

L'évaluation des traitements médicaux au cours des âges : de l'antiquité au premier essai randomisé contrôlé

The evaluation of medical treatments in the course of ages : from antiquity to the first randomized controlled trial

P. Kinnaert

Chef de Service Honoraire, Hôpital Erasme

RESUME

L'article décrit les principaux jalons dans le lent développement de la recherche thérapeutique depuis l'antiquité jusqu'au premier essai randomisé contrôlé.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 504-10

ABSTRACT

This paper describes the chief landmarks in the slow development of therapeutic research from antiquity to the first randomized controlled trial.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 504-10

Key words : history, randomized controlled trials, therapeutic research

La première mention connue d'un essai thérapeutique est gravée sur une tablette sumérienne datant du troisième millénaire avant notre ère. Un médecin y déclare au sujet d'un remède : *Je l'ai donné à boire à un esclave, plus tard, le prince lui-même pourra le boire*¹. Ce protocole rudimentaire ne satisferait certainement pas les thuriféraires de la médecine factuelle (en français *evidence based medicine* ou mieux EBM) ni les éthiciens modernes, mais il témoigne d'un certain degré de rationalité. Force est de constater que ce schéma expérimental demeura inchangé pendant quatre mille ans. Attalus III Philometor qui régnait à Pergame entre -138 et -133 et après lui le célèbre Mithridate VII (-137, -63), roi du Pont, utilisaient des esclaves et des condamnés à mort pour étudier l'effet des contre-poisons². On imagine que le prix des individus de la première catégorie et le nombre malgré tout limité de ceux de la seconde ne permettaient pas de multiplier les observations pour obtenir une puissance statistique suffisante. Mais le critère d'évaluation était indiscutable, la mort du sujet prouvait l'inefficacité de la préparation. Au seizième siècle de notre ère, le grand duc de Toscane adressa à Gabriele Fallope (1523-1563), un condamné à mort atteint de fièvre quarte, avec l'autorisation d'en disposer à sa guise. Fallope désirait étudier l'effet de l'opium sur les paroxysmes de la maladie. Le patient mourut après la deuxième administration³. A la même époque, un

chirurgien, Ambroise Paré (1510-1590) montre l'inefficacité de la poudre de bézoard et de corne de licorne (en réalité de la corne de rhinocéros broyée) alors utilisée dans les empoisonnements en l'administrant à un condamné à la pendaison à qui il fait avaler du sublimé corrosif⁴. Les médecins n'en continueront pas moins à prescrire cette préparation longtemps après.

En 1545, le même Paré publie *La méthode de traicter leys playes faictes par hacquebutes et aultres batons à feu* qui contient la première description d'une expérience comparative faite involontairement d'ailleurs. A l'époque, les plaies par arme à feu étaient traitées par cautérisation au fer rouge ou par application d'huile bouillante pour les débarrasser des poisons apportés par le projectile et la poudre et pour empêcher la putréfaction. En 1537, au siège du château de Villaine, Ambroise Paré, ayant épuisé sa provision d'huile, est obligé d'improviser un autre traitement. Il applique sur les plaies un onguent à base de blanc d'œuf, d'essence de rose et de térébenthine. Il dort mal la nuit suivante car il s'attend à retrouver, le lendemain, les hommes soignés de cette manière à l'état de cadavre. A sa grande surprise, ils se portent beaucoup mieux que ceux traités à l'huile bouillante. Ils sont calmes, reposés, leurs plaies ne présentent pas de signes d'inflammation et les douleurs sont supportables alors que les autres

blessés sont fiévreux, souffrent beaucoup et le pourtour de leurs plaies est gonflé et rouge. Dès lors, Paré décide de ne plus jamais brûler une plaie par arme à feu⁵. Il faudra attendre le milieu du dix-huitième siècle pour qu'un protocole expérimental semblable soit reproduit.

Une condition essentielle de la recherche médicale est énoncée par le suisse Albrecht von Haller (1708-1777) dans ses *Eléments de physiologie* publiés en 1757. Il y affirme que : *Aucune expérience, aucune manipulation ne doit être instituée une unique fois, et le vrai ne se fait connaître que par le résultat constant d'expériences répétées. Nombreux sont les facteurs étrangers qui s'immiscent dans les expériences ; ces facteurs s'éliminent par la répétition parce qu'ils sont étrangers, et les phénomènes à l'état pur restent qui surviennent perpétuellement de la même manière parce qu'ils découlent de la nature même*⁶. En d'autres termes, l'observation unique ne prouve rien, il faut une série de cas pour tirer des conclusions valables. La reine Caroline d'Angleterre, épouse de Georges II (1683-1760) avait appliqué ce principe élémentaire une trentaine d'années auparavant. Alors qu'elle était encore princesse de Galles, une de ses filles, la princesse Anne avait failli mourir de la variole. A l'époque, lady Mary Wortley Montagu (1689-1762), la femme du consul britannique à Constantinople, se répandait en propos enthousiastes au sujet de la variolisation, une pratique des paysannes turques consistant à inoculer du pus prélevé sur un varioleux convalescent. Elles provoquaient ainsi une forme atténuée de la maladie assurant ensuite l'immunisation du sujet. Le procédé n'était cependant pas sans danger, certaines personnes développant parfois une variole virulente. En bonne mère de famille, la princesse de Galles désirait protéger ses autres enfants mais aussi s'assurer de l'innocuité de la méthode. Elle obtint la grâce de six condamnés à mort qui furent inoculés par mister Charles Maitland (1677-1748) et se comportèrent comme prévu. Mais, il s'agissait d'adultes et, pour plus de sécurité, la princesse adressa aussi au praticien une demi-douzaine de pensionnaires d'un home pour enfants abandonnés auxquels elle accorda une somme d'argent. Tous développèrent une symptomatologie bénigne à l'exception d'une jeune fille qui ne présenta aucune réaction. Elle avait déjà eu la variole mais l'avait caché pour obtenir la récompense⁷. Cette expérience montre que la protection des populations vulnérables (prisonniers, enfants, handicapés mentaux) n'était pas encore le souci majeur de la société. Il a d'ailleurs fallu attendre le milieu du vingtième siècle pour que des règles strictes soient édictées à ce sujet dans le Code de Nuremberg en 1947 et la Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale mondiale en 1964^{8,9}.

En 1753, James Lind (1716-1791), chirurgien de la *Royal Navy*, décrivait dans son *Treaty on scurvy* (Traité du scorbut), le premier essai clinique comparatif programmé, réalisé sur douze marins du HMS Salisbury, souffrant de cette maladie. Il les répartit en six groupes de deux auxquels il prescrivit un des

traitements suivants : cidre, huile de vitriol, vinaigre, eau de mer, un électuaire à base d'ail, de radis, de baume du Pérou et de myrrhe ; les deux derniers reçurent des oranges et des citrons. Ils guérirent en six jours et furent chargés de soigner les dix autres. L'explication de l'efficacité du traitement fournie par Lind est assez originale. Selon lui, le scorbut régnant sur les bateaux était provoqué par l'humidité de l'air qui entraînait une constriction des pores cutanés et entravait le processus normal de sudation et d'élimination des toxines. Le jus de citron aurait agi comme un détergent scindant ces substances délétères et permettant ainsi leur passage au niveau des pores rétrécis. L'expérience ne convainquit pas immédiatement l'Amirauté et il fallut attendre 1795 pour que la consommation de citron se généralise dans la marine britannique, d'où le sobriquet de *limey* (lime : citron doux) donné à ses matelots⁵. Certains historiens estiment que ce fut un facteur au moins aussi important que les qualités de tacticien de l'amiral Nelson dans la victoire anglaise de Trafalgar en 1805 sur les flottes française et espagnole qui ne disposaient pas de provision d'agrumes.

A la fin du dix-huitième siècle, les tractors de Perkins jouissaient d'une grande vogue ; ils étaient appliqués dans une grande variété d'indications. Il s'agissait de simples barres métalliques sensées agir par une " influence électrique " (l'électricité statique était alors à la mode). J. Haygarth (1740-1827) décrit dans son livre, *On the imagination as a cause and as a cure of disorders of the body* (De l'imagination comme cause et cure des désordres de l'organisme) l'expérience qui ridiculisa cette pratique en utilisant un placebo. Il remplaça les barres métalliques par des imitations en bois et obtint des résultats identiques à ceux qu'il observait chez les mêmes patients avec les tractors de Perkins¹⁰.

Pierre Simon de Laplace (1749-1827) fait paraître en 1812 sa *Théorie analytique des probabilités* et deux ans plus tard un *Essai philosophique sur les fondements des probabilités* dans lesquels, il affirme que les analyses mathématiques issues du calcul des jeux de hasard peuvent aussi s'appliquer aux problèmes des sciences naturelles, sociales et humaines et notamment aux questions médicales^{11,12}. Influencé par ces travaux, Pierre Charles Louis (1787-1872) se fait, au début du dix-neuvième siècle, le champion de ce qu'il nomme *la méthode numérique*. Il enregistre, dans diverses affections, la fréquence des symptômes pour établir leur valeur pronostique et diagnostique. De même, il soumet les thérapeutiques à des mesures quantitatives pour juger de leur efficacité. La saignée était alors d'usage courant, elle était notamment pratiquée en cas de pneumonie. Dans une série d'études comparatives, Louis démontre son inutilité. Qu'elle soit réalisée précocement ou tardivement et quel que soit le volume de sang prélevé, la mortalité est inchangée⁵. Les critiques pleuvent à l'Académie de Médecine. Grouper les patients pour établir des moyennes n'offre aucun intérêt pour le clinicien car chaque individu est un être singulier qui

réagit de façon spécifique à l'affection dont il souffre et au traitement prescrit. En outre, la présentation des maladies n'est pas immuable et la gravité de leurs manifestations varie au cours du temps. En 1835, le docteur Double affirme péremptoirement que *les calculs numériques et statistiques ne sont en aucune manière applicables à la thérapeutique*. A quoi, Louis rétorque : *Comment pourrait-on utiliser un agent thérapeutique sans connaître sa probabilité d'efficacité ?*¹.

Claude Bernard (1813-1878) précise certaines règles de l'investigation clinique en 1865 dans *l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Il insiste sur la nécessité de confronter l'évolution de la maladie sous traitement à son histoire naturelle, sous peine d'attribuer à l'action de la thérapie ce qui n'est qu'une guérison spontanée. En outre, cette *expérience comparative exige ..., pour être valable d'être faite dans le même temps et sur des malades aussi comparables que possible car le génie épidémique des maladies peut varier d'une année à l'autre*³. Mais Claude Bernard, lui aussi, critique l'utilisation de la statistique sans, toutefois, la rejeter complètement. Il reconnaît que *la statistique peut guider le pronostic du médecin, et en cela, elle lui est utile. Je ne repousse donc pas l'emploi de la statistique en médecine, mais je blâme qu'on ne cherche pas au-delà et qu'on croie que la statistique doit servir de base à la science médicale*. Pour comprendre ce raisonnement, il faut se replacer dans le contexte de l'époque où la physiologie commençait seulement à se développer et où les méthodes statistiques n'avaient pas encore atteint leur sophistication actuelle. Claude Bernard est convaincu que les manifestations biologiques sont *déterminées* comme les phénomènes physiques et chimiques, c'est-à-dire qu'elles répondent à des causes précises et qu'on doit pouvoir exprimer les relations entre ces causes et leurs effets par des *équations*. Il veut sortir la médecine de l'empirisme et construire une véritable *science médicale*. Or, *la vraie science n'existe que lorsque l'homme est arrivé à prévoir exactement les phénomènes de la nature*. Mais, la complexité des processus vitaux et le savoir rudimentaire ou même l'ignorance concernant leurs mécanismes intimes empêchent des études quantitatives fiables. C'est seulement lorsqu'on connaîtra tous les facteurs impliqués et la manière dont ils interagissent qu'on pourra établir avec certitude des lois applicables à l'organisme entier. En attendant, il vaut mieux réaliser des études qualitatives.

Claude Bernard s'élève contre l'utilisation de moyennes qui, selon lui, masquent la variabilité du phénomène observé et ne correspondent pas à la réalité. Il faut reconnaître que parmi les exemples qu'il cite, certains sont franchement caricaturaux comme ce physiologiste qui avait fait des prélèvements dans l'urinoir d'une gare fréquentée par des voyageurs de différentes nationalités pour établir la composition moyenne de l'urine européenne ! Se contenter d'établir des moyennes pour des phénomènes physiologiques ou pathologiques, c'est renoncer à comprendre leurs

mécanismes. Savoir qu'une intervention chirurgicale est grevée d'une mortalité de 40 % ne permet pas de prédire le sort d'un malade particulier. Pour agir efficacement, il faut analyser chaque cas en détail et rechercher le ou les facteurs qui conduisent à la guérison ou à la mort. En résumé, Claude Bernard exhorte les cliniciens à se servir des *principes de la méthode expérimentale afin qu'au lieu de rester une science conjecturale fondée sur la statistique, elle (la médecine) puisse devenir une science exacte fondée sur le déterminisme expérimental*. Il ne verse cependant pas dans l'utopie car *il y aura toujours de l'indéterminisme dans toutes les sciences, et dans la médecine plus que dans toute autre. Mais la conquête intellectuelle de l'homme consiste à faire diminuer et à refouler l'indéterminisme*³.

Vers la même époque, en 1861, de l'autre côté de l'Atlantique, un certain D.W. Cheever se lamente dans le *Boston Medical and Surgical Journal*. Il déplore que : *Des effets sont attribués à des drogues alors qu'ils découlent en réalité de causes naturelles et ne sont que l'évolution habituelle des phénomènes pathologiques, des séquences sont prises pour des conséquences ce qui brouille les conclusions. L'ignorance de l'histoire naturelle de la maladie, les observations imparfaites, les généralisations téméraires et les conclusions sommaires a priori, ont fait naître des théories contradictoires qui ont écarté la médecine de sa véritable position scientifique et entravé les progrès dans sa pratique*. Lui aussi doute de l'applicabilité des mathématiques à *l'art de la thérapie*. Il constate ironiquement que *Tous les théoriciens disent au praticien qui est au lit du malade : " N'essayez pas mais réfléchissez, raisonnez, argumentez, concluez "*. *Hunter l'empirique disait : " Ne réfléchissez pas, essayez "*. *Dans la même veine, les modernes disciples de la méthode numérique nous diraient : Ne réfléchissez pas et n'essayez pas mais calculez "*. *Pendant ce temps, le malade meurt*. Assez désespéré, le Docteur Cheever ne fournit cependant pas d'autre solution¹³.

Quoi qu'il en soit, les médecins continuèrent à prescrire des traitements basés sur des observations isolées ou sur des séries de cas analysés rétrospectivement, confrontés ou non aux données de la littérature ou à des contrôles historiques, c'est-à-dire des patients soignés antérieurement d'une façon différente. Ces comparaisons n'ont généralement pas grande signification car les groupes de malades diffèrent pour toute une série de facteurs tels que la composition des populations, les critères de diagnostic, la gravité de l'affection, la présentation de la maladie qui peut varier au cours du temps, l'expérience des praticiens et d'autres facteurs de risque inconnus. De plus, ce genre d'étude fournit souvent une impression trop optimiste sur l'efficacité des traitements, les cliniciens ne publiant pas les mauvais résultats. Il ne faudrait cependant pas conclure que tous les remèdes évalués de cette façon étaient inutiles. On ne peut douter de l'efficacité de la quinine, de la digitaline ou des salicylés, qui n'ont jamais été testés dans un essai

contrôlé. Mais, on pourrait établir un florilège des médicaments et des diverses interventions thérapeutiques inefficaces, farfelues ou franchement dangereuses qui furent ainsi proposées jusqu'à une époque récente. A titre d'exemple, on peut citer pêle-mêle l'administration de sels d'or dans la tuberculose, la colectomie totale dans les psychopathies, le casque vibrant qu'on appliquait aux patients migraineux et neurasthéniques ou plus près de nous, le lavage de l'articulation du genou arthrosique par arthroscopie¹⁴⁻¹⁶. Cette liste est loin d'être exhaustive.

Pour la plupart des historiens de la médecine, 1948 marque un tournant dans l'histoire de la recherche médicale^{1,5,6,16}. C'est l'année de la publication par le *Medical Research Council* de Grande-Bretagne de l'essai clinique randomisé contrôlé qui allait servir de modèle pour les protocoles d'évaluation ultérieurs¹⁷. Une revue de la littérature médicale anglo-saxonne révèle cependant que depuis la fin des années 20, quelques études comparatives comportant un groupe témoin contemporain avaient permis de tirer des conclusions valables. On avait ainsi démontré que le sérum anti-pneumococcique et la sulfapyridine réduisaient la mortalité des pneumonies lobaires et que la méthionine n'avait pas d'effet sur l'évolution de l'hépatite virale¹⁸⁻²¹. Le médicament était administré alternativement à un malade sur deux, le second recevant un placebo ou le traitement classique de l'époque dans une autre salle d'hospitalisation. Le procédé fut critiqué parce que les médecins connaissaient à l'avance le groupe dans lequel se trouverait leur patient. Ils pouvaient donc éventuellement biaiser la répartition en retardant l'inclusion dans l'étude ou en falsifiant la date d'inscription lorsque le traitement prévu ne correspondait pas à leurs préférences. C'est, en réalité, ce qui se produisit lorsque les autorités militaires alliées voulurent tester, pendant le deuxième conflit mondial, l'effet de la pénicilline sur les plaies de guerre alors que sa production était insuffisante. Plutôt que de respecter l'ordre prévu, les chirurgiens administrèrent l'antibiotique aux blessés les plus graves¹⁰.

Par ailleurs, Amberson et coll. avaient démontré en 1931 l'inutilité de la sanocrysine (thiosulfate de sodium et d'or) dans la tuberculose pulmonaire. Cette fois, le traitement dépendait réellement du hasard. Les auteurs avaient sélectionné dans un sanatorium deux séries de malades appariés pour le sexe, l'âge et divers critères cliniques puis joué à pile ou face le groupe recevant le sel d'or, les témoins subissaient des injections de solvant²². Donc, des études réalisées avant 1948 présentaient déjà quelques caractéristiques de l'essai clinique moderne. Elles comportaient un groupe témoin contemporain, certaines utilisaient un placebo, et les sujets avaient été répartis de façon strictement aléatoire dans l'une d'elles. La publication du *Medical Research Council* satisfait à toutes ces exigences et y ajoute la nécessité pour l'observateur d'ignorer le traitement subi par le patient (insu) lorsque le critère d'appréciation est subjectif. En outre, elle marque l'entrée en lice des statisticiens professionnels

dans le domaine de la recherche clinique où ils vont jouer avec le temps un rôle de plus en plus important.

Les conditions dans lesquelles cette étude fut conçue méritent d'être rapportées. Peu après la Deuxième Guerre mondiale, le bacille de Koch faisait des ravages dans les populations de nos contrées. En 1944, Selman Waksman (1888-1973) découvrit la streptomycine et peu après, des publications américaines révélaient des résultats préliminaires encourageants sur des patients phthisiques. Au Royaume-Uni, le *Medical Research Council* décida en 1946 de financer et de coordonner une investigation clinique destinée à vérifier l'efficacité du nouvel antibiotique dans la tuberculose. Un comité d'experts (*Streptomycin in tuberculosis trials committee*) fut créé au sein duquel Austin Bradford Hill (1897-1991), professeur de statistiques médicales et d'épidémiologie à la *London School of Tropical Medicine and Hygiene*, fut chargé de proposer un protocole expérimental. Pour ce faire, il s'inspira d'un modèle imaginé pour tester les engrais qu'un statisticien célèbre, Ronald A. Fisher (1890-1962), avait décrit dans *The design of experiments* (Le plan des expérimentations)^{1,5}. Il fallait un nombre suffisant de sujets et un groupe témoin était indispensable car *l'évolution naturelle de la tuberculose pulmonaire est en réalité tellement variable et imprévisible que la démonstration d'une amélioration ou d'une guérison après utilisation d'une nouvelle drogue dans quelques cas ne peut être acceptée comme preuve de l'effet de ce produit*¹⁷. Mais, pouvait-on refuser un traitement potentiellement efficace aux patients du groupe témoin ? La production de streptomycine était, à l'époque, insuffisante pour répondre aux besoins de la clinique. La priorité était donnée aux cas de méningite tuberculeuse et de tuberculose miliaire. D'après les estimations, il devait rester de quoi soigner une cinquantaine de patients atteints d'autres formes de la maladie. Les membres du comité décidèrent de limiter l'étude aux cas de tuberculose pulmonaire bilatérale aiguë, d'origine récente et sans indication immédiate de collapsothérapie (pneumothorax, pneumopéritoine). On obtenait ainsi une population homogène au sein de laquelle, on pouvait constituer des groupes comparables. Comme il n'y avait pas assez de médicament pour tous les cas qui se présentaient, on put disposer de témoins qui furent traités de la manière classique, c'est-à-dire par un repos strict au lit et collapsothérapie si nécessaire ultérieurement. Grâce à ce schéma expérimental, on utilisait au mieux le stock de streptomycine disponible puisque l'étude devait fournir des conclusions indiscutables. Hill soutenait qu'étant donné la pénurie, *il ne serait pas immoral de faire un essai clinique* et qu'il serait, au contraire, *immoral de ne pas le réaliser parce qu'une telle occasion ne se représenterait pas* étant donné qu'il y aurait bientôt de la streptomycine en abondance²³. Il serait alors devenu éthiquement impossible d'évaluer avec rigueur son efficacité.

Afin de recruter le nombre nécessaire de sujets dans un délai raisonnable, le *Medical Research Council*

organisa une étude multicentrique avec la collaboration de sept institutions hospitalières et Hill répartit les malades entre les deux groupes expérimentaux (streptomycine + repos au lit vs repos au lit seul) à l'aide d'une table de nombres aléatoires, une méthode jamais utilisée auparavant en médecine¹⁷. L'affectation de chaque individu était donc fixée par le hasard (randomisation), ce qui évitait l'accusation de biais de sélection dû *aux préférences ou à la stupidité* des chercheurs²⁴. Le procédé avait aussi l'avantage de délivrer les cliniciens d'une obligation pénible en période de rationnement : choisir les malades qui ne recevraient pas le nouveau médicament. L'innovation fut néanmoins violemment critiquée, beaucoup de cliniciens estimant qu'il est immoral de s'en remettre à un tirage au sort pour fixer le traitement d'un malade alors que le rôle du médecin est, au contraire, de lui procurer les soins les plus adéquats et les meilleurs possibles.

L'étude n'était pas à double insu. Les médecins connaissaient le traitement appliqué, les deux groupes de malades étaient hospitalisés dans des salles différentes et le comité d'experts exclut l'idée d'injecter du sérum physiologique aux témoins pour mimer l'administration de streptomycine. Cette entorse aux règles de l'essai contrôlé ne devait pas, selon Hill, invalider les résultats puisque les critères d'évaluation étaient précis et ne pouvaient pas être biaisés par les cliniciens chercheurs. Le premier était parfaitement objectif ; il s'agissait de déterminer au bout de six mois si le patient était vivant ou mort. Le second, l'appréciation de l'évolution radiologique des lésions pulmonaires, pouvait donner lieu à des avis plus subjectifs mais les clichés étaient interprétés par des radiologues ignorant le traitement du patient. Hill pensait d'ailleurs que dans sa quête de précision, le chercheur ne doit pas *jeter le bon sens par la fenêtre*. Les exigences éthiques prévalent sur la rigueur scientifique et le mieux peut être l'ennemi du bien¹³. Autre anomalie de cette étude, les témoins ne savaient pas qu'ils étaient enrôlés dans un essai clinique, les médecins jugeant inutile de les informer puisqu'ils étaient traités classiquement. Hill ne fut jamais convaincu de la nécessité d'un consentement éclairé dans tous les cas. Un essai contrôlé est, en effet, réalisé lorsqu'on ne peut déterminer autrement la valeur relative et les dangers d'un nouveau traitement par rapport à celui qui est prescrit en routine. Le praticien risque de perdre la confiance du patient (*soCLE indispensable de leur relation*) en lui avouant son ignorance. De plus, beaucoup de personnes étrangères à la profession médicale sont incapables de comprendre les risques éventuels de leur participation à une étude clinique. Leur consentement n'a, dans ce cas, aucune valeur et ne dégage en rien la responsabilité morale du chercheur. Celui-ci devrait cependant obtenir le consentement lorsque le protocole provoque dans un des groupes comparés de l'inconfort, des douleurs ou des risques qui ne sont accompagnés d'aucun avantage comme, par exemple, l'injection d'un placebo chez les témoins. Mais, Hill posait la question : *Ayant décidé que, pour autant que vous*

sachiez, (c'est lui qui souligne) *chacun des traitements peut être présenté comme apportant un bénéfice au patient sans lui porter préjudice, y a-t-il une base réelle pour rechercher le consentement ou le refus ?* Il poursuivait : *Le docteur essaye-t-il systématiquement d'obtenir le consentement du patient avant d'utiliser une nouvelle drogue prétendument efficace et sûre ?*¹³. S'il n'y est pas obligé quand il traite le malade en dehors d'un essai thérapeutique, pourquoi le serait-il lorsque le patient est inclus dans un protocole expérimental ? On voit que le paternalisme médical ne le gênait pas ! Enfin, le secret fut gardé autour de l'étude pendant toute sa durée, soit quinze mois¹⁷. Un tel manque de transparence ne serait plus accepté de nos jours.

L'investigation du *Medical Research Council* fournit des conclusions importantes. La streptomycine améliorait l'image radiographique des poumons dans près de 70 % des cas (contre 23 % pour le simple repos) et réduisait considérablement la mortalité à 6 mois (7 % vs 27 % pour les témoins). Malheureusement, chez 85 % des malades, on assistait à l'émergence de souches de BK résistantes présageant une perte de ce bénéfice précoce qui se vérifia d'ailleurs ultérieurement. A trois ans, la mortalité était identique dans les deux groupes¹⁶. Ces constatations conduisirent le *Medical Research Council* à réaliser dans la foulée plusieurs essais contrôlés associant d'abord l'acide para-amino-salicylique à la streptomycine, testant ensuite l'isoniazid et enfin comparant diverses combinaisons des trois drogues dans le but de combattre l'apparition des BK résistants²⁵⁻²⁷.

La nouvelle méthode d'investigation clinique fut loin de faire l'unanimité. Ainsi, on pouvait lire dans le numéro du 3 novembre 1951 du *British Medical Journal* une lettre à l'éditeur intitulée : *Une sonnerie de trompette contre la monstrueuse légion des mathématiques*. L'auteur y décrivait *une explosion de cas sous forme épidémique d'une maladie autrefois endémique, à savoir la méticuleuse pseudo-scientifique*. *Les symptômes de l'affection se caractérisent par :*

- a) des signes d'un certain degré d'exaltation cérébrale*
- b) un mépris viscéral pour ceux qui ne comprennent pas les logarithmes*
- c) le remplacement des valeurs humanistes et cliniques par des formules mathématiques.*

L'auteur reprochait aux cliniciens chercheurs de ne plus considérer les malades comme des êtres humains mais comme des points sur des graphiques et d'oublier que le rôle du médecin est de leur *rendre la santé*²⁸. On imagine la stupeur et l'effroi de ce malheureux praticien s'il avait pu voir une de nos publications actuelles truffées de moyennes, d'écart-types, d'intervalles de confiance, de rapports de cotes, de droites de corrélation ... alors que la première étude du *Medical Research Council* ne contenait pas de statistiques. Le nombre de malades nécessaires pour obtenir des conclusions valables n'avait pas été calculé au préalable, il dépendait en fait de la provision de

streptomycine disponible. Les résultats étaient présentés simplement sous forme de données brutes ou de pourcentages et une différence statistiquement significative était affirmée sans fournir le degré de probabilité. Hill, qui n'avait pas suivi une formation classique en statistique, déclarait d'ailleurs qu'il n'était *pas très compétent dans ce domaine*. Diplômé d'une faculté d'économie, il avait été engagé comme lecteur en épidémiologie à la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* en 1931 puis nommé professeur en 1944. Pour lui, les statistiques devaient être *le bon sens appliqué aux chiffres*¹⁶. Dans une conférence intitulée *l'essai clinique* faite à l'école de médecine de Harvard en 1952, il n'aborde pas le traitement statistique des données mais consacre tout son exposé à la méthode expérimentale²⁴. Avant toute chose, il faut s'assurer qu'un essai randomisé est éthiquement justifiable. Ceci étant acquis, il déclare, empruntant le vocabulaire du jeu d'échecs : *Voici les gambits d'ouverture – la définition des patients, leur répartition aléatoire entre les groupes de traitement, l'établissement d'un plan thérapeutique. A la fin de la partie, on compte les points. Il faut choisir au préalable des critères d'évaluation fiables. Ils doivent être facilement mesurables comme, par exemple, la mortalité qui est indiscutable car dit Hill, Pour autant que je sache, aucun statisticien n'a, à cet égard, accusé le médecin de trop se fier à ses impressions cliniques. Heureusement, cependant (sauf pour le statisticien) beaucoup de maladies pour lesquelles nous devons tester de nouveaux traitements ne sont pas particulièrement létales. D'autres caractéristiques objectives doivent être recherchées ...* A défaut, des appréciations subjectives peuvent être acceptées mais le double *insu* est alors indispensable pour éviter des biais d'interprétation. Enfin, Hill fait remarquer que les conclusions d'un essai clinique contrôlé ne sont valables que pour un *groupe* de patients et ne permettent pas de prédire la réponse d'un individu particulier à la thérapeutique étudiée. C'est seulement avec une certaine probabilité, plus ou moins grande selon les cas, que nous pouvons garantir une action favorable et l'absence d'effets indésirables ; il n'y a jamais de certitude absolue. Par conséquent, la médecine clinique n'est toujours pas une science au sens où l'entendait Claude Bernard. La génétique nous permettra-t-elle un jour de prévoir tous les effets d'un remède pour chacun de nos patients ? L'avenir nous le dira.

Remerciements

Je suis reconnaissant à Mme Bérengère Schietse, Directrice de la Bibliothèque centrale de Médecine pour son aide dans la collecte de certains documents ayant servi à la rédaction de ce travail. Je remercie Mme Chantal Tholet pour la dactylographie de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tubiana M : Histoire de la pensée médicale. Les chemins d'Esculape. Paris-Champs, Flammarion, 1995
2. Nutton V : Ancient medicine. London, New York, Routledge, 2004

3. Bernard C : Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris, Librairie Joseph Gibert, 1944
4. Green FHK : The clinical evaluation of remedies. Lancet 1954 ; 2 : 1085-91
5. Porter R : The greatest benefit to mankind. A medical history of humanity from antiquity to the present. London, Fontana press, Harper Collins publishers, 1997
6. Sournia JC : Histoire de la médecine. Paris, La découverte, 1997
7. Beecher HK : Expérimentation in man. J Amer Med Ass 1959 ; 169 : 461-8
8. The Nuremberg code. In : Wolstenholme GEW, O'Connor M, eds. Ethics in medical progress : with special reference to transplantation. Boston, Little, Brown, 1966 : 216-8
9. Code of ethics of the World Medical Association : Declaration of Helsinki 1964. In : Wolstenholme GEW, O'Connor M, eds. Ethics in medical progress : with special reference to transplantation. Boston, Little, Brown, 1966 : 219-21
10. Bull JP : The historical development of clinical therapeutic trials. J Chron Dis 1959 ; 10 : 218-48
11. Gillespie CC : Révolution française et science. In : Blay M, Halleux R, eds. La science classique. XVIe – XVIIIe. Dictionnaire critique. Paris, Flammarion, 1998 : 155-64
12. Barthélémy G : Laplace. In : Blay M, Halleux R, eds : La science classique XVIe – XVIIIe siècle. Dictionnaire critique. Paris, Flammarion, 1998 : 309-16
13. Hill AB : Medical ethics and controlled trials. Brit Med J 1963 ; 1 : 1043-9
14. Cartaz A : La thérapie vibratoire. In : Borgé J, Viasnoff N, eds. Archives des médecins. Editions Michèle Trinckvel, 1995 : 166-8
15. Moseley J-B, O'Malley K, Petersen NJ *et al.* : A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 2002 ; 347 : 81-8
16. Le Fanu J : The rise and fall of modern medicine. London, Abacus, Little, Brown and Company, 2001
17. Medical Research Council : Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. Brit Med J 1948 ; 2 : 769-82
18. Park WH, Bullows JGM, Rosenblueth MB : Treatment of lobar pneumonia with refined specific anti-bacterial serum. J Amer Med Ass 1928 ; 91 : 1503-8
19. Evans GM, Gaisford WF : Treatment of pneumonia with 2 (p-aminobenzene-sulphonamido) pyridine. Lancet 1938 ; 2 : 14-9
20. Wilson C, Pollock MR, Harris AD : Therapeutic trial of methionine in infective hepatitis. Brit Med J 1945 ; 1 : 399-401
21. Higgins G, O'Brien JRP, Peters RA, Stewart A, Witts LJ : Treatment of infective hepatitis with methionine. Brit Med J 1945 ; 1 : 401-2
22. Amberson JB Jr, McMahon BT, Pinner M : A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. Amer Rev Tuberc 1931 ; 24 : 401-35
23. Hill AB : Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis. The first randomized clinical trial. Control Clin Trials 1990 ; 11 : 77-9
24. Hill AB : The clinical trial. N Engl J Med 1952 ; 247 : 113-9
25. Medical Research Council : Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-amino-salicylic acid. Brit Med J 1950 ; 2 : 1073-85

26. Medical Research Council : The treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid. An interim report. Brit Med J 1951 ; 2 : 735-46
27. Medical Research Council : Isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis. Brit Med J 1953 ; 1 : 521-36
28. Waugh GW : A blast of trumpet against the monstrous regiment of mathematics. Brit Med J 1951 ; 2 : 1088

Correspondance et tirés à part :

P. KINNAERT
Route du Roteu 14
4960 Mont-Malmedy

Travail reçu le 8 avril 2008 ; accepté dans sa version définitive le 6 mai 2008.