

PREUVE D'EFFICACITÉ

"The death rate is a fact. Anything beyond this is an inference"
(William Farr, *Vital Statistics: A Memorial Volume*, 1885, posth., p. 123).

Intr.

La preuve d'efficacité: c'est la preuve de causalité 'descendante', allant de la cause à l'effet, c'est-à-dire "in the forward (or 'prospective') direction that characterizes scientific research" (Alvan Feinstein, 1973). Lorsqu'on intervient pour préserver ou restaurer la santé, il est crucial de pouvoir démontrer l'utilité de l'intervention.

"La conséquence de notre attitude négative a été qu'après plusieurs décennies de travail psychothérapeutique intensif nous ne savons pratiquement rien de ses effets ni de la façon dont il agit" (C. Blomquist, 1977).

"Efficacité d'un vaccin (vaccine efficiency): En termes de fraction étiologique évitable, c'est la proportion de cas dont la prévention est directement liée à l'immunisation. Il s'agit donc plutôt de l'efficacité d'un programme d'immunisation que de l'efficacité de l'agent immunisant lui-même" (Jenicek & Clérout, 1982, p. 439).

Feinstein Alvan R., 'Clinical biostatistics XX', *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1973, 14: 291-307.

Blomquist Clarence, 'Plaidoyer pour une recherche clinique en psychiatrie', *Conc méd*, 1977, 99-6: 814-819.

Prusiner S. et al., 'Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics in prion diseases', *PNAS* 2001, 98: 9836-9841.

Alperovitch Annick (entretien avec), 'Nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Des projections plus optimistes', *Conc méd*, 2002, 124-02: 74-76.

1. La sécurité avant l'efficacité?

Les choix thérapeutiques s'effectuent selon un calcul de la «balance bénéfique/risque». Le «principe de précaution» fait pencher la balance vers l'évitement du risque. Les administrations sanitaires ont demandé des preuves de l'innocuité des thérapeutiques avant d'exiger des preuves de leur efficacité. Cela est conforme à la règle *primum non nocere*. Cette règle n'exclut pas la gestion rationnelle du risque. Il n'y a pas d'innovation sans risque.

"Avant has completed human safety studies and is now in phase II clinical trials to determine the optimal vaccine dose" (Th. Maeder, 2002, p. 23).

"Lorsque des incertitudes subsistent quant à l'existence ou à la portée des risques pour la santé des personnes, les institutions peuvent prendre des mesures sans avoir à attendre que la réalité et la gravité de ces risques soient pleinement démontrées" (Cour de justice européenne, Attendu 99, Cas C-180/96; cit. Hottois & Missa, 2000, art. 'Le principe de précaution').

"Il est question, dites-vous, de la vie de votre fils, et vous ne voulez rien hasarder... Vous n'avez que deux partis à prendre; ou d'inoculer votre fils, ou de ne pas l'inoculer: voilà deux hasards à courir, dont l'un est inévitable. En inoculant votre fils, contre 375 événements heureux, il en est un à redouter; en ne l'inoculant pas, il y a plus d'un à parier contre 7 que vous le perdrez. Ce dernier risque est 50 fois plus grand que l'autre: choisissez maintenant, et balancez encore si vous l'osez" (Ch. M. de la Condamine, 'Mémoire sur l'inoculation de la petite vérole', *Mémoires de l'Académie Royale des Sciences*, Paris, 1759, p. 654).

Maeder Thomas, 'Down with the bad, up with the good. A biotech firm develops a vaccine to raise good cholesterol levels', *Scientific American*, Feb 2002: 22-23.

Hottois Gilbert & Missa Jean-Noël, *Encyclopédie de Bioéthique*, Bruxelles: De Boeck, 2000.

Bergogne Anne, 'Le mythe du risque zéro', *Conc méd*, 2001, 123-36: 2463-2464.

Bernoulli Daniel, 'Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir', *Mémoires ... de l'Académie Royale des Sciences, de l'année 1760*; publ. Paris, 1766, 1-45.

Duvillard E.E., *Analyse et tableaux de l'influence de la petite vérole sur la mortalité à chaque âge, et de celle qu'un préservatif tel que la vaccine peut avoir sur la population et la longévité*, Paris: Imprimerie Impériale, 1806.

2. Essais contrôlés randomisés (ECR - angl. Randomized Controlled Trials: RCTs): (a) création des outils méthodologiques, (b) premiers grands succès de la méthodologie, (c) difficultés, à propos d'un exemple.

Selon les promoteurs d'une médecine scientifique, il n'est plus permis de penser qu'une thérapeutique «fait ses preuves» avec le temps, et qu'il suffit d'attendre pour qu'elle s'impose, ou tombe en désuétude, par une sorte de processus de sélection naturelle. L'obligation d'exercer une discrimination volontaire, vigilante et diligente, et de sélectionner les traitements efficaces avant qu'ils ne se généralisent (dans le cas des médicaments, avant leur commercialisation), devient au cours du 20e siècle une obligation morale pour les professions de santé, et jusqu'à un certain point une obligation légale.

(a) *"L'expérience comparative est la condition sine qua non de la médecine expérimentale et scientifique"* (Cl. Bernard, 1865, III, 3).

"the Latin Square has been a great success agriculturally... The actual laboratory technique for obtaining a Latin Square of the random type will not be of very general interest, since it differs for 5x5 and 6x6 squares, these being by far the most useful sizes. They may be obtained quite rapidly, and the Statistical Laboratory at Rothamsted is prepared to supply them, or other types of randomized arrangements, to intending experimenters" (Ronald A. Fisher, cit. in: J. Fisher Box, 1978, p. 156-157).

(b) *"L'intégrité de l'ensemble tient au fait de le considérer comme un travail de recherche. Ce n'est pas à mes yeux de l'indifférence au bien-être du patient, mais il y a quelque chose de bien plus important que le bien-être de ce patient particulier: nous essayons de trouver quelque chose qui sera utile à des milliers de patients, ou n'aura aucune utilité"* (Arthur M. Walker, in: Veteran Administration, *Minutes of the Second Streptomycin Conference*, p. 59; cit. Marx, tr. fr. p. 172).

"Il est vivement recommandé que chaque unité garde à l'esprit qu'il s'agit d'une expérience. Chaque fois que surgit une difficulté d'interprétation dans la sélection des cas ou dans la gestion du traitement de suivi, le chercheur se doit d'adopter

la méthode la plus susceptible de fournir des preuves valides” (Streptomycine Committee to Study Units, 20 Dec 1946, Box 15, Long Fund; cit in Marx, tr. fr. 1999, p. 174).

(c) “En l'état actuel des connaissances, l'efficacité du Centoxin dans les cas de syndrome septique à BGN est plausible, mais non prouvée. Des critiques d'ordre méthodologique ont en effet été émises.

Cette incertitude, jointe au prix élevé du produit, a des conséquences néfastes, pour les malades d'abord, parce que le doute entraîne des hésitations thérapeutiques, pour la santé publique ensuite: d'une part, l'usage du médicament entraînera des dépenses non clairement justifiées, au détriment d'autres dépenses peut-être plus utiles; d'autre part, l'obligation de comparer les produits à venir à un produit de référence d'efficacité non prouvée exigera des essais d'effectif très important et d'interprétation difficile, compromettant leur évaluation. Un essai de confirmation (dit «répétitif») de l'étude «pivot» qui a justifié l'AMM (autorisation de mise sur le marché) serait nécessaire.

Cependant cet essai semble, à l'heure actuelle, difficilement réalisable...” (CCNE, Avis n° 32, 1992).

(a) Bull J.P. (1959), The historical development of clinical therapeutic trials, *J Chron Dis*, 10: 218-248 (based on part of an M.D. thesis: 'A study of the history and principles of clinical therapeutic trials', Cambridge, 1951).

Lilienfeld David E. & Lilienfeld Abraham M., 'Epidemiology: a retrospective study', *Am J Epidemiol*, 1977, 106: 445-459.

Fisher Box Joan, R.A. Fisher. *The Life of a Scientist*, New York: John Wiley & Sons, 1978 (Chap. 6: 'The design of experiments').

Marks Harry, *The Progress of Experiment, Science and Therapeutic Reform in the United States, 1900-1990*, Cambridge: CUP, 1997; tr. fr. F. Bouillot, *La médecine des preuves. Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990)*, Le Plessis-Robinson: Synthelabo, 1999.

Doll Richard, 'Controlled trials: the 1948 watershed', *BMJ*, 1998, 317: 1217-1220 (voir aussi numéro spécial du *BMJ*, 31 oct 1998, 317, 7167).

(b) Medical Research Council, Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, 'Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis', *Brit Med J*, 1948, 2: 769-782.***

Medical Research Council, Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, 'Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-amino-salicylic acid', *Brit Med J*, 1950, 2: 1073.

Medical Research Council, Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, 'The prevention of streptomycin resistance by combined chemotherapy', *Brit Med J*, 1952, 1: 1157.

Medical Research Council, Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee, 'The treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid', *Brit Med J*, 1952, 2: 735.

Hill A. Bradford, 'The clinical trial', *New Engl J Med*, 1952, 247: 113.

Armitage Peter, 'Sequential tests in prophylactic and therapeutic trials', *Quart J Med*, 1954, 23: 255.

Hill A.B., 'Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis: the first randomized clinical trial,' *Controlled Clinical Trials*, 1990, 11: 77-79.

(c) Ziegler E.J., Fisher C.J. Jr, Sprung C.L., Straube R.C., Sadoff J.C., Foulke G.E., et al., 'Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group', *N Engl J Med*, 1991, 324: 429-436.

Comité Consultatif National d'Éthique, Avis et Rapport n° 32: 'Sur l'opportunité d'un essai pour confirmer l'efficacité du Centoxin', Paris: CCNE, 10 juil 1992 <<http://www.ccne-ethique.org>>.

McCloskey R.V., Straube R.C., Sanders C., Smith S.M., Smith C.R., and the CHESSTrial Study Group, 'Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial', *Annals of Internal Medicine*, 1994, 121: 1-5.

Cross Alan S., Editorial. 'Antiendotoxin antibodies: a dead end?', *Ann Intern Med*, 1994, 121: 58-59.

The National Committee for the Evaluation of Centoxin (coord: C. Brun-Buisson), 'The French National Registry of HA-1A (Centoxin) in Septic Shock. A Cohort Study of 600 patients', *Arch Intern Med*, 1994, 154: 2484-2491.

Derckx B., Wittes J., McCloskey R., and the European Pediatric Meningococcal Septic Shock Trial Study Group, 'Randomized, placebo-controlled trial of HA-1A, a human monoclonal antibody to endotoxin, in children with meningococcal septic shock', *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 28: 770-777.

3. L'industrie de la preuve.

L'efficacité, selon R. Nimier, c'est «la révolution dirigée par les conservateurs». Elle induit l'uniformité. L'obligation de démontrer, et la visée généralisatrice qui la sous-tend, ont induit une standardisation des protocoles d'essai, au détriment parfois de la créativité scientifique (ex. preuve d'efficacité de la vingtième variante d'antidépresseur). Une «résistance» sceptique a toujours existé chez les médecins, sur les thèmes: variabilité individuelle, liberté de prescrire, objections éthiques (ex. contre l'usage du placebo), voire lutte contre la tyrannie des statisticiens (ou de l'administration). Elle a été rejointe par une résistance venue des usagers (cf. associations de malades du sida), et parfois des politiques, s'appuyant sur une vision culturaliste de la vérité scientifique.

“Tout malade doit être protocolisé” (Hôp Henri Mondor, Créteil, 1995).

“Inapte à répondre aux défis de l'heure, le système actuel de régulation apparaît plus inadapté encore aux enjeux des vingt prochaines années où, soumis vraisemblablement à une contrainte financière forte, voire renforcée, le système de santé devra en outre s'adapter aux transformations induites par des pressions parfois conflictuelles de la demande, et notamment le vieillissement démographique, les changements de la société et les évolutions scientifiques et technologiques” (Commissariat général du plan, Groupe «Prospective du système de santé» présidé par Raymond Soubie, *Santé 2010*, Paris: La Documentation française, 1993, § 332, p. 62)

Perec Georges, 'Experimental demonstration of the tomatotopic organization in the soprano (*Cantatrix sopranica L.*)', *Sciences et Avenir*, 1984, 446: 22-25 et 86-87 (version française).

Chalmers T.C., 'The impact of controlled trials on the practice of medicine', *Mt Sinai J Med*, 1974, 41: 753-759.

Astin J.A., Harkness E., Ernst E., 'The efficacy of «distant healing»: a systematic review of randomized trials', *Ann Intern Med*, 2000, 132: 903-910. Revue: *EBM Journal*, Oct 2001, 28: 21.

The Evidence-Based Discussion Group, 'Randomized trials that changed medical practice', work in progress <<http://www.hsc.usf.edu/~bdjulbeg/RCT-practice-change.htm>>

Concl.

Système de santé, science, politique et démocratie.

“La routine des recherches cliniques implique des négociations apparemment sans fin: négociations pour convaincre les investigateurs de se plier à un protocole uniforme alors même qu'ils pensent avoir des idées plus «prometteuses»; négociations avec les cliniciens pour qu'ils adressent des patients aux investigateurs; efforts pour persuader les patients de s'enrôler dans l'étude; négociations avec les éditeurs et les co-auteurs sur le lieu de la publication, son contenu et le nombre d'auteurs à créditer. Dans toutes ces activités, les chercheurs doivent persuader les autres - scientifiques, médecins et patients - que leurs questions méritent d'être posées; que leurs projets de recherche (conception de l'étude, méthodologie, évaluation des résultats) et leurs ressources (en sujets de recherche, en personnel, en soutiens annexes) sont adéquats pour la tâche proposée; que leurs analyses sont solides; et que ce qu'ils ont trouvé devrait modifier ou confirmer la pratique existante. Tous ces efforts supposent l'usage de la persuasion et du pouvoir. Toute science est-elle alors une autre forme de politique ... à savoir un exercice de persuasion et de pouvoir comparable à d'autres exercices du même genre?” (Harry Marks, 1999, Chap. 8, 2).