



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

Groupe de Travail Méthodologie

Livre blanc SFPT

De la nécessité de la méthodologie
dans l'évaluation des médicaments

Document compagnon

Dossier 1 – La démarche hypothético-déductive et
les résultats post hoc

14 février 2022

Comité de rédaction et relecture (par ordre alphabétique)

Jean Luc Cracowski

Michel Cucherat

Dominique Deplanque

Behrouz Kassai

Charles Khouri

Silvy Laporte

Clara Locher

Florian Naudet

Edouard Ollier

Matthieu Roustit



[Licence Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution 4.0 International

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- Adapter — remixer, transformer et créer à partir du matériel pour toute utilisation, y compris commerciale.

Table des matières

1	Introduction.....	7
2	Essai thérapeutique et démarche hypothético-déductive.....	8
3	Essai de confirmation et essai exploratoire	9
4	Raisonnement inductif / déductif	10
4.1	Le raisonnement inductif	10
4.2	Le raisonnement déductif	10
4.3	Différences en termes de logique	11
5	Illustration des limites du raisonnement inductif en évaluation des thérapeutiques	12
6	. Évaluation de la sécurité d'un traitement	15

1 Introduction

Il arrive parfois que les résultats montrent un effet inattendu du traitement, par exemple une réduction de l'incidence des cancers du poumons avec un traitement évalué pour la prévention des maladies cardiovasculaires (cf. l'exemple de l'essai CANTOS ci-dessous). Dans ce cas ce résultat est post hoc car il ne correspond pas à une hypothèse faite à priori. Il ne peut pas conduire à utiliser le traitement pour cet effet et comme tout résultat exploratoire il ne peut servir qu'à générer de nouvelles hypothèses qui devront être testées dans un futur essai.

En effet, le raisonnement scientifiquement consiste à formuler des hypothèses à partir d'une théorie, puis à confronter ces hypothèses à la réalité des faits par une expérience spécialement mise en place pour cela (démarche hypothético déductive). Conclure à partir d'une observation, sans que l'hypothèse correspondante ait été faite a priori, expose à faire des « découvertes fortuites ».

L'essai CANTOS a évalué le canakinumab, un inhibiteur de l'interleukine 1, pour la prévention cardiovasculaire secondaire. À partir des données de cet essai, une analyse secondaire [[10.1016/S0140-6736\(17\)32247-X](#)] trouve une réduction de l'incidence des cancers du poumons. La conclusion de cette réanalyse des données insiste bien sur le caractère exploratoire du résultat, qui ne permet pas d'ores et déjà d'utiliser le canakinumab pour le traitement ou la prévention du cancer du poumon : " *Our hypothesis-generating data suggest the possibility that anti-inflammatory therapy with canakinumab targeting the interleukin-1 β innate immunity pathway could significantly reduce incident lung cancer and lung cancer mortality. Replication of these data in formal settings of cancer screening and treatment is required*".

À la suite de ce résultat, trois essais ont été mis en place dans le traitement du cancer du poumon. Un communiqué de presse a annoncé les résultats du premier de ces essais (CANOPY-2, NCT03626545) qui n'est pas concluant.

2 Essai thérapeutique et démarche hypothético-déductive

L'évaluation des thérapeutiques s'inscrit dans le cadre d'une démarche scientifique hypothético-déductive (cf. section 4). Un essai thérapeutique est une expérience ad hoc conduite pour tester une hypothèse (« tel médicament pourrait apporter tel bénéfice ») en la confrontant à la réalité. À l'issue de l'essai, soit l'hypothèse est rejetée soit elle est « confirmée » (car il n'a pas été possible de la réfuter lors de cette expérience).

Ici le terme hypothèse désigne l'hypothèse de recherche et non pas celle d'un éventuel test statistique. La démarche hypothético-déductive se situe à un niveau de raisonnement global, concernant toute démarche scientifique, quel que soit le formalisme utilisé pour tester cette hypothèse de recherche. Dans de nombreux champs des sciences dures, par exemple, il n'y a pas besoin de gérer une variabilité irréductible et de chercher des causalités probabilistes. Le recours à des tests d'hypothèses n'est pas nécessaire, cependant ces expériences doivent s'inscrire dans une démarche hypothético-déductive. D'ailleurs toute cette conceptualisation a eu lieu bien avant l'invention des tests d'hypothèses¹. La discussion est à un niveau épistémologique général, s'appliquant à toute expérience, débouchant ou non sur un test statistique.

Seule cette approche hypothético-déductive permet de garantir l'observation de faits scientifiques prouvés, contrairement à une démarche qui serait inductive et qui consisterait à induire le bénéfice du traitement de l'observation d'un effet sans que celui-ci ait été anticipé et spécifiquement recherché.

Cette approche inductive, à laquelle on succombe assez fréquemment, n'a pas de valeur de preuve, car elle peut être prise en défaut de nombreuses manières, en particulier en élevant au rang de fait prouvé une découverte purement fortuite. Ainsi les faits induits à partir de l'observation sont sujets à ne pas être retrouvés lors d'observations futures ou lors de la réalisation d'études méthodologiquement plus solides.

¹ Les prémisses se trouvent dans des écrits de Roger Bacon, datant de 1267 (De Scientia experimentalis)

3 Essai de confirmation et essai exploratoire

La problématique de la démarche hypothético-déductive a conduit à faire la distinction entre les essais de confirmation (*confirmatory trial*) et les essais exploratoires (*exploratory trial*). Les essais de confirmation sont les essais qui s'inscrivent dans la démarche hypothético-déductive contrairement aux essais exploratoires basés sur le raisonnement inductif.

Seuls les essais de confirmation peuvent apporter la preuve du bénéfice. Dans ICH, un essai de confirmation est défini comme un essai ayant explicitement fait l'hypothèse de ce qu'il veut démontrer. Par exemple, dans ICH E9² propose les définitions suivantes.

Confirmatory Trial : *A confirmatory trial is an adequately controlled trial in which the hypotheses are stated in advance and evaluated. As a rule, confirmatory trials are necessary to provide firm evidence of efficacy or safety. In such trials the key hypothesis of interest follows directly from the trial's primary objective, is always pre-defined, and is the hypothesis that is subsequently tested when the trial is complete.*

Exploratory Trial : *The rationale and design of confirmatory trials nearly always rests on earlier clinical work carried out in a series of exploratory studies. Like all clinical trials, these exploratory studies should have clear and precise objectives. However, in contrast to confirmatory trials, their objectives may not always lead to simple tests of pre-defined hypotheses. In addition, exploratory trials may sometimes require a more flexible approach to design so that changes can be made in response to accumulating results. Their analysis may entail data exploration; tests of hypothesis may be carried out, but the choice of hypothesis may be data dependent. Such trials cannot be the basis of the formal proof of efficacy, although they may contribute to the total body of relevant evidence*

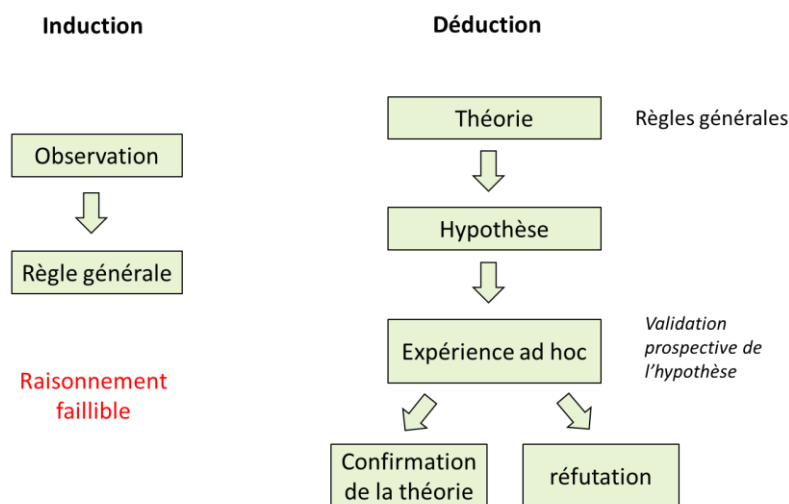
² <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials>

4 Raisonnement inductif / déductif

Deux types de raisonnement sont envisageables pour construire les énoncés scientifiques : le raisonnement inductif et le raisonnement déductif.

Seul le raisonnement déductif (basé sur la démarche hypothético-déductif) est à même de produire des énoncés solides. Pour cette raison, seuls les résultats obtenus en suivant cette démarche ont vraiment une valeur de preuve en évaluation des thérapeutiques.

Le raisonnement déductif permet d'aboutir à des faits scientifiques prouvés tandis que le raisonnement inductif débouche seulement sur de nouvelles hypothèses qu'il sera nécessaire de confronter à la réalité par une nouvelle expérience spécialement mis en œuvre prospectivement pour les tester.



4.1 Le raisonnement inductif

Le raisonnement inductif part de l'observation d'un fait particulier pour en induire une règle générale : "j'ai observé la survenue d'un cancer chez un sujet prenant le traitement X, j'en induis que le traitement X entraîne des cancers".

La principale limite de ce mode de raisonnement est la possibilité de généraliser en théorie une observation purement artefactuelle. Même s'il est possible d'expliquer a posteriori une découverte fortuite cette explication n'a pas du tout la même valeur que si le raisonnement mécanistique avait été réalisé a priori et s'était concrétisé par une hypothèse conduisant à une étude de validation prospective. En effet compte tenu de la complexité des mécanismes du vivant il est presque toujours possible de trouver une explication a posteriori.

4.2 Le raisonnement déductif

Le raisonnement déductif est le fondement de la méthode scientifique. Il s'appuie sur la démarche hypothético-déductive.

La démarche déductive consiste à construire en premier une représentation de la réalité, souvent appelée théorie, qui représente la connaissance scientifique. Pour vérifier que cette représentation est, si ce n'est exact, au moins une représentation pas trop fautive, on cherche à la valider (réfuter) par des expériences. La théorie permet de générer des hypothèses opérationnelles et une expérience ad hoc est mise en place de manière prospective pour confronter cette hypothèse à la réalité et voir si les faits confirment ou infirment l'hypothèse. En cas de non-réfutation de l'hypothèse, on considèrera que la théorie n'est pas remise en cause et que l'on peut l'utiliser en pratique.

Dans l'essai, ces principes se déclinent de la façon suivante : les connaissances physiopathologiques et pharmacologiques, validées par les expériences précédentes permettent d'élaborer « la théorie » thérapeutique (le modèle thérapeutique). À partir de ces connaissances, on peut donc inférer que le traitement devrait apporter tel bénéfice (et tel effet indésirable) au patient. C'est l'hypothèse qui conduit à l'objectif de l'essai (la question) par exemple « l'aspirine devrait réduire la fréquence des infarctus et des décès CV chez tel type de patients compte tenu de ses actions pharmacologiques et de l'implication de l'agrégation plaquettaire dans le déterminant des événements coronariens ischémiques ». L'essai qui s'en suit est donc parfaitement inscrit dans une démarche déductive, et sera un essai de confirmation qui donnera des résultats à même de fait changer les pratiques.

Ces points expliquent l'importance de la question dans l'essai et explique pourquoi les résultats observés non en rapport direct avec l'objectif d'une étude ne sont pas considérés au même niveau et sont déclarés post hoc et sont, par nature, purement exploratoire.

Dans un même essai, on trouve des analyses déductives (celles qui concernent l'hypothèse et l'objectif de l'étude) et des analyses exploratoires. Seuls les résultats issus des analyses déductives peuvent faire changer les pratiques. Les résultats exploratoires servent à comprendre les résultats et permettent de générer de nouvelles hypothèses.

4.3 Différences en termes de logique

L'induction n'est pas logiquement contraignante. En effet si l'on observe A et B simultanément, cela n'induit pas que $A \Rightarrow B$.

En revanche la déduction est consistante avec un principe de logique formelle qui le modus tollens³: si on pense que $A \Rightarrow B$, l'observation que B est fautive implique que A est faux (la non-vérification de l'hypothèse implique que la théorie est fautive). Ce principe est la base de la réfutation des théories scientifiques (telle que proposée par Karl Popper).

En d'autres termes, l'approche hypothético-déductive est basée sur des déductions logiquement valables ; tandis que l'induction est basée sur des extrapolations spéculatives.

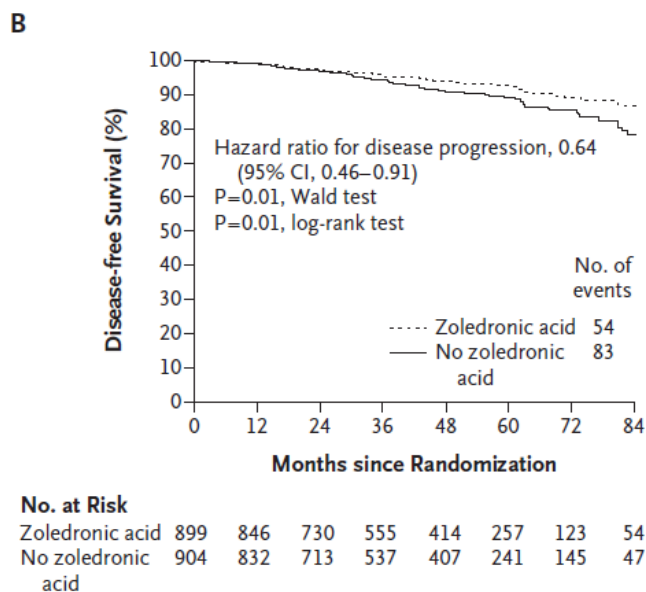
³ https://fr.wikipedia.org/wiki/Modus_tollens

5 Illustration des limites du raisonnement inductif en évaluation des thérapeutiques

La publication en 2009 de l'essai ABCSG-12[1] conclut à un effet « anti-cancer de l'acide zolédronique » dans le cancer du sein pré-ménopausique en traitement adjuvant.

CONCLUSIONS The addition of zoledronic acid to adjuvant endocrine therapy improves disease-free survival in premenopausal patients with estrogen-responsive early breast cancer.

Cet effet est proclamé sur la base d'un effet statistiquement significatif observé sur la *disease free survival* (DFS) avec l'acide zolédronique par rapport au groupe contrôle :



Ce résultat peut paraître surprenant, car l'acide zolédronique est principalement connu pour ses propriétés sur l'os et son bénéfice dans le traitement de l'ostéoporose. Qu'il puisse prévenir les récurrences de cancer du sein n'est donc pas naturellement attendu. Ainsi pour changer les pratiques à partir de cette amélioration de la DFS observée il va être nécessaire que cet essai ait fait a priori l'hypothèse d'un effet anticancer, par exemple à partir de résultats fondamentaux. Cela semble bien le cas puisque l'on trouve la justification suivante dans l'introduction de l'article :

Emerging evidence suggests that zoledronic acid also has antitumor and antimetastatic properties, including the inhibition of angiogenesis, tumor-cell invasion, and adhesion in bone; the induction of apoptosis; antitumor synergy with cytotoxic chemotherapy; and immunomodulatory effects through induction of γ/δ T cells. 18-22

These findings were the background and rationale for the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 12 (ABCSG-12), which was designed to evaluate the efficacy of 3 years of treatment with ovarian suppression plus anastrozole or tamoxifen with or without zoledronic acid in premenopausal women with early breast cancer.

Les références citées pour ces mécanismes cellulaires sont des publications de 2007-2008 et il semble donc que l'hypothèse a été générée a priori à partir de références antérieures à l'essai (l'essai ABCSG-12 a été publié en 2009).

14. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008;112: 1001-10.

15. Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:829-36.

Mais il apparaît quand même difficile qu'un essai construit à partir d'informations disponibles au plus tôt en 2007, puisse être publié en 2009 compte tenu de la durée de suivi des patients nécessaire. Et ce n'est effectivement pas le cas, car le recrutement de l'essai a débuté en 1999 :

A total of 1803 patients were enrolled between 1999 and 2006

Il apparaît donc, à ce stade de la lecture, que les références utilisées pour justifier l'éventuelle hypothèse de l'étude ont été produites en même temps que le résultat mis en avant, ce qui invalide la démarche hypothético-déductive. De plus, dans le protocole et le plan d'analyse statistique il apparaît que l'objectif initial concernant l'acide zolédronique était la prévention de la perte osseuse induite par les autres traitements (goserelin et tamoxifen versus goserelin et anastrozole) évalués dans cet essai en plan factoriel.

Zoledronate will be administered by i.v. injection at a dose of 8 mg/month (4 mg/month after amendment 3) for the treatment period of 3 years. For the primary objective in the zoledronate group, 50 patients in each treatment arm will be necessary to obtain an acceptable number of BMD measurements to show a difference in the two treatment groups (with bisphosphonate vs. without bisphosphonate). Five BMD measurements are

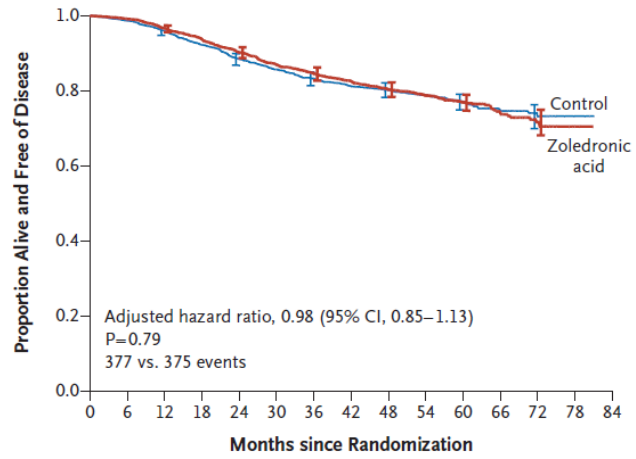
Ainsi lors d'une analyse non prévue de l'effet de l'acide zolédronique sur la DFS un résultat significatif est fortuitement découvert. Ce résultat est par nature post hoc, exploratoire. L'article est ensuite écrit pour faire passer ce résultat comme de nature hypothético-déductive en formulant de manière post hoc l'hypothèse correspondante et en la justifiant avec des études fondamentales postérieures au début de l'étude. Malgré cette réécriture, ce résultat n'est donc pas une démonstration du bénéfice sur la DFS de l'acide zolédronique et n'est que purement exploratoire. Cette situation n'a pas été perçue par la communauté et ce traitement commencé à se généraliser avec cet objectif de prévenir la récurrence (il est aussi utilisable pour prévenir les événements osseux en cas de cancer avancé).

L'aspect exploratoire de ce premier résultat a cependant été perçu par une équipe nord-américaine qui a mis en place l'essai AZURE[2] pour confirmer l'hypothèse générée par la première étude :

BACKGROUND: Data suggest that the adjuvant use of bisphosphonates reduces rates of recurrence and death in patients with early-stage breast cancer. We conducted a study to determine whether treatment with zoledronic acid, in addition to standard adjuvant therapy, would improve disease outcomes in such patients.

Cette étude parfaitement hypothético déductive n'a pas pu confirmer le résultat montrant bien le risque de conclure sur l'efficacité d'un traitement à partir de résultats purement exploratoires.

A Disease-free Survival



No. at Risk

Zoledronic acid	1681	1591	1465	1354	1241	580	83	0
Control	1678	1583	1445	1344	1252	561	71	0

6 . Évaluation de la sécurité d'un traitement

Une bonne partie de la problématique de l'évaluation de la sécurité d'un traitement ne peut se baser que sur une approche inductive. En effet, il est toujours possible qu'un traitement puisse induire un effet délétère non suspecté a priori. Si un tel effet délétère existe, il est nécessaire de pouvoir l'identifier pour la sécurité des patients.

Dans ce cas de figure, aucune hypothèse a priori ne peut être formulée et cette problématique s'inscrit donc pleinement dans une approche inductive (et non pas hypothético-déductif). Ainsi les résultats seront de nature purement exploratoire, mais conduiront à prendre des décisions (l'arrêt du développement du médicament ou son retrait). En effet, c'est le principe de précaution qui prévaut en matière de sécurité des médicaments et non pas la recherche d'une preuve au-delà de tout doute raisonnable. Pour justifier de l'utilisation d'un traitement, il convient d'avoir une preuve bien établie que le traitement apporte le bénéfice escompté, mais pour la sécurité un doute raisonnable est suffisant pour faire comme si le résultat était définitivement acquis. Il n'est pas possible de continuer à utiliser un traitement lorsque le doute s'installe qu'il puisse induire des effets indésirables mortels sous prétexte que cela n'est pas formellement démontré par exemple.

Ainsi les décisions concernant la sécurité (*safety*) des traitements peuvent être prises à partir de résultat exploratoire, post hoc et pas forcément statistiquement significatif du fait du principe de précaution. Il est accepté que des décisions d'arrêt ou de retrait de médicaments soient prises à tort pour réduire au maximum le risque d'exposer les patients à un traitement délétère. En *safety*, c'est le risque beta de ne pas mettre en évidence l'effet qui existe en réalité qui est le risque majeur de la prise de décision.

Il y a donc une asymétrie forte entre le domaine de l'efficacité et de la sécurité en termes d'exigence de preuve.

Efficacité	Exigence de preuve formelle au-delà de tout doute raisonnable que le traitement apporte un bénéfice	Nécessite des résultats parfaitement bien démontrés : hypothético-déductif et statistiquement significatif avec contrôle du risque alpha global
Sécurité	Principe de précaution : un doute raisonnable sur un défaut de sécurité est suffisant pour prendre les décisions d'arrêt ou de retrait du traitement	Des résultats exploratoires et/ou non statistiquement significatifs peuvent être suffisants

Références

- 1 Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679–91 doi:10.1056/NEJMoa0806285; PMID:19213681;
- 2 Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011;365:1396–405 doi:10.1056/NEJMoa1105195; PMID:21995387;