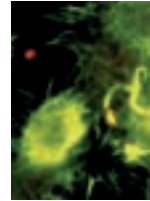


*History is a pack of lies about events
that never happened told by people who weren't there.
Those who cannot remember the past are condemned to repeat it.
George Santayana, 1863-1952*

Police épistémologique : l'enquête « streptomycine »

Philippe Abastado

► Pas d'ouvrage de méthodologie des essais cliniques sans une référence historique à la streptomycine. Deux études simultanées, l'une britannique, l'autre américaine, annoncent la médecine moderne : randomisation et rigueur du groupe témoin. Curieusement, la référence citée varie en fonction de la nationalité de l'utilisateur, qui évoque soit le statisticien britannique Austin Bradford Hill, soit la *Veteran Administration*, et qui élude l'une ou l'autre dans sa bibliographie. L'étude historique permet d'appréhender la lente genèse des essais cliniques et la permanence des difficultés rencontrées dans leur réalisation. ◀



Hôpital Européen
Georges-Pompidou,
Histoire de la médecine,
Université René-Descartes
Paris V. 56, avenue Kléber,
75116 Paris, France.

philippeabastado@wanadoo.fr

ces griseus [1]. En 1932, il fut chargé par l'*American National Association* de comprendre le mécanisme de la destruction rapide du bacille tuberculeux dans la terre. Il rapporte cette instabilité du bacille à l'action antagoniste d'autres microbes également présents dans le sol. Waksman propose le terme *antibiotic* pour définir une substance antibactérienne produite par un microbe et antagoniste d'un autre microbe ; simultanément, il développe une série de tests afin d'isoler de nouveaux antibiotiques. Une première molécule provenant de l'*Actinomyces*, l'actinomycine, se révèle toxique. En 1944, les cultures effectuées par l'un de ses assistants, Albert Schatz, aboutissent à une nouvelle molécule à partir de l'actinomycine de 1915. Le produit est administrable à l'homme et enrichi d'une activité antibiotique *in vitro*. Waksman, Schatz et l'un de leurs collaborateurs, Bugie, démontrent l'efficacité de ce nouveau produit, la streptomycine, sur plusieurs bactéries, dont le bacille tuberculeux. Waksman participe à sa caractérisation biochimique et à son développement clinique.

Cette version sera contestée par Schatz. Cet ancien agronome est parvenu à isoler la streptomycine en travaillant sur des souches d'*Actinomyces griseus*. Il est le premier auteur de la publication princeps [4], et co-signe avec Waksman un autre article cette même année 1944 [5]. On notera la position respective des signatures et le dépôt commun du brevet.

Mais les premiers droits du brevet vont au seul Waksman. Schatz se pourvoit en justice et obtient 3 % des ventes du produit. En 1952, dans sa *Nobel Lecture*, Waksman ne cite Schatz que dans le chapitre final des remerciements, et seulement en treizième position [6]. Schatz, soutenu par des collègues, proteste et parvient à faire modifier l'intitulé du prix Nobel. Le motif d'attribution passe de « décou-

En 1900, la recherche médicale se fait dans un laboratoire de chimiste. En 2000, cette recherche est celle des essais cliniques et utilise des échantillons de patients comme moyens d'étude. Au milieu du xx^e siècle, l'histoire de la streptomycine réunit ces deux approches. La version officielle est brève. En 1943, l'équipe du Pr Selman Waksman [1], de l'université de Rutgers dans le New Jersey (États-Unis), découvre un antibiotique contre la tuberculose, la streptomycine. En 1952, Waksman reçoit le prix Nobel pour cette découverte importante. Ce biochimiste est le père du mot « *antibiotic* », et a établi la méthode générale de recherche de nouveaux antibiotiques.

La seconde gloire de cette épopée est le Pr Austin Bradford Hill. Dès septembre 1946, sous l'impulsion du *Medical Research Council* britannique (MRC), un essai clinique est conduit dans la tuberculose pulmonaire. Ce statisticien en dessine le plan expérimental et impose une randomisation [2, 3]. Ce travail fondateur est rapidement mené et publié dans le *British Medical Journal* en 1948. L'ano-blissement de Bradford Hill récompensera le novateur.

Gloire et avatars du laboratoire

En 1915, Waksman isole un champignon, l'*Actinomyces griseus*, qui prendra en 1943 le nom de *Streptomy-*

Article reçu le 10 octobre 2005, accepté le 20 mars 2006.



verte » à celui de « travaux préparatoires ». En effet, selon Schatz, c'est lui qui aurait convaincu son patron de travailler sur la tuberculose [7]. Ce dernier, par crainte d'une contamination, n'aurait accordé au chercheur qu'un laboratoire au sous-sol, trois étages en dessous de son propre laboratoire. Sans moyens et sans autre aide que le veilleur de nuit, c'est dans cette cave que le jeune biologiste aurait découvert son antibiotique. En 1988, une publication conjointe de l'historien de la médecine Milton Wainwright et du prix Nobel Max Perutz officialisa la co-responsabilité des deux chercheurs dans la découverte de la streptomycine [8].

Mais au-delà des querelles de priorité bien humaines, la streptomycine recèle une seconde histoire, celle des essais cliniques.

Gloire et avatars des premiers grands essais cliniques sur la streptomycine

Deux études simultanées sont menées de part et d'autre de l'Atlantique.

L'étude britannique

Cette étude, initialement publiée en 1948, a été de nouveau publiée *in extenso* par le *British Medical Journal* en 1998 [3]. Le *Medical Research Council* britannique débute la recherche en septembre 1946, des essais cliniques réalisés sans groupe témoin ayant été jugés encourageants, mais non concluants.

Entre janvier et septembre 1947, 109 patients sont inclus dans cette étude multicentrique, mais deux d'entre eux décèdent durant la première semaine : l'effectif comporte donc 107 patients, 55 dans le groupe streptomycine (S) et 52 dans le groupe témoin (C). Le plan de l'étude est un essai en groupes parallèles. Les conditions d'inclusion sont les suivantes : une tuberculose pulmonaire aiguë et d'installation récente, des images radiologiques bilatérales, une bactériologie certaine et une maladie sans possibilité de pneumothorax thérapeutique. L'âge des patients est compris entre 15 et 25 ans, la durée de suivi de 6 mois. Le groupe C a pour seul traitement un alitement strict, tandis que le groupe S reçoit en plus quatre injections intramusculaires quotidiennes de streptomycine, pendant 4 à 6 mois. Au terme de la surveillance, la mortalité est de 7 % dans le groupe S (4 sur 55) contre 27 % dans le groupe C (14 sur 52). La différence est statistiquement significative. Encore plus marquée est l'amélioration radiologique, qui est « considérable » chez 51 % des patients du groupe traité et seulement 8 % des témoins, la différence étant donc, là aussi, statistiquement significative.

Au-delà de ces résultats, ce travail comporte plusieurs traits remarquables. Le premier, qui lui vaut de figurer dans toutes les Histoires de la médecine, est sa randomisation. Le nom d'Austin Bradford Hill, le statisticien ayant réalisé un tirage au sort stratifié par centre et par sexe, reste attaché à cette étude, comme nous le reverrons. Une enveloppe numérotée correspondant à chaque patient est attribuée par ordre d'arrivée. Une structure centralisée ouvre cette enveloppe et informe le clinicien responsable du statut S ou C du patient. La nourriture, les soins, la durée d'hospitalisation sont identiques, et un repos strict au lit est imposé pendant six mois. Les praticiens chargés des malades sont tenus

à une confidentialité tant vis-à-vis du public que de leurs patients. Les deux radiologues et l'expert clinicien qui interprètent les clichés radiographiques en fin d'étude travaillent en aveugle : ils ne connaissent pas le statut du patient et cette triple lecture est indépendante. Vers la fin du protocole, il est décidé de réduire la durée du traitement de 6 à 4 mois en raison de données fournies par des collègues américains, et de l'impression résultant de la surveillance mensuelle des patients.

L'étude américaine

En mai 1946, l'armée, la marine et l'administration des *Veterans* décident d'évaluer la streptomycine dans la tuberculose pulmonaire chez l'homme. Ces trois structures fédérales, conseillées par l'*US Public Health Service*, le *National Research Council* (NRC) et la *National Tuberculosis Association*, décident de débiter une large étude coopérative [9]. Le NRC demande la constitution d'un groupe « témoin » et une randomisation. Cette institution coordonne l'essai et s'assure du double aveugle. Une *joint venture* doit réunir la *Veterans Administration* (VA) avec neuf mille patients tuberculeux dans ses hôpitaux, la marine, l'armée et le *Public Health Service*. Les médecins de la VA devaient assurer le recrutement des sujets et le déroulement de l'étude. Un comité « Streptomycine » est créé dans l'administration, mais l'inclusion des patients et leur suivi sont dévolus aux médecins locaux. Six injections intramusculaires de 0,3 g de produit sont prévues, jour et nuit, pendant 120 jours. Le critère d'inclusion est une lésion exsudative autorisant un diagnostic de certitude bactériologique. Le profil initialement souhaité à l'inclusion est une tuberculose à un stade mineur ou modéré, avec une espérance de vie spontanée estimée à plus d'un an.

Le protocole initial prévoit une randomisation par centre avec, sur chaque site, un groupe témoin : l'histoire devait être marquée par cette « *original decision of the Committee* ». Le seul critère d'éligibilité était de pouvoir suivre le calendrier des contrôles radiologiques et de se soumettre à un traitement par alitement sans pneumothorax thérapeutique. L'interprétation radiologique est rigoureuse. La lecture des clichés est centralisée et effectuée, en « aveugle », par neuf juges indépendants. Durant une session de six jours consécutifs en juillet 1947, les experts se voient présenter 387 dossiers ; sur la qualité des documents radiologiques, ils n'en retiennent que 219 : 131 patients sont traités (T, *treated*) et 88 servent de témoins (U, *untreated*). L'interprétation des 5 000 clichés (environ 25 par patient) est immédiatement entreprise. Les résultats de l'analyse radiologique des médecins expérimentateurs qui travaillent en « ouvert » apparaissent très discordants avec ceux des membres du jury qui lisent les clichés en « aveugle », illustration précoce de l'intérêt de « l'aveugle » dans les essais.

Les conclusions radiologiques sont nuancées, indiquant sous traitement une faible évolution des images fibrocaséuses et une franche amélioration des lésions considérées comme évolutives. Les bénéfices cliniques sont plus nets, pratiquement constants. Les auteurs soulignent toutefois la menace de l'atteinte cochléaire et d'une résistance du bacille, qui limiterait l'emploi du produit à long terme. Les promoteurs de ce travail concluent qu'ils ont mené au sein d'une structure administrative lourde et dispersée (la *Veteran Administration*) une étude avec un protocole relativement homogène.

Commentaires

Loin de critiquer, tâche trop facile, les imperfections de ces deux études, les commentaires qui suivent visent à mieux comprendre, dans un souci de réalité historique, la lente genèse des essais cliniques et la permanence des difficultés rencontrées dans leur réalisation.

L'étude britannique n'envisage pas encore de groupe placebo, mais il faut noter que quatre injections intramusculaires quotidiennes de placebo seraient difficilement admissibles. Les patients ne sont pas avertis qu'ils sont enrôlés dans un essai clinique avant la randomisation. Les patients S doivent accepter l'injection du nouveau traitement, ceux du groupe contrôle C ne savent pas, jusqu'au terme de leur hospitalisation, qu'ils participent à une étude et qu'ils servent de témoins. Les auteurs présentent comme un avantage pour les patients inclus dans l'étude une admission plus rapide dans un service où ils seront hospitalisés six mois (mais où nous notons qu'ils ne reçoivent aucun traitement efficace). Il est cependant probable que les patients recevant des injections intramusculaires savent qu'ils appartiennent au groupe S, et que les patients ne recevant pas d'injection et hospitalisés dans les mêmes conditions le savent aussi. Enfin, la notion d'aveugle est balbutiante, et ne concerne pas les praticiens chargés des malades, qui sont simplement tenus à une confidentialité vis-à-vis du public et de leurs patients.

L'étude coopérative américaine illustre les ajustements pragmatiques de la démarche aux contraintes du réel. Sur sept centres expérimentateurs, l'un est entièrement exclu, les radiographies n'étant pas disponibles. Dans les six centres restants, plus d'un tiers des sujets est exclu en raison d'un suivi incomplet. L'effectif final ne porte que sur 219 patients, au lieu des neuf mille initialement hospitalisés. La notion de critères d'inclusion est floue : ces critères sont présentés comme un souhait et non comme un impératif. Si l'étude a été initialement prévue pour des formes peu sévères, les formes sévères y sont clairement admises et, de fait, 70 % des patients retenus présentent des tuberculoses pulmonaires étendues (*far advanced*). De plus, il faut noter que dans le groupe traité (T), 82,5 % des patients souffrent de tuberculose sévère, tandis qu'ils ne sont que 26 % dans le groupe non traité (U). Les auteurs, conscients des limites du travail, refusent d'utiliser le mot *controls* et n'évoquent que des *untreated cases*. Curieusement, cet essai est très proche des nouveaux essais « pragmatiques », « en vie réelle », que l'on voit se multiplier actuellement : critères d'inclusion larges, *treatment as usual* en lieu et place du placebo... Enfin, la dissolution progressive du groupe U est liée à un nombre important de perdus de vue. Malgré un système de santé qui assure à la *Veterans Administration* l'exclusivité de la prise en charge médicale de ses affiliés et la détention du dossier médical, ses praticiens doivent tenir compte du puissant *lobby* que représentent leurs patients. Le vocabulaire employé dans les conclusions est significa-

tif : « Nous n'aimons pas utiliser le mot « expérience » à la *Veterans Administration* ; les termes de recherche ou d'observation me semblent plus adéquats pour une étude de ce genre dans les hôpitaux de la VA » [10].

Ces deux études - conçues juste avant que le concept de « témoin » ne suppose l'emploi du placebo, du double aveugle - ressemblent par leurs critères d'inclusion large, par la poursuite théorique des soins quotidiens selon les standards du moment, aux nouvelles propositions d'essais « pragmatiques ». Mais ce rapprochement appartient aux coïncidences anachroniques et l'histoire de la streptomycine illustre la constitution du savoir médical au XX^e siècle. Chacune des deux études a eu ses chroniqueurs [2, 11] qui dévoilent, au-delà de la version officielle, bien des difficultés. L'étude britannique est largement citée [3, 12], et l'histoire ne retient que le nom d'Austin Bradford Hill, qui en serait le seul héros. L'étude du *British Medical Journal* compte pourtant 43 noms : Marshall en est le premier signataire, tandis que Bradford Hill n'est que le huitième et apparaît dans le corps du texte au paragraphe *the Control Scheme*. Les imperfections apparentes du travail américain contrastent avec son évocation dans l'histoire de la médecine comme premier emploi des groupes témoins. Dans la rétrospective des essais cliniques, celui-ci est souvent présenté comme le premier à avoir utilisé des malades témoins [13-15], alors qu'il ne marque qu'une étape dans une lente évolution méthodologique et que d'autres études sont antérieures : étude sur la tolérance digestive de l'aspirine en 1900 [16], étude d'un vaccin contre le rhume sur un modèle de double aveugle (F. Ferguson, A. Davey et W. Topley, en 1927) [17], ou encore étude sur la pénicilline dans la syphilis, débutée en 1932 (*the Tuskegee study*) [18].

Les historiens de la médecine choisissent de citer tantôt l'étude britannique, tantôt l'étude américaine, en fonction des besoins de leur démonstration. Ni l'article britannique, ni l'article américain n'évoque l'autre équipe, chacun semblant seul à travailler sur la tuberculose pulmonaire. Plus tard, si l'historien centre son propos sur les statistiques, son héros est Austin Bradford Hill, l'étude américaine est oubliée. S'il retient plutôt l'innovation des groupes témoins, alors il s'attarde sur l'étude de la VA. Bien que la publication dans le *British Medical Journal* date de 1948, en 1949, la VA l'ignore superbement en écrivant : « La totalité de la profession va devoir dépendre de la *Veteran Administration* pour nous dire ce que nous sommes en mesure d'apprendre sur la streptomycine. Il n'existe pas d'autre organisation susceptible d'étudier les effets de la streptomycine sur une telle échelle » [19]. Dans son livre, qui fait souvent autorité sur l'histoire de la médecine « fondée sur les preuves », l'historien américain Harry Marks omet l'étude britannique [15].

Considérations éthiques

La recherche médicale est marquée par son contexte historique. En 1947, le procès de Nuremberg dévoile la pratique de médecins allemands, le sacrifice d'êtres humains à des fins expérimentales. Lors de la préparation du procès, les juges prennent conscience de l'absence de lois encadrant la recherche sur l'homme. Le 7 décembre 1946, deux jours avant l'ouverture des débats, le Pr Andrew Ivy adresse à Telford Taylor, qui dirige l'accusation, un premier mémorandum qui servira de base au code de Nuremberg, pierre angulaire du droit international en matière d'expérimentation humaine [20]. Durant cette période, la *Civilian production administration*, chargée du rationnement et de la distribution des denrées industrielles durant la guerre, est encore en place. Elle est chargée de déterminer les usages les plus bénéfiques du nouveau médicament. D'après



Waksman, la molécule ne suscite pas d'emblée l'enthousiasme. En septembre 1945, H. Corwin Hinshaw et William Feldman, de la Mayo Clinic, publient des résultats prometteurs dans les formes avancées de la maladie (miliaire, atteintes pluriviscérales). Les industriels se réveillent sous la demande. Une concurrence entre recherche privée et publique surgit. Aux États-Unis, le NRC planifie la distribution du médicament et charge Chester Keefer d'établir les priorités et, de fait, de refuser des programmes de recherche. Les Britanniques se voient gratifier de leurs lots de streptomycine. L'étude de la VA devait permettre de freiner un usage abusif du précieux produit par des médecins non informés. Rapidement, la production permet de répondre à la demande. Le passage obligé par des instances régulatrices s'estompe.

L'étude britannique apparaît plus convaincante d'un point de vue méthodologique, mais le prix de sa rigueur est l'évitement du débat éthique. Malgré ses limites, en revanche, l'étude américaine ne mérite pas de disparaître avec l'iceberg qui engloutit les travaux peu concluants [21]. Un débat éthique véritable s'est installé. Les cliniciens de la VA, pourtant disciplinés, considéraient comme impossible, pour des raisons morales, légales et pratiques, de « sacrifier » des patients [2, 22]. Leur acceptation initiale du protocole favorisait l'obtention pour leur patient d'un médicament rare. Dans les débats entre le NRC – militant de la rigueur méthodologique – et les praticiens de la VA, ces derniers eurent gain de cause, point trop souvent passé sous silence. Avec l'augmentation très rapide de la production du médicament, sa délivrance, initialement encadrée par les promoteurs de l'étude, échappa bientôt à toute restriction. Échaudée, l'administration des *Veterans* attendra 1954 pour publier une nouvelle étude de l'action du produit sur la tuberculose [23].

Conclusions

L'essentiel du savoir sur la streptomycine a été acquis en cinq ans, à l'articulation entre la première et la deuxième moitié du XX^e siècle. L'histoire des essais cliniques illustre les difficultés du genre. L'étude britannique légitimait toutes les rigueurs : un protocole respecté, une randomisation stricte et finalement un résultat qui participe au savoir de l'humanité. Au-delà de l'imagerie d'Épinal, il est à souligner que le mot « humanité » revêt plusieurs acceptions, et que le sort des patients du groupe témoin illustrerait plutôt son contraire. L'étude américaine est le contrepoint de la précédente : l'ambition initiale était de réussir un essai avec groupe contrôle et d'importants effectifs au sein d'un travail coopératif. Une administration espérait travailler avec des techniques de soin et d'analyse uniformes. L'échec fut patent, mais riche d'enseignements. Le recrutement se tarit en raison de la conviction des cliniciens de faire perdre une chance à certains patients, le groupe témoin, transformé en groupe « non traité », s'évanouit. Curieusement, seul perdure le sentiment de victoire, qui maintient ce travail dans les références tout en occultant ses difficultés. ♦

SUMMARY

20th century at a glance: the streptomycin story

The discovery of streptomycin is attributed to a microbiologist, Selman Waksman, Nobel Prize 1952, a paternity that was disputed by his collaborator

Albert Schatz, who was the first author of the princeps article. Two pioneering clinical studies involved streptomycin, both of which have been widely used as reference works. The first one was English, under the name of Austin Bradford Hill. It inaugurated a randomization in medicine. The second trial was American, and carried out by the Veteran Administration. It made use for the first time of the « control group ». The present article analyses the genesis of clinical trials and illustrates the recurrent difficulties encountered in their implementation. ♦

RÉFÉRENCES

1. Waksman SA. In : *My life with the microbes*. New York : Simon and Schuster, 1954 : 214-31.
2. Hill AB. Memories of the streptomycin trial of tuberculosis: the first randomized clinical trial. *Controlled Clinical Trials* 1990 ; 11 : 77-9.
3. Streptomycin in tuberculosis trial committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. Medical research council investigation. *Br Med J* 1948 ; ii : 769-82 - *Br Med J* 1998 ; 317 : 1248.
4. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc Soc Exp Biol NY* 1944 ; 55 : 66-9.
5. Schatz A, Waksman S.A. Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. *Proc Soc Exp Biol NY* 1944 ; 57 : 244-8.
6. Waksman SA. Streptomycin: background, isolation, properties, and utilization. Nobel lecture December 12th, 1952. In : *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962*. Amsterdam : Elsevier Publishing Company, 1964.
7. Nimis Y. Albert Schatz, ou l'histoire d'un chercheur privé de Prix Nobel. *Swiss Up L'hebdo* 30 octobre 2001.
8. Perutz MF. *I wish I'd made you angry earlier: essays on science, scientists, and humanity*. New York-Cold Spring Harbor : Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2002 : 48.
9. Streptomycin committee, Central office, Veterans administration. The effect of streptomycin upon pulmonary tuberculosis. Preliminary report of a cooperative study of 223 patients by the Army, Navy, and Veterans Administration. *Am Rev Tuberc* 1947 ; 56 : 485-507.
10. Barnwell J. *Veterans Administration. Minutes of the First Streptomycin Conference, December 12-14, 1946*. Chicago : Veterans Administration, 1949 : 29.
11. Transactions of the 9th streptomycin conference on the chemotherapy of tuberculosis. *Pulmonary tuberculosis*. St. Louis : Veterans Administration, 1950 : 30-6.
12. Löwy I. Essais cliniques des thérapies nouvelles: une approche historique. *Med Sci (Paris)* 1998 ; 14 : 122-7.
13. Bull JP. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chron Dis* 1959 ; 10 : 218-48.
14. Lilienfeld A. *Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial*. *Bull Hist Med* 1982 ; 56 : 1-18.
15. Marks H. *The progress of experiment, science and therapeutic reform in the United States 1900-1990*. New York : Cambridge University Press, 1997.
16. Mann CC, Plummer ML. *The aspirin wars*. New York : Alfred A. Knopf, 1991 : 22.
17. Lachaux B, Lemoine P. *Placebo, un médicament qui cherche sa vérité*. New York : Medsci/McGraw-Hill, 1988 : 45.
18. The Tuskegee Study. Conference of investigators of penicillin therapy. The treatment of early syphilis with penicillin alone and combined with mapharsen and with bismuth: results of a nation-wide study, in US public health service, 7-8 février 1946.
19. Veterans Administration. Minutes of the second streptomycin conference, January 23-24, 1949. Chicago : Veterans Administration, 1949 : 87.
20. Marrus MR. The Nuremberg doctors' trial in historical context. *Bull Hist Med* 1999 ; 73 : 106-23.
21. Boissel JP, Haugh MC. The iceberg phenomenon and publication bias: the Editors's fault ? *JAMA* 1993 ; 28 : 309-15.
22. Hawley PR. New opportunity for the physicians of the veterans administration. *JAMA* 1946 ; 130 : 403-5.
23. United State Public health service cooperative investigation of antimicrobial therapy of tuberculosis. V. Report on thirty-two week observations on combinations of isoniazid, streptomycin, and para-amino salicylic acid. *Am Rev Tuberc* 1954 ; 70 : 521-6.

TIRÉS À PART

P. Abastado