

## LES ÉTUDES D'EFFICACITÉ CHEZ LE PORC

### Analyse critique de 140 essais récents

*P. POMMIER, Sabine WESSEL-ROBERT, Elisabeth BOURGUEIL*

*Centre Technique des Productions Animales et Agro-alimentaires  
Zoopôle-développement, 3, rue du sabot - BP 7, 22440 Ploufragan*

Les 140 compte-rendus d'essais d'efficacité (terrain ou station, cliniques ou zootechniques) présentés au dernier congrès de l'International Veterinary Pig Society ont été systématiquement analysés. Parmi les 96 essais cliniques, l'inclusion des animaux s'est faite sur des critères précis ou un diagnostic vérifié dans 89 % des cas. Parmi les 89 essais terrain, la plupart (62 %) ont été conduits dans un seul élevage. Sur l'ensemble des 140 essais, 90 % comportaient un ou plusieurs groupes témoins contemporains. L'existence d'une randomisation est mentionnée dans 41 % des cas. La principale lacune concerne l'utilisation des statistiques, auxquelles il est fait appel pour seulement 56 % des essais et qui sont près d'une fois sur trois mal appliquées et/ou interprétées. Cette lacune est particulièrement marquée dans les essais cliniques (53 % sans traitement statistique). La conclusion de l'essai est favorable au produit testé dans 96 % des cas.

#### **Efficacy studies in swine : critical analysis of 140 recent studies**

140 study reports of efficacy studies (field or laboratory studies, clinical or performance studies) presented at the last International Veterinary Pig Society were systematically analysed. In 89 % of the 96 clinical studies, animals were included in the study only if they met precise criteria or if disease was confirmed. In the 89 fields studies, the majority (62 %) were conducted on a single farm. In the 140 studies, 90 % included one or more contemporary control groups. Randomisation is mentioned in 41 % cases. The main deficiency concerns the use of statistics, which are used in only 56 % of the studies and which are misused and/or misinterpreted in nearly one third of these studies. This deficiency is particularly marked in the clinical studies (53 % without statistical analysis). 96 % of the studies conclude that the tested product is better.

## INTRODUCTION

En médecine vétérinaire comme en médecine humaine, les essais d'efficacité jouent un rôle essentiel dans la carrière d'un médicament (ou d'un complément nutritionnel). D'une part, ils constituent une pièce maîtresse du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM), d'autre part, ils représentent un argument important dans le choix des prescripteurs, médecins ou vétérinaires.

À plusieurs reprises, la validité d'essais publiés dans des revues médicales (FLETCHER et FLETCHER, 1979) ou vétérinaires (SHOTT, 1985 ; SMITH, 1988) a été mise en cause.

En production porcine, une seule étude a, à notre connaissance, été publiée sur ce sujet. En 1991, BORDING a analysé 44 publications du Danish Veterinary Magazine relatant des essais cliniques sur porcs (33) ou bovins (11). Sur ces 44 essais terrain, 29 (66 %) ne comportaient pas de lot témoin contemporain et 17 (39 %) avaient été mis en oeuvre sans définition précise des critères d'inclusion des animaux. Par ailleurs, 25 essais (57 %) n'avaient été réalisés que sur les animaux d'un seul élevage.

Parmi les 33 articles exclusivement consacrés aux porcs, les deux tiers (22) ne comportaient aucune analyse statistique et dans aucun cas il n'était fait mention d'une randomisation des animaux.

Malgré ces graves lacunes méthodologique (ou à cause d'elles...), la conclusion de l'essai était favorable au produit testé dans 94 % des cas (31/33).

Afin de réactualiser ces résultats et de les élargir au niveau international, nous avons mené une étude similaire sur l'ensemble des compte-rendus d'essais présentés au 13<sup>e</sup> congrès de l'IPVS (International Pig Veterinary Society), organisé à Bangkok (Thaïlande) en Juin 1994. Ce type de congrès international constitue en effet un support de choix pour les publications de résultats d'essais: 117 des 537 communications présentées à Bangkok leur étaient consacrées.

## 1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Ont été pris en compte dans cette étude tous les essais d'efficacité ayant fait l'objet d'une communication lors du congrès, que ces essais aient été réalisés en élevage ou en station, et qu'ils aient concerné des médicaments ou des compléments nutritionnels, voire, dans quelques cas, des techniques. Lorsque plusieurs essais étaient relatés dans une même communication, ils ont été analysés séparément.

Pour chacun de ces essais ont été relevés :

- l'origine des auteurs (structure publique, structure privée ou association des deux),
- leur nationalité,
- le type d'essai (clinique ou zootechnique),
- le site de l'expérimentation (terrain ou station),
- le nombre de sites inclus,
- le nombre total d'animaux inclus,
- le nombre de paramètres cliniques (y compris la mortalité) ou lésionnels utilisés comme critères de jugement,
- le nombre de paramètres zootechniques utilisés comme critères de jugement.

Les critères suivants ont également été recherchés :

- existence de critères d'inclusion précis,
- existence d'un (ou de) groupe(s) témoin(s),
- existence d'une randomisation,
- existence d'une analyse statistique et nature des tests utilisés.

Lorsque les données bénéficiaient d'un traitement statistique, la validité de son application et de son interprétation ont, chaque fois que possible, été évaluées. Enfin, chaque fois que cela avait un sens, le résultat de l'essai a été considéré comme «favorable» ou «défavorable» au produit testé.

## 2. RÉSULTATS

Au total, 140 essais ont été recensés.

Parmi ceux-ci, 96 ont été considérés comme des essais cliniques et 44 comme des essais zootechniques.

89 ont été conduits sur le terrain (en élevage) et 51 en station expérimentale.

Les auteurs appartenaient dans 44 cas à des sociétés privées uniquement, dans 51 cas à des organismes publics ou parapublics, et 45 essais résultaient d'une collaboration entre ces deux types de structures.

Parmi les auteurs, 34 nationalités différentes ont été recensées, les pays ayant présenté le plus de résultats étant la France (22), le Japon (19), les Etats-Unis (18), la Grèce (10), le Royaume-Uni (9)...

Les essais en station ont été considérés, même lorsque cela n'était pas explicitement précisé, comme conduits sur un seul site. Parmi les 86 essais terrain pour lesquels cette donnée était précisée, 62 (soit 72 %) ont été conduits dans un seul élevage, 5 (6 %) dans deux élevages et 19 (22 %) dans trois élevages ou plus.

Le nombre d'animaux inclus montre une grande variabilité. Il est en effet compris entre 4 et... 980 000, avec une médiane de 134.

De même le nombre de critères de jugement est très hétérogène. Les essais cliniques comportaient en moyenne 2,9 paramètres cliniques (1 à 27) et 1,7 paramètres zootechniques (0 à 16). Les essais zootechniques comportaient en moyenne 1,2 paramètres cliniques (0 à 11) et 2,1 paramètres zootechniques (1 à 48).

Pour 85 des 96 essais cliniques, l'inclusion des animaux s'est faite à partir d'un diagnostic vérifié ou de critères précis.

Parmi les 140 essais étudiés, 126, soit 90 %, comportaient un ou plusieurs groupes témoins contemporains. Les autres ne comportaient pas de groupe témoin (7) ou faisaient référence à des témoins «historiques» (7).

Une randomisation des animaux lors de leur inclusion est mentionnée pour 41 % des essais (57 sur 140).

Dans 79 cas seulement (56 %) les résultats obtenus ont fait l'objet d'un traitement statistique. Encore faut-il prendre en considération que dans 23 cas au moins, ce traitement a été

considéré comme mal appliqué et/ou mal interprété, les auteurs concluant par exemple à une amélioration alors que celle-ci n'est pas statistiquement significative.

Les tests statistiques les plus souvent mentionnés sont l'analyse de variance (30 essais), le test du t de Student (13) et le Chi-2 (9). Dans 25 cas, la nature des tests n'a pas été précisée.

Le recours aux statistiques apparaît plus fréquent :

- dans les essais zootechniques (77 %) que dans les essais cliniques (47 %);
- dans les essais station (63 %) que dans les essais terrain (53 %);
- dans les essais résultant d'une collaboration entre le public et le privé (73 %) que dans les essais menés entièrement par les secteurs public (55 %) ou privé (42 %).

Enfin la conclusion de l'essai était favorable au produit testé dans 130 cas et défavorable dans 5 cas.

### 3. DISCUSSION

Par rapport à l'étude de BORDING, celle-ci révèle plusieurs points positifs. Dans une grande majorité des cas, les essais comportent un ou plusieurs groupes témoins. Dans un certain nombre de cas cependant, une comparaison est faite par rapport à une situation antérieure. Compte-tenu des nombreux facteurs (pathologiques, génétiques, climatiques...) qui influent sur les résultats d'un élevage de porcs, une telle comparaison à des «témoins historiques» est le plus souvent sans valeur démonstrative.

La nécessité de randomiser les animaux en début d'essai, c'est-à-dire d'assurer une comparabilité initiale des lots (BUDSBERG, 1991), n'est pas toujours bien perçue. Le nombre relativement faible d'essais randomisés (41 %) est

toutefois probablement sous-évalué, du fait que cette randomisation a pu avoir lieu dans certains essais sans être mentionnée sur le compte-rendu.

Certains essais sont conduits sur des effectifs d'animaux très importants (plusieurs dizaines, voire centaines de milliers d'animaux) et/ou prennent en compte un nombre élevé de critères de jugement (jusqu'à 49). Il convient de souligner que, dans ces deux cas, un nombre élevé n'est pas, en soi, un critère de fiabilité. En ce qui concerne les critères de comparaison, un nombre trop élevé risque même, contrairement à ce que l'on pourrait penser, de conduire à une interprétation erronée des résultats (POMMIER et WESSEL-ROBERT, 1994).

La principale lacune qui ressort de cette étude concerne l'utilisation des statistiques. Il faut insister sur le fait qu'une différence dont la signification statistique n'a pas été vérifiée (ou s'est révélée négative) peut à la rigueur donner des orientations de recherches mais ne peut en aucun cas être considérée comme une preuve d'efficacité... efficacité qui est toutefois proclamée dans 96 % des essais analysés ici.

### CONCLUSION

Les essais cliniques (ou zootechniques) constituent un moyen privilégié de démontrer l'efficacité réelle de produits vétérinaires ou zootechniques. Encore faut-il qu'ils soient menés selon une méthodologie rigoureuse (BENETEAU, 1994), ce qui, dans une proportion non négligeable de cas, ne semble pas être encore réalisé. Au niveau européen, le domaine des essais cliniques vétérinaires s'est doté d'un code de bonnes pratiques cliniques (CCE, 1992), applicable à partir du 1er Janvier 1996. Le respect de ces bonnes pratiques, dont l'utilisation des statistiques fait partie intégrante, représente évidemment des contraintes pour les fabricants et les expérimentateurs, mais il assure le lecteur de la validité des conclusions de l'essai.

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BENETEAU E., 1994, Thèse doctorat vétérinaire, E.N.V.Toulouse, 94-TO3-4064, 116 p.
- BORDING A., 1990, In: Proc. 11th IPVS Congress, Lausanne, 413.
- BUDSBERG S.C., 1991, Veterinary Surgery, 20(5), 326-328.
- COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, 1992, J.O.C.E., N° L97/1, 1-23.
- FLETCHER R.H., FLETCHER S.W., 1979, N. Eng. J. Med., 301, 180-183.
- I.P.V.S., 1994, Proc. 13th IPVS Congress, Bangkok, 582 p.
- POMMIER P., WESSEL-ROBERT S., 1994, Rec. Méd. Vét., 170 (1), 51-55.
- SHOTT S., 1985, JAVMA, 187(2), 138-141.
- SMITH R.D., 1988, J. of Vet. Med. Education, 15(1), 1-7