

COLLECTION STATISTIQUE EN BIOLOGIE ET EN MÉDECINE

GILLES BOUVENOT

MURIEL VRAY

ESSAIS CLINIQUES

THÉORIE, PRATIQUE
ET CRITIQUE

4^e ÉDITION

Médecine Sciences
Publications

Lavoisier

ESSAIS CLINIQUES :
THÉORIE, PRATIQUE
ET CRITIQUE

4^e édition
revue et augmentée

DANS LA MÊME COLLECTION
« STATISTIQUE EN BIOLOGIE ET EN MÉDECINE »

- Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes**, par D. SCHWARTZ
Statistique en médecine et en biologie, exercices corrigés et commentés, par D. SCHWARTZ
et J. BOUYER
- L'essai thérapeutique chez l'homme**, par D. SCHWARTZ, R. FLAMANT et J. LELLOUCH
- Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique**, par A. LAPLANCHE,
C. COM-NOUGUÉ et R. FLAMANT
- Exercices corrigés de statistiques appliquées à la recherche clinique**, par C. COM-
NOUGUÉ et A. LAPLANCHE
- Épidémiologie, méthodes et pratique**, par C. RUMEAU-ROUQUETTE, B. BLONDEL,
M. KAMINSKI et G. BRÉART
- Analyse statistique des données de survie**, par C. HILL, C. COM-NOUGUÉ, A. KRAMAR,
C. CHASTANG, T. MOREAU, J. O'QUIGLEY et R. SENOSSI
- Annales corrigées de statistique appliquée à la recherche clinique**, par A. LAPLANCHE et
C. COM-NOUGUÉ

CHEZ FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES

- Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique
médicale**, par M. CUCHERAT
- Exercices programmés de statistique à l'usage des médecins et des biologistes**, par
A.-J. VALLERON et P. LAZAR
- Statistique médicale et biologique**, par D. SCHWARTZ, P. LAZAR et L. PAPOZ
- Probabilités et statistique**, par P. LAZAR et D. SCHWARTZ
- Le jeu de la science et du hasard**, par D. SCHWARTZ
- La santé des femmes**, par M.J. SAUREL-CUBIZOLLES et B. BLONDEL
- Dictionnaire raisonné des termes des industries de santé**, par A. BERESNIAK, C. MAURAIN
et F. TABOULET
- L'évaluation médicale, du concept à la pratique**, par Y. MATILLON et P. DURIEUX
- Épidémiologie et santé mentale**, par V. KOVÉSS
- Guide du bon usage du médicament**, par G. BOUVENOT et C. CAULIN
- Traité de médecine**, par P. GODEAU, S. HERSON et J.-C. PIETTE
- Principes de médecine interne**, par T.R. HARRISON
- Traité de médecine hospitalière**, sous la direction de J.-P. GRÜNFELD
- La petite encyclopédie médicale Hamburger**, par M. LEPORRIER
- Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques et des
médicaments**, par G.S. HILL
- L'anglais médical**, par C. COUDÉ et X. COUDÉ

STATISTIQUE EN BIOLOGIE ET EN MÉDECINE

sous la direction de DANIEL SCHWARTZ

ESSAIS CLINIQUES :
THÉORIE, PRATIQUE
ET CRITIQUE

par

GILLES BOUVENOT

et

MURIEL VRAY

4^e édition

revue et augmentée

Médecine Sciences

Publications

www.editions.lavoisier.fr

© 2006, Paris, Lavoisier SAS

ISBN : 978-2-257-14224-5

SOMMAIRE

Avant-propos, Gilles BOUVENOT, Muriel VRAY	XI
En guise d'introduction : la médecine factuelle, Gilles BOUVENOT	XV
Chapitre I Développement d'un médicament, Charles CAULIN et Olivier CHASSANY	1
A. Les premières étapes	1
B. Les études chez l'animal	2
C. Les études humaines	5
D. Période administrative	8
Chapitre II Principes des essais et protocole, Gilles BOUVENOT	10
A. Étapes du développement d'une nouvelle molécule	10
B. Principes des essais cliniques explicatifs	12
C. Protocole	14
D. Réalisation pratique et suivi de l'essai	20
Chapitre III Qualité des critères de jugement, Laure PAPOZ	24
A. Différents types de variables	24
B. Choix des critères	25
Chapitre IV Puissance d'un essai, Gilles BOUVENOT	37
A. Notion de puissance	37
B. Puissance et nombre de sujets nécessaire	39
Chapitre V Puissance. Nombre de sujets nécessaire, Jean DEWAILLY	41
A. Comparaison de deux moyennes observées	41
B. Comparaison de deux pourcentages observés	48
Récapitulatif	53
Tables	55
Chapitre VI Évaluation de l'efficacité d'une thérapeutique en situation réelle, Muriel VRAY, Gilles BOUVENOT et Bruno FALISSARD	58
A. Considérations méthodologiques	59
B. Exemples	63
Chapitre VII Essais de non-infériorité et d'équivalence : méthodologie et analyse, Jean-Marie GROUIN et Maylis COSTE	69
A. Définitions de la non-infériorité et de l'équivalence	70
B. Méthodologie des essais de non-infériorité ou d'équivalence	71
C. Présentation de deux exemples d'essais de non-infériorité et d'équivalence	74
D. Recherche d'une conclusion de non-infériorité	75

E. Recherche d'une conclusion d'équivalence	78
F. Recherche d'une conclusion de supériorité après obtention d'une conclusion de non-infériorité	80
G. Calcul du nombre de sujets	81
Chapitre VIII Analyse statistique des durées de survie, Jean DEWAILLY	84
A. Définitions	84
B. Méthodologie	86
C. Méthode actuarielle	92
D. Méthode directe	93
E. Comparaison de plusieurs courbes de survie	94
Chapitre IX Critères de substitution, Gilles BOUVENOT	99
A. Pourquoi des critères de substitution ?	99
B. Problèmes posés par l'emploi des critères de substitution	100
C. Propriétés d'un critère de substitution	101
Chapitre X Analyse d'un essai, Muriel VRAY et GILLES BOUVENOT	104
A. Description de la population	104
B. Description des écarts au protocole	105
C. Analyse des résultats	107
Chapitre XI Monitoring des essais cliniques, Muriel VRAY	114
A. Qui assure le monitoring d'un essai ?	114
B. Qu'est-ce que le monitoring d'un essai ?	115
C. Que fait un ARC pour assurer le monitoring d'un essai ?	116
Chapitre XII Lecture critique de la publication d'un essai clinique médicamenteux, Gilles BOUVENOT, Patrick VILLANI, Pierre AMBROSI et Julien BOUVENOT	120
A. Identifier et discuter l'objectif de l'essai clinique	121
B. Discuter le paragraphe « Matériels et méthodes »	121
C. Discuter les résultats de l'essais clinique	125
D. Discuter la « discussion » de l'auteur	129
E. Discuter les « conclusions » de l'essai	130
F. Discuter le résumé (abstract)	130
Chapitre XIII La pharmacovigilance, Bernard BÉGAUD et ANNIE FOURRIER	133
A. Définitions	133
B. Mécanismes de survenue des effets indésirables	134
C. Nécessité d'une surveillance après mise sur le marché	135
D. Limites des études menées chez l'animal	136
E. Limites des études cliniques avant commercialisation	137
F. Développement et organisation de la pharmacovigilance	139
G. Études épidémiologiques en pharmacovigilance	145
Table 1	154
Chapitre XIV Problèmes éthiques posés par l'expérimentation humaine des médicaments, Gilles BOUVENOT	155
A. L'expérimentation humaine des médicaments : pourquoi ?	156
B. L'expérimentation humaine des médicaments : comment ?	157

C. La controverse	161
Chapitre XV L'éthique des essais cliniques randomisés. Commentaires à propos de l'article de S. Hell et D. Hellman, Jean DORMONT et Daniel SCHWARTZ	163
A. Le bien-fondé des essais au regard de l'éthique médicale	163
B. Le médecin sait intuitivement ce qui est bon pour son malade	165
C. La situation d'équivalence peut disparaître au cours de l'essai	165
D. Les protocoles sont excessivement rigides et contraignants	166
E. D'autres méthodes plus éthiques que l'essai randomisé pourraient être utilisées	167
F. Le consentement du sujet n'est pas totalement libre	167
G. Le savoir est basé uniquement sur le test statistique	168
Chapitre XVI Service médical rendu par les médicaments, Gilles BOUVENOT	170
A. Service médical rendu	172
B. Amélioration du service médical rendu	173
Chapitre XVII Les biais, Gilles BOUVENOT et MURIEL VRAY.....	177
A. Biais de sélection	177
B. Biais d'évaluation	178
C. Biais de publication	180
Chapitre XVIII Mesure de la qualité de vie dans les essais cliniques, Pascal AUQUIER et MARIE-CLAUDE SIMEONI.....	182
A. Introduction	182
B. Définition	183
C. Qu'est-ce qu'un indicateur de qualité de vie ?	183
D. Comment choisir un instrument de qualité de vie ?	184
E. Quand considère-t-on un instrument de qualité de vie comme valide ?	186
F. Que peut-on attendre d'une mesure de qualité de vie ?	186
G. Conclusion	187
Chapitre XIX Enregistrement du médicament en France et dans l'Union européenne, Charles CAULIN et Olivier CHASSANY	188
A. Objectifs	188
B. L'enregistrement en France	188
C. L'enregistrement dans l'Union européenne	191

EXERCICES THÉMATIQUES

Lire le développement d'un médicament. Les dossiers : pharmaceutique, pharmacologique et toxicologique. Les résultats des phases I et II, Charles CAULIN	195
I. Principes méthodologiques de l'essai clinique (première partie), Gilles BOUVENOT et Muriel VRAY	202
Exercices d'application	202
Exercices de synthèse	209
II. Principes méthodologiques de l'essai clinique (deuxième partie), Gilles BOUVENOT et Muriel VRAY	219

Exercices d'application	219
Exercices de synthèse	225
III. Qualité des critères de jugement, Laure PAPOZ	232
Exercices d'application	232
Exercices de synthèse	242
IV. Nombre de sujets nécessaire et puissance d'un essai, Muriel VRAY	248
Exercices d'application	248
Exercices de synthèse	254
V. Éthique et bonnes pratiques cliniques, Marie-Hélène PARIZEAU et Anne FAGOT- LARGEAULT	260
Exercices d'application : études de cas	260
Exercices de synthèse	267
VI. Protocole et cahier d'observation, Gilles BOUVENOT et Muriel VRAY	272
Exercices d'application	272
Exercices de synthèse	275
VII. Courbes de survie, Jean DEWAILLY	282
Exercices d'application	282
Exercices de synthèse	289
VIII. Analyse d'un essai, Gilles BOUVENOT et Muriel VRAY	295
Exercices d'application	295
Exercices de synthèse	301
IX. Lire et interpréter le compte rendu d'un essai clinique, Gilles BOUVENOT et Muriel VRAY	308
Exercice d'application	308
X. La pharmacovigilance, Bernard BÉGAUD	316
Exercices d'application	316
Exercice de synthèse	321
Problèmes, Gilles BOUVENOT, Muriel VRAY et Patrick VILLANI	325
Corrigé des problèmes, Gilles BOUVENOT et Muriel VRAY	389

LISTE DES AUTEURS

Directeurs de l'ouvrage

Gilles BOUVENOT, Professeur de Thérapeutique, Faculté de Médecine de Marseille, Université de la Méditerranée.
Muriel VRAY, Épidémiologiste INSERM/Institut Pasteur, Paris.

Ont collaboré à l'ouvrage

Pierre AMBROSI, Professeur de Thérapeutique, Faculté de Médecine de Marseille, Université de la Méditerranée.
Pascal AUQUIER, Professeur de Santé publique, Faculté de Médecine de Marseille, Université de la Méditerranée.
Bernard BÉGAUD, Professeur de Pharmacologie clinique, Université Victor-Segalen, Bordeaux II.
Julien BOUVENOT, Assistant hospitalo-universitaire de Santé publique, Faculté de Médecine de Marseille, Université de la Méditerranée.
Charles CAULIN, Professeur de Thérapeutique, Université Denis-Diderot, Paris VII.
Olivier CHASSANY, Maître de Conférences des Universités-Praticien hospitalier de Thérapeutique, Université Denis-Diderot, Paris VII.
Maylis COSTE, Méthodologiste et Biostatisticienne.
Jean DEWAILLY, Méthodologiste et Biostatisticien.
Jean DORMONT, Professeur de Médecine interne, Paris.
Anne FAGOT-LARGEAULT, Professeur au Collège de France, Paris.
Bruno FALISSARD, Professeur de Biostatistiques à la Faculté de Médecine Paris-Sud, Hôpital Paul-Brousse, Villejuif.
Annie FOURRIER, Maître de Conférences de Pharmacologie clinique, Université Victor-Segalen, Bordeaux II.
Jean-Marie GROUIN, Maître de Conférences de Statistique, Université de Rouen.
Laure PAPOZ, Épidémiologiste, INSERM.
Marie-Hélène PARIZEAU, Professeur de Philosophie, Université Laval, Québec, Canada.
Daniel SCHWARTZ, Professeur émérite de Statistique à l'Université de Paris XI, Président honoraire du CESAM.
Marie-Claude SIMEONI, Maître de Conférences de Santé publique, Faculté de Médecine de Marseille, Université de la Méditerranée.
Patrick VILLANI, Professeur de Thérapeutique, Faculté de Médecine de Marseille, Université de la Méditerranée.

REMERCIEMENTS

Les directeurs d'ouvrage remercient :

Andrée PIEKARSKI, Directrice des éditions Flammarion Médecine-Sciences
Joëlle VITELLO pour la coordination et le secrétariat à Marseille, et Cécile Foullon pour le secrétariat d'édition.

AVANT-PROPOS

Le premier objectif de ce livre a été de permettre aux étudiants de l'option « Statistique et pratique des essais cliniques » du diplôme du CESAM puis des différents diplômes interuniversitaires du médicament de disposer, sous une forme condensée et maniable, des documents nécessaires à leur formation. Mais, en rédigeant ou en colligeant ces textes, les coordinateurs de cet ouvrage avaient un dessein plus ambitieux : permettre à tout étudiant ou professionnel de santé de s'initier à la théorie, à la pratique et à l'étude critique des essais cliniques par l'acquisition de concepts plutôt que par la réalisation de calculs.

L'essai clinique est entré en médecine praticienne. C'était donc le souhait des créateurs du SPEC de mettre à la disposition des cliniciens (comme des chercheurs), déjà ou pas encore initiés à la méthodologie des essais, un outil pour acquérir des connaissances pratiques, en faisant appel à des exemples concrets, mais sans concession quant à la rigueur du raisonnement.

Les coordinateurs expriment leur particulière reconnaissance au Professeur Daniel SCHWARTZ, fondateur et président du CESAM, qui a accepté d'accueillir ces textes au sein de la collection qu'il dirige aux Éditions Flammarion. Ils lui dédient cet ouvrage. Ils expriment aussi leur gratitude aux enseignants qui ont collaboré, sans susceptibilité d'auteur, à la réalisation de ce travail et à tous ceux qui, semaine après semaine, ont délivré leur enseignement théorique ou pris en charge les enseignements dirigés à Paris et en régions.

Gilles BOUVENOT
Professeur de Thérapeutique
Faculté de Médecine de Marseille
Président de la Commission de la Transparence
de la Haute Autorité de santé

Muriel VRAY
Épidémiologiste
INSERM/Institut Pasteur

MODE D'EMPLOI

La pédagogie des formations que nous dispensons est fondée sur l'enseignement par correspondance du plus grand nombre des étudiants. Nous proposons donc ici, au lecteur, de s'initier à la théorie et à la pratique des essais cliniques, et même de s'y perfectionner.

La première partie de l'ouvrage aborde la plupart des principes de base. La deuxième partie, de loin la plus importante avec ses exercices thématiques d'application et de synthèse et ses problèmes, complète et amplifie les notions déjà acquises lors de la lecture du chapitre théorique correspondant.

Il faut naturellement jouer le jeu et ne pas passer des énoncés aux corrigés sans un effort personnel de réflexion. Les choses semblent si évidentes, une fois révélées !

Nombre d'exercices proposés au lecteur sont des « constructions pédagogiques » réalisées à partir d'articles publiés, mais tellement caricaturales et si éloignées de leurs sources qu'elles ne sauraient, en aucun cas, constituer une critique pertinente du texte dont on s'est inspiré.

Les auteurs remercient les éditeurs de la Presse Médicale, de la Revue du Rhumatisme, du *New England Journal of Medicine*, du *Lancet*, du *Journal du Sida* et de *Thérapie* pour leurs aimables autorisations.

EN GUISE D'INTRODUCTION : LA MÉDECINE FACTUELLE *

GILLES BOUVENOT

« *Les faits, la logique et la méthodologie seuls décident.
C'est là ce que nous raconte le conte de fées* »

P. Feyerabend [1]

Les déterminants de nos pratiques médicales, singulièrement ceux de nos pratiques thérapeutiques, n'ont pas toujours été fondés sur la force de l'évidence — la constatation de faits indiscutables, d'interprétation indiscutable — et l'exercice de notre esprit critique. Loin s'en faut ! Jusqu'aux années soixante [2], nombre d'interventions thérapeutiques n'avaient encore pour seule justification, si l'on peut dire, que la force de la routine, l'attachement crédule à des traditions, ou la généralisation à partir de quelques exemples occasionnels et anecdotiques abusivement appelés expérience professionnelle. Comme si la raison était asservie à toute la palette des illusions possibles [3]. On se fiait aussi beaucoup à l'autorité d'un Maître ou d'un leader d'opinion censé véhiculer les connaissances les plus fiables, ou à de simples raisonnements physiopathologiques. En bref, nos pratiques médicales ressortissaient davantage au domaine de l'opinion, pour ne pas dire de l'engouement, que du fait réellement démontré. Elles étaient trop souvent la conséquence de mobiles, au sens de tendances impulsives et affectives, plutôt que celle de motifs, qui sont de vraies raisons d'agir. Curieusement, elles étaient à la fois sensibles au poids de la tradition, faussement parée de l'autorité de la chose jugée, et à une sorte d'attrait candide et béat pour la nouveauté. Croire au progrès conduit souvent à confondre valeur et dernier cri, selon l'expression de G. Canguilhem [4]. Ni la nécessité d'un savoir objectif, déjà prônée par Claude Bernard, ni la démonstration de l'existence d'un biais d'optimisme (« *the triumph of hope over experience* » [5]) ne semblaient avoir eu l'impact attendu. Peu nombreux avaient dû être, à cet égard, les auditeurs et les lecteurs d'Armand Trousseau qui affirmait déjà, en plein XIX^e siècle : « Vous pouvez traiter d'aussi nombreux patients que possible avec de nouveaux médicaments pendant qu'ils ont le pouvoir de guérir ». Au mieux, le Dictionnaire de la langue française d'Emile Littré (1878) indiquait que « le traitement rationnel d'une maladie est fondé sur des indications suggérées par la physiologie et l'anatomie et qui n'est pas le simple résultat de l'empirisme ».

* Avec l'aimable autorisation de *Thérapie*.

Mais la situation évolue. L'argument d'autorité ne tient plus guère. Non seulement nos cadets ne lisent pas Hippocrate, mais ils ne nous croient même plus sur parole. De nos jours, un cours de thérapeutique n'est plus la chaude et vibrante plaidoirie de naguère pour tel ou tel produit. Ce pourrait être, au contraire, le constat par un huissier de justice des conclusions d'une conférence de consensus. Montrez-moi vos références et je vous dirai si je vous crois ! [6] Faut-il s'en plaindre ? Certainement pas. L'exercice de l'esprit critique est toujours préférable à celui, conformiste et douillet, de la crédulité. Et nous savons bien que le progrès médical n'est pas du domaine de la spéculation intellectuelle, ni même de celui des lois de la logique ou des théories biologiques ; il est du domaine de la recherche, de la découverte et de son évaluation, et de la mise en pratique du fait validé.

Est-ce à dire que la rationalité a définitivement triomphé ? On voudrait le croire, mais rien n'est moins sûr. Mille et une pratiques irrationnelles, préconçues, inutiles, inefficaces ou dangereuses perdurent, sans aucun fondement scientifique objectif. Or, n'en déplaise à Feyerabend [1] pour qui les faits contiennent des composants idéologiques, une connaissance objective est d'abord une connaissance inspirée par les faits. C'est le mérite de la médecine factuelle de ne vouloir fonder les pratiques médicales que sur l'objectivité et l'exercice de l'esprit critique, attitude particulièrement exigeante dans le contrôle rationnel et expérimental de la validité de toute allégation. Plutôt que de ne se référer qu'à l'opinion d'un expert, fût-il le plus autorisé, plutôt que de se laisser prendre au piège d'une prétendue expérience personnelle [6], d'un espoir irraisonné ou de la pression d'un marketing, la médecine factuelle fonde essentiellement ses décisions sur des preuves. Elle ne reconnaît, comme justification des pratiques, que des arguments « solides » à niveau de preuve suffisant. Elle exclut les stratégies intuitives, les convictions enthousiastes, les raisonnements purement physiopathologiques et les seules recommandations d'experts. Elle vise à transposer les seuls résultats validés de la recherche à la pratique quotidienne des soins. Pour conseiller et faire appliquer les meilleurs choix, elle privilégie les connaissances avérées disponibles. La connaissance de la physiopathologie peut autoriser, par exemple, des hypothèses, mais qui restent à vérifier. Autrement dit, il faut cliniquement évaluer les traitements dits physiopathologiques, faute de quoi nous ne soignerons pas des malades, mais des mécanismes ou des facteurs de risque ; et soumettre la « trouvaille » du chercheur à l'épreuve de vérité : celle de l'essai clinique qui jugera, autant que faire se peut, sur des critères cliniques, les seuls pertinents. Il arrive que les pronostics soient déjoués, et ils ne sont pas rares les prétendants sérieux, ou présumés tels, qui mordent la poussière. L'essai clinique relativise bien des découvertes et tempère bien des enthousiasmes. Il permet de stopper nombre de projets irréalistes, inapplicables ou trop dangereux. Ce qui « devrait » scientifiquement marcher ne marche pas toujours. Et personne ne peut contester l'intérêt et la nécessité de cet examen de passage [6].

La médecine factuelle consacre donc le triomphe des faits sur les opinions. Elle est l'« *Evidence-Based Medicine* » promue par l'*Evidence-Based Medicine Working Group* [7-9], en particulier par G. Guyatt, D. Sackett et B. Haynes, où le terme

anglais « evidence » peut se traduire en français par « preuve », ou encore par « évidence », que l'on peut définir comme étant « ce qui s'impose à l'esprit ». Il n'est pas inintéressant de signaler, à ce propos, que le premier exemple d'acception d'« evidence » donné dans le dictionnaire Harrap's, est justement : « reconnaître l'évidence des faits ». Dans le néologisme « médecine factuelle », le terme « factuel » — relatif au fait — prête, certes, à confusion. Car un fait, même indiscutable, ne vaut que si son interprétation est, elle aussi, indiscutable. C'est pourquoi une définition en français de la médecine factuelle pourrait être : « médecine dont les pratiques sont directement inspirées de faits scientifiques validés d'interprétation indiscutable ». L'*Evidence-Based Medicine* se veut un nouveau paradigme [7], à l'origine d'une forme d'exercice médical dont les déterminants, légitimes et justifiés, concernent le diagnostic, le pronostic, la prévention et le traitement. Elle est une manifestation de rationalité, au sens où « l'ambition d'une médecine rationnelle est une pratique dont l'efficacité tient à l'application d'une connaissance tenue pour certaine » [4]. La médecine factuelle est une exigence à laquelle il semble bien qu'il faille souscrire, indépendamment de l'époque. C'est pourquoi, le terme de paradigme [10], auquel ses auteurs font référence, n'est sans doute pas le plus approprié puisque sa signification, temporellement réductrice, est la suivante en langue française : « conception théorique dominante qui a cours à une certaine époque dans une communauté scientifique » (le Robert-Dictionnaire historique de la langue française 1992).

Le défi est rude. Il implique de changer nos mentalités, nos attitudes et de retrousser nos manches. Car il est avéré que les prescripteurs n'utilisent pas encore assez souvent les résultats des essais cliniques pour décider des soins et qu'ils utilisent des technologies médicales non correctement évaluées [11, 12], même si cette situation s'améliore sensiblement avec les années [13]. Pour qu'il ne s'agisse pas d'une gageure, nous nous devons, suivant en cela les promoteurs de cette nouvelle conception des fondements de la pratique médicale, a) de favoriser l'accès du praticien aux sources d'information, b) de l'aider à déterminer le type d'information pertinente à incorporer à sa pratique quotidienne et c) de lui donner la formation et les outils méthodologiques, en particulier des guides d'utilisation [14], lui permettant de contrôler l'évaluation, de manière indépendante, par une appréciation critique des résultats publiés. Car la médecine factuelle consiste à découvrir, critiquer et appliquer [14-16] les résultats de la recherche clinique la plus récente pour prendre la décision la plus appropriée, à propos d'un problème préalablement clairement identifié, en cohérence avec l'optimisation ou la maîtrise des dépenses de santé. Elle ne devrait pas, en tout cas, ignorer ou négliger la dimension économique. Ainsi le praticien pourra-t-il, idéalement, dans le cadre de l'acquisition permanente des connaissances, utiliser la littérature et les données actuelles de la science (DAS) « en toute rigueur », pour tenter de résoudre les problèmes concrets de ses patients, dans le cadre de sa pratique personnelle. Il ne tiendra pour utile que ce qui aura été démontré. À supposer, bien entendu, que l'applicabilité (on a presque envie de dire l'extrapolabilité) à un patient donné, unique, d'une vérité moyenne ou obtenue sur un groupe de patients très caractérisés, ne pose pas

de problèmes. Mais ceci est un autre débat. Il reste aussi à espérer qu'il n'y aura pas trop de décalage (en tout cas pas trop longtemps) entre certains libellés précis d'autorisation de mise sur le marché et les DAS largement diffusées, que les vérités démontrées ne seront pas trop provisoires et que la prééminence de l'évaluation en tout ne freinera pas trop l'innovation.

Le concept de médecine factuelle est-il aussi nouveau que ses promoteurs le prétendent ? On est en droit d'en douter tant il semble, vu du public, inspirer la plupart de nos décisions. Pourtant, à y regarder de plus près, l'exercice d'une médecine factuelle ne concerne, dans les faits, ni la globalité des praticiens ni même, chez ses zéloteurs, la totalité de leurs pratiques professionnelles. Pour ne pas rester dans le domaine du vœu pieux, les bonnes intentions ne suffiront pas : d'une part, il faudra se doter des moyens nécessaires ; d'autre part, le domaine de la médecine factuelle devra rapidement s'étendre aux trop nombreuses zones d'ombre [17] auxquelles l'exercice quotidien est encore confronté, faute de données fiables et donc d'évidence. Car, au regard de notre devoir de ne prendre que des décisions justifiées, le champ des incertitudes scientifiques est immense, qui nous paralyse ou, à tout le moins, nous absout de faire la part belle à nos humeurs du moment [18, 19].

BIBLIOGRAPHIE

1. FEYERABEND P. *Against Method*. London, New lefts books, 1975.
2. WULFF HR, PEDERSEN SA, ROSENBERG R. *Philosophy of medicine. An introduction*. London, Blackwell Scientific Publications, 1990.
3. PALMARINI MP. *L'illusione di sapere*. Milano, Arnoldo Mondadori, 1993.
4. CANGUILHEM G. *Études d'histoire et de philosophie des sciences*. Paris, Librairie philosophique J. Vrin, 1989.
5. RENNIE D, FLANAGIN A. Publication bias. The triumph of hope over experience. *JAMA*, 1992, 267 : 411-412.
6. BOUVENOT G. De la physiopathologie à l'efficacité thérapeutique. *In* : P Hillon. *De la physiopathologie au traitement*. Paris, Frison-Roche, 1994.
7. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 1992, 268 : 2420-2425.
8. GRAHAME-SMITH D. Evidence-Based Medicine : Socratic dissence. *BMJ*, 1995, 310 : 1126-1127.
9. SACKETT DL, RICHARDSON WS, ROSENBERG W, HAYNES RB. *Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM*. New York, Churchill Livingstone, 1997.
10. KUHN TS. *The structure of scientific revolutions*. Second edition enlarged. Chicago, The University of Chicago, 1970.
11. BOISSEL JP. Impact of controlled trials on the practice of medicine. *Controlled Clinical Trials*, 1989, 10 : 120S-134S.
12. KETLEY D, WOODS KL. Impact of clinical trials on clinical practice : example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet*, 1993, 342 : 891-894.

13. ELLIS J, MULLIGAN I, ROWE J, SACKETT DL. Inpatient general medicine is evidence based. *Lancet*, 1995, 346 : 407-410.
14. OXMAN AD, SACKETT DL, GUYATT GH. User's guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, 270 : 2093-2095.
15. ROSENBERG W, DONALD A. Evidence-based medicine : an approach to clinical problem-solving. *BMJ*, 1995, 310 : 1122-1225.
16. SACKETT DL. Evidence-Based Medicine. Letters to the Editor. Author reply. *Lancet*, 1995, 346 : 840.
17. NAYLOR CD. Grey zones of clinical practice : some limits to evidence-based medicine. *Lancet*, 1995, 345 : 840-842.
18. VILLANI P, BRONDINO-RIQUIER R, BOUVENOT G. Fragilité des données acquises de la science. Exemple du fluor dans l'ostéoporose. *Press Med*, 1998, 27 : 361-362.
19. BOUVENOT G. Données acquises de la science : précarité des certitudes. *Thérapeutiques*, 1998, 30 : 1.

ESSAIS CLINIQUES

THÉORIE, PRATIQUE ET CRITIQUE

Les « Essais cliniques » véritable succès de librairie, en est déjà à sa 4^e édition. Cet ouvrage a pour but principal de **permettre à tout étudiant ou professionnel de santé de s'initier à la théorie, à la pratique et à l'étude critique des essais cliniques.**

L'essai clinique est maintenant entré en médecine praticienne. D'où l'intérêt de mettre à la disposition des cliniciens, comme des chercheurs, déjà ou pas encore initiés à la méthodologie des essais, **un outil pour acquérir des connaissances pratiques, en faisant appel à des exemples concrets,** mais sans concession quant à la rigueur du raisonnement.

Les auteurs étudient ainsi successivement le développement d'un médicament, les protocoles d'essai, la qualité des critères de jugement, l'évaluation de l'efficacité d'une thérapeutique en situation réelle, les essais d'équivalence, l'analyse et le monitoring d'un essai, la lecture critique de la publication d'un essai clinique, les problèmes éthiques posés par l'expérimentation humaine des médicaments, le service médical rendu, puis, la seconde partie du livre offre au lecteur de **très nombreux exercices thématiques** tandis que dans la troisième et dernière partie, les auteurs ont rédigé **des problèmes avec leurs corrigés détaillés, faisant de cet ouvrage un livre unique et indispensable.**

Les auteurs, **Gilles Bouvenot**, Président de la commission de la transparence à la Haute Autorité de santé, professeur de thérapeutique à la faculté de médecine de Marseille et **Muriel Vray**, épidémiologiste à l'Inserm et à l'Institut Pasteur, ont travaillé en étroite collaboration avec 17 rédacteurs tous choisis pour leur compétence dans le domaine traité.

L'ouvrage s'adresse à un large public : les étudiants du CESAM, les étudiants de tous les DIU du médicament, tous les professionnels de santé, cliniciens ou chercheurs ; les médecins de l'industrie pharmaceutique.

978-2-257-14224-5



9 782257 142245

www.editions.lavoisier.fr