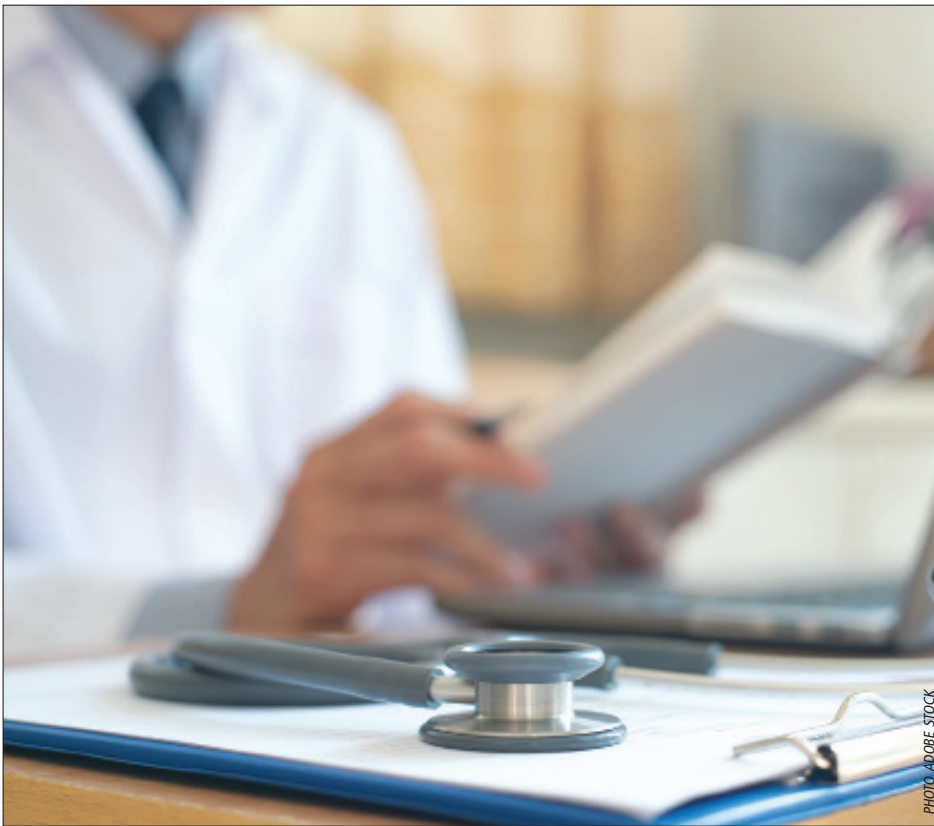


PHOTO ADORÉ STOCK

LA REVUE PAR LES PAIRS permet de vérifier la bonne teneur d'une étude. Mais ils ne peuvent souvent pas reproduire l'expérience eux-mêmes, faute de temps.



Deuxième facteur: les erreurs de méthodologie. Une étude publiée en 2012 a par exemple tenté d'évaluer le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une certaine mutation. Elle a démontré qu'il était supérieur si la femme avait été exposée aux rayons X. Problème: comme on ne savait pas à quelles doses les participantes de l'étude avaient été soumises, on leur a demandé de l'évaluer de manière rétrospective. C'est non seulement une méthode très imprécise, mais elle recèle également un énorme risque de biais. Si une femme a développé un cancer et qu'on lui demande si elle a été exposée à des rayons X, elle risque de s'en souvenir beaucoup mieux et d'évaluer son degré d'exposition de manière beaucoup plus large qu'une femme qui n'a pas développé de cancer.

Pourquoi des scientifiques longuement formés commettent-ils ces erreurs? C'est là qu'intervient un troisième facteur: les incitations biaisées. Ces dernières décennies s'est mis en place un système favorisant le mérite. Il vise à conditionner en partie l'accès aux financements et aux postes à la qualité des résultats qu'un chercheur a obtenus dans le passé. Comme cette qualité est difficile ou impossible à évaluer en tant que telle, on la mesure de manière indirecte, à travers les publications et leur impact (le nombre de fois où elles sont citées dans d'autres articles scientifiques, la qualité des revues dans lesquels ceux-ci sont publiés, etc.).

Cela crée une incitation à multiplier les publications, idéalement aux résultats surprenants: ce sont eux qui ont plus de chances d'attirer l'attention et d'être publiés et cités. Pour les obtenir, il peut être tentant non pas de falsifier les données, mais de choisir la méthode

qui fera apparaître ce que l'on souhaite, que ce soit en taillant les échantillons sur mesure, en leur faisant subir le traitement statistique le plus propice, en écartant ou en minimisant des données qui ne confirment pas la conclusion à laquelle on souhaite parvenir. La revue par les pairs ne sert-elle pas justement à débusquer ce genre de pratiques? Absolument. Mais elle souffre de nombreuses insuffisances. Même des réviseurs de revues les plus prestigieuses ont été surpris à laisser passer de grossières erreurs. Les scientifiques qui la pratiquent le font en principe de manière bénévole, à côté de leurs activités. Ils n'ont qu'un temps limité à y consacrer et ne peuvent pas reproduire l'expérience eux-mêmes. «A la limite, si les résultats sont totalement inventés, on peut ne pas s'en apercevoir», témoignait l'un d'eux dans *Entreprise romande* en 2014.

IDÉES POUR CONTRER LES PROBLÈMES

Dans le cadre de la pandémie de Covid-19, cette barrière a encore été sensiblement affaiblie. De nombreuses études ont été rendues publiques sur des serveurs de prépublication sans avoir été revues par des pairs. «Des revues prestigieuses, telles que *The New England Journal of Medicine*, qui était considéré comme une bible, ont sensiblement baissé leurs niveau d'exigence», remarque Jérôme Pugin, président du Centre de recherche clinique des Hôpitaux universitaires de Genève et de la Faculté de médecine de l'Université de Genève. «Elles ont publié des articles qui n'étaient pas basés sur des recherches, ni sur des études contrôlées.»

Dernier rempart contre la mauvaise science: la reproductibilité. Si une étude de mauvaise qualité est publiée, elle doit être invalidée

par des chercheurs échouant à la reproduire. Là encore, la réalité est moins reluisante. Le nombre d'études reproduites est loin d'être suffisant. Dans un système hautement concurrentiel, il n'y a pas beaucoup de bénéfices à attendre de cette activité. Les financements sont difficiles à obtenir. Ce travail n'est d'ailleurs pas toujours facile. Les descriptions d'expériences sont parfois incomplètes, les données brutes indisponibles, le matériel utilisé par les chercheurs différent. «Le professeur de biophysique Olaf Andersen, par exemple, explique comment, après des mois de disputes avec un collègue d'un autre laboratoire, il a compris pourquoi leurs résultats différaient: l'un nettoyait son équipement à l'acide, l'autre avec du détergent», relate une newsletter du magazine *Books*. Dans un domaine comme la médecine, la variation du vivant complique encore la tâche.

Diverses initiatives et idées ont été lancées pour tenter de lutter contre ces problèmes. Les grandes revues ont affiné leurs méthodes de sélection, certaines exigent que les chercheurs publient leurs données brutes, de nombreux scientifiques appellent à une révision des critères avec lesquels on les évalue. L'une des initiatives les plus marquantes est celle de la John Arnold Foundation. Créée par un couple dont le mari a fait fortune dans le trading énergétique, elle finance les scientifiques effectuant des reproductions d'expériences.

Le remède ne doit cependant pas être pire que le mal. «Il y a un équilibre à trouver entre qualité et quantité pour optimiser le progrès scientifique», écrit le professeur Marc Edwards, de Virginia Tech, dans le magazine digital *Aeon*¹. «Si d'aventure la balance se mettait à pencher trop du côté de la qualité, la pratique exigerait des études en triple ou en quadruple aveugle (au lieu de l'usage courant du double aveugle)², la réplication obligatoire des résultats par des équipes indépendantes et l'évaluation par les pairs de toutes les données et statistiques avant publication. Handicapé par une prudence excessive, un tel système produirait très peu de résultats et gaspillerait des ressources financières déjà limitées.» L'équilibre ne sera donc pas facile à trouver. Mais qui a dit que la science était une mince affaire? ■

¹ Article repris et traduit en français par Books dans son numéro 88, mars-avril 2018.

² En médecine, dans une étude en double aveugle, ni l'expérimentateur, ni le patient ne savent si la substance que ce dernier ingère est un médicament ou un placebo.