

## Compte Rendu de la séance académique du 21 novembre 2017

**La présidente Nicole Dockes-Lallement donne le nom des absents excusés** : Jean Agnès, Gérard Bruyère, Jacques Fayette, Nathalie Fournier, Michel Lagarde, Gérard Pajonk. et annonce le décès de deux membres correspondants appris un peu tard : Alain Morgon, professeur de médecine (26 novembre 2016) et Anne –Marie Vurpas, linguiste (30 janvier 2017).

Elle remercie ceux qui sont venus nous écouter à la journée du dictionnaire et qui ont été heureux de le faire.

- elle indique avoir reçu les excuses du Maire Georges KEPENEKIAN, du général gouverneur Gérard CHAVANCY,, de la maire du 5<sup>e</sup> arrondissement, Béatrice GAILLIOUT (assistante Chantal Guillemin), de Madame Florence VERNEY-CARRON, vice-présidente déléguée à la culture et au patrimoine à la Région Auvergne Rhône-Alpes (assistante Ingrid Maldague)

Elle fait par ailleurs un certain nombre d'annonces :

conférence de Gilles Bancarel consacrée à l'abbé Raynal qui sera donnée le 30 novembre prochain, en l'Hôtel de Ville de Paris.

organisation par le CTHS le 2 décembre prochain d'une journée d'étude consacrée au thème : *Les sociétés savantes à l'ère du numérique.*

. invitation de Madame Myriam PICOT, Vice-Présidente déléguée à la culture de la Métropole de Lyon, à la séance de bilan de l'édition 2017 des Journées européennes du patrimoine de la Métropole : [jep.metropole@grandlyon.com](mailto:jep.metropole@grandlyon.com) le lundi 11 décembre 2017 à 16h30 dans le salon Louis Pradel de l'Hôtel de Métropole 20, rue du Lac 69003 LYON

jeudi 23 novembre 2017 Journée d'étude organisée par Bruno Galland et Xavier Hélyary sur les seigneurs de Beaujeu au XIII<sup>ème</sup> siècle

Gilbert Kirkorian, nouveau membre titulaire de la troisième section de la classe des sciences, conduit par son parrain Philippe Mikaeloff est ensuite reçu solennellement par la présidente et par l'ensemble des académiciens.

Pierre Crépel prend ensuite la parole pour indiquer que l'on trouvera à l'entrée l'index des mémoires de l'Académie qui comprend deux parties la liste des mémoires par ordre alphabétique des auteurs et la liste thématique des mémoires publiés de 1945 à 1987. Il signale que tous les exemplaires des mémoires depuis 1914 sont encore disponibles. Donc si quelqu'un est intéressé par l'un d'entre eux il suffit de le lui signaler.

La présidente donne ensuite la parole à Gilbert Kirkorian pour son discours inaugural sur le sujet suivant :

### **Méthode d'évaluation des thérapeutiques en médecine**

Communication de Gilbert Kirkorian

Mardi 21 novembre 2017

Gilbert Kirkorian annonce que l'objectif ambitieux de sa conférence est de décrire quelques aspects des méthodes d'évaluation de l'efficacité des médicaments en médecine. En effet si la médecine a acquis une certaine maîtrise par les méthodes de diagnostic et de traitement des maladies elle a souvent quelques difficultés à en apprécier l'efficacité ou la nocivité réelles. Exemple le problème

de l'appréciation de l'efficacité ou de la nocivité des statines utilisées pour diminuer la cholestérolémie, l'efficacité des vaccins ou leur nocivité sont autant de problèmes qui alimentent la controverse actuellement. Sur ces sujets et sur beaucoup d'autres on peut se demander pourquoi les avis divergent, pourquoi des arguments scientifiques ne parviennent pas à concilier des points de vue opposés. Une démarche critique est nécessaire ; le conférencier affirme la poursuivre depuis plus de 20 ans et souhaite l'année prochaine publier un ouvrage qui en rassemblera tous ses aspects qu'il va aborder sommairement dans son discours de réception. A titre d'introduction il cite une remarque de Voltaire concernant l'inoculation de la variole comme moyen de protection aux enfants anglais. Voltaire fait remarquer que, parmi tous les enfants qui sont variolisés aucun ne reprend la maladie et qu'aucun ne meurt. Plus tard, après la découverte de la méthode de protection jennérienne par inoculation des pustules de la vaccine cette méthode était devenue obligatoire dans les écoles du Massachussetts sous peine d'amende. On conçoit aujourd'hui difficilement l'application d'une telle mesure de prévention argumentée uniquement par une analyse de population alors que l'on ne connaissait rien à l'époque aux virus et à l'immunité. L'exposé du conférencier va donc porter à la fois sur l'importance des études de populations et des méthodes statistiques dans l'appréciation de l'efficacité des traitements et sur leur limite.

Gilbert Kerkorian passe en revue les différentes méthodes utilisées en s'appuyant chaque fois sur des exemples détaillés et en soulignant leur biais, tout d'abord la méthode de cohorte avec l'exemple de l'enquête de Framingham aux USA, consistant dans l'enregistrement dans une population suivie pendant plusieurs années d'un certain nombre de facteurs susceptibles d'intervenir dans l'apparition des accidents coronaires mais ne permettant pas d'établir un lien de cause à effet entre ces facteurs et ces accidents. Cette méthode ne permet que de suggérer l'intervention de certains facteurs.

Les études cas témoins effectuées dans le cas de la mort subite du nourrisson consistent en une comparaison d'une population de nourrisson décédés subitement à une population de nourrisson témoins non décédés. Le biais est ici au niveau du choix de la population témoin qui est supposée identique à la population de nourrissons décédés.

Méthode de randomisation- Utilisée pour tester l'efficacité de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose. On avait remarqué que les patients atteints de méningite tuberculeuse mouraient tous sans traitement. Pour les autres formes l'évolution était beaucoup plus aléatoire. L'amélioration était-elle due seule au médicament ou à l'évolution naturelle de la maladie. Des méthodes statistiques utilisées en agriculture pour tester des produits innovants ont refait surface. Ficher pour tester ces produits procédait par tirage au sort des parcelles traitées et non traitées. De cette façon les différences ne pouvaient venir que de la substance étudiée. Cette méthode de randomisation appliquée aux essais de traitements médicaux où les personnes traitées et non traitées étaient tirées au sort permettait pour la première fois de prouver l'efficacité d'un traitement indépendamment de tout biais.

Le conférencier en soulignant l'intérêt de cette méthode insiste cependant en soulignant la quasi impossibilité de faire apparaître avec certitude l'effet d'un traitement à l'échelon individuel. Les modèles probabilistes qui viennent d'être analysés ne correspondent pas à la réalité elle-même mais n'en sont que la représentation. Par ailleurs le caractère néfaste ou nuisible d'un traitement n'est pas forcément mis en évidence par aucune des méthodes exposées.

Cicéron disait il y a deux mille ans « n'y a-t-il plus indigne pour un philosophe de la nature d'attribuer des certitudes à des choses incertaines. Et le conférencier cite dans sa conclusion à ce propos un mot de Jean Jacques Rousseau : « des mystères impénétrables nous environnent de toute part. Pour les percer nous croyons avoir de l'intelligence et nous n'avons que de l'imagination ».

.

).

## .Discussion

La présidente rappelle que normalement les discours inauguraux ne donnent pas lieu à discussion mais que, compte tenu de la grande actualité du sujet traité par Gilbert Kirkorian elle pense que quelques remarques ou questions seront les bien venues. Elle sollicite d'abord l'avis d'un mathématicien Pierre Crépel sur la thématique que le conférencier a développé tout au long de son exposé. Ce dernier rappelle la controverse qui a opposée il y a plus de deux siècles d'Alembert à Daniel Bernouilli à propos de la prévention contre la variole par la variolisation alors que la prévention par la j Jennerisation n'existait pas encore. Tous deux étaient convaincus de l'efficacité de la méthode. Mais, alors que Daniel Bernouilli croyait pouvoir évaluer mathématiquement l'efficacité de la variolisation sur un critère global, l'allongement de la durée de la vie, d'Alembert avait déjà mis le doigt sur l'hétérogénéité et le nombre des différents facteurs qui étaient susceptibles d'intervenir dans l'appréciation de l'efficacité de cette pratique qui la rendait très difficile sinon impossible à chiffrer de façon précise.

Remarque de Denis Clair Lambert.i

Des problèmes de validation analogues se présentent en économie. Il demande par ailleurs s'il y a beaucoup d'études sur les médicaments hypotenseurs.

R. "Bien sûr la littérature est abondante en étude comparative par tirage au sort mais qui ont une validité très limitée.

Intervention et question de Paul Perrin

Merci pour cet exposé brillant

Le problème de la pertinence des soins a été posé la semaine dernière à la réunion de la haute autorité de santé.. Si le raisonnement probabiliste est exigeant et difficile il n'en reste pas moins incontournable pour l'évaluation de nos pratiques . Mais ma question est la suivante: est- ce que tu penses que dans le cadre d'une éthique médicale, on peut se passer d'un raisonnement probabiliste ?

R.Est ce que le raisonnement probabiliste a apporté beaucoup depuis 1980 je répondrais non. Si le raisonnement probabiliste est faux il risque de ne rien apporter.

Si, pour un traitement donné, un patient me demandait si le traitement est efficace je donnais les éléments de jugement ou la publication en lui disant qu'il en savait autant que moi et lui laissais le soin de juger par lui-même. C'est une méthode que j'ai toujours utilisée alors que souvent le médecin impose sa propre vision dans le choix du traitement et c'est contre cela que je me suis toujours élevé.

Intervention de Dominique Bertrand. Il souligne le rôle de l'interprétation qui va consister entre un choix raisonné entre les faits et leur contraire et insiste sur le fait qu'il faudra nécessairement trouver une issue lorsque les faits se contrarient et qu'à un moment donné l'interprétation ne doit pas être dévolue uniquement au médecin ; l'échange qui doit s'effectuer entre le médecin et son patient est essentiel. Je ne sais pas ce que vous en pensez ?

R. Je suis tout à fait d'accord.

Philippe Mikaeloff termine alors la discussion par la remarque suivante :

Cher Gilbert tu as eu le courage d'aborder avec un esprit critique le monde de l'évaluation thérapeutique et nous serons heureux de lire ton futur livre. Or depuis des siècles les médecins et les chirurgiens se sont efforcés d'évaluer les résultats de leurs traitements, autrefois de façon empirique ensuite au XX° siècle en s'appuyant sur les calculs statistiques et notamment cette valeur de probabilité p que tu as critiquée. Sur le plan personnel pendant toute ma carrière universitaire nous avons dû tester à l'aide de statistiques ce que nous faisons d'abord sur le plan de la chirurgie expérimentale en matière de transplantations, de traitements immunosuppresseurs ou de méthodes de conservation d'organes avant transplantation. Ensuite à l'hôpital cardiologique de Lyon l'équipe que je dirigeais a pu tester des techniques de chirurgie cardiaque, comme les méthodes de protection myocardique, la comparaison des prothèses valvulaires, des techniques de plastie valvulaire, des techniques de chirurgie coronaire. En cette matière tu as montré Gilbert qu'après pontages coronaires il n'y a pas

d'amélioration statistiquement significative de la courbe de survie. En réalité dans cette étude tous les patients étaient inclus. On sait aujourd'hui que l'on doit distinguer plusieurs groupes de patients. C'est ainsi que ceux qui ont des atteintes des artères circonflexe et coronaire droite effectivement n'auront pas un bénéfice de survie après pontage alors que ceux qui sont atteints d'une sténose serrée du tronc coronaire gauche auront un gain en pourcentage de survie. Il faudrait y ajouter le bénéfice des pontages sur le plan fonctionnel indiscutable et celui de la prévention d'un infarctus du myocarde par l'intervention. C'est dire qu'une étude statistique globale des résultats n'est pas suffisante. Par ailleurs l'évaluation des traitements modernes par exemple la chimiothérapie des cancers met souvent en évidence des bénéfices très modestes pour certains cancers comme celui du pancréas avec seulement un gain de survie de quelques mois pour des traitements très coûteux. La mise au point de nouvelles molécules par les laboratoires revient à des centaines de millions d'euros. Après quoi il faut une évaluation statistique rigoureuse pour démontrer le bénéfice de ces nouvelles molécules. Il peut arriver que des laboratoires pour des raisons d'amortissement financier minimisent les effets secondaires ou optimisent artificiellement les bénéfices de leurs produits, ce qui justifie Gilbert les critiques que tu as faites pour l'évaluation des statines. Il n'empêche que l'évaluation thérapeutique bien conduite respectant les règles éthiques est la seule façon que nous avons de faire progresser la médecine et la chirurgie modernes.

**La présidente remet alors les attributs de membre titulaire à Gilbert Kerkorian, le règlement et l'insigne de l'Académie, son diplôme de membre titulaire et lève la séance à 16 h10.**