

Ma liberté de soigner

*Pour la médecine, contre la pensée
unique*

Nicole Delépine

IV

LA MALADIE CONTAGIEUSE DES ESSAIS

« Juger des décisions est une tâche historique, en ce sens que notre expérience des décisions passées et présentes est pour nous le moyen d'évaluer nos choix futurs. »

Harry Marks¹

cette affaire touche aux structures les plus profondes de notre société en voie de psychiatrico-cratisme. Nous souhaitons vivement au contraire que la règle soit que les soins médicaux, physiques ou mentaux, – hors épidémie ou danger imminent – ne soient pas imposés, ni utilisés comme une solution judiciaire ou policière. » Ce souhait, qui devrait être une simple évidence, est au cœur de mon combat quotidien.

À l'heure où je termine cet ouvrage, je viens de recevoir un nouvel appel désespéré. Celui d'une maman. Des médecins proposent à sa fille de quinze ans une amputation pour une tumeur de la cuisse qui n'a jamais été traitée. On lui a « expliqué » que la décision d'amputation lui serait, de toute façon, imposée. Il est temps que notre démocratie revienne aux sens des mots. Si « liberté, égalité, fraternité » ne sont inscrites qu'au fronton de nos mairies, nous courons à la catastrophe...

Comment comprendre l'attitude rigide, l'absolutisme thérapeutique qui gangrènent chaque jour un peu plus notre système de soins, conduisant des cohortes de médecins et des services hospitaliers entiers à renoncer à des méthodes curatives qui ont démontré leur efficacité depuis de nombreuses années parfois, à imposer aux patients des traitements expérimentaux et, éventuellement, à traîner ceux qui les refusent devant des tribunaux ? Une partie de la réponse se trouve, à n'en pas douter, dans ces quelques lignes signées par deux personnalités incontestées du monde médical, les professeurs Bernard Debré et Philippe Even : « Pour imposer aux médecins prescripteurs une pratique plutôt qu'une autre, en se basant sur des différences de quelques pour cent entre deux traitements, il faut d'immenses essais portant sur des

1. Harry Marks, *La médecine des preuves – Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990)*, Éd. Les Empêcheurs de penser en rond, 2000.

milliers ou des dizaines de milliers de malades, suivis un mois, six mois, un an, cinq ans. Il faut beaucoup de temps et beaucoup d'argent. C'est alors qu'est apparue une dérive, une dérive marchande, car l'industrie pharmaceutique a seule les moyens financiers de mettre en œuvre ce type de recherche. La vérité thérapeutique est alors établie devant le temple, sur le carreau des marchands². » Les essais, encore les essais, toujours les essais !

Au commencement était la science, puis vint... l'argent !

L'industrie des médicaments est une industrie lourde par son poids financier. Elle représente la première capitalisation boursière de la planète. En France, en août 2005, Aventis-Synthélabo, avec plus de 10 % de la cote du CAC 40, constitue la deuxième capitalisation boursière après Total. L'industrie des médicaments est la quatrième source de création de richesse mondiale et offre la meilleure rentabilité des industries cotées avec un taux de 14 %, soit quatre fois celle des industries électroniques. Les chiffres d'affaires annuels (trois cent cinquante milliards d'euros en 2000) et les bénéfices (cinquante milliards d'euros en 2000) des laboratoires proviennent pour l'essentiel de quelques nouveaux médicaments, les *blockbusters*, donnant des bénéfices pendant les quelques années durant lesquelles le brevet les protège de la concurrence. Il est donc essentiel pour cette industrie de vendre ses molécules brevetées le plus possible, le plus tôt possible, le plus cher possible. Dès que le brevet est déposé, le laboratoire doit convaincre d'urgence les autorités sanitaires du caractère efficace et innovant de son médicament (pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché avec un prix élevé) et les médecins de l'intérêt majeur de la prescription la plus large possible. Les essais thérapeutiques

constituent l'outil essentiel d'obtention de l'autorisation de commercialisation et le meilleur moyen de convaincre les médecins de le prescrire. Nous l'avons vu (*cf.* Chapitre II), la majorité des essais thérapeutiques sur les médicaments réalisés actuellement n'ont rien à voir avec une recherche scientifique indépendante et désintéressée visant à accroître les connaissances et à améliorer la vie quotidienne des malades. Il s'agit avant tout d'un outil statistique qui s'avère particulièrement utile pour le « marketing » des « nouveaux » médicaments « imaginés » par l'industrie pharmaceutique. C'est d'ailleurs ce que rappelle le rapport 2003 de l'IGAS portant sur les essais cliniques chez l'enfant en France et précédemment cité : « Alors qu'il est convenu de déplorer, y compris au ministère de la Santé, une faible implication des industriels dans le domaine [des médicaments de l'enfant], la proportion des essais promus par l'industrie pharmaceutique est de 76 % pour les essais de médicaments pédiatriques. »

Les sommes allouées aux essais sont considérables. L'examen des bilans comptables des grands laboratoires montre que, parmi les charges de fonctionnement, le chapitre « recherche et développement » représente entre 20 % et 40 % des dépenses globales dont au minimum un quart est consacré aux essais thérapeutiques. Pour l'ensemble des pays industrialisés, c'est une manne de plus de vingt à trente-cinq milliards d'euros chaque année (5 % à 10 % du budget de l'industrie pharmaceutique mondiale) qui suscite et stimule les essais thérapeutiques, et permet de s'assurer la collaboration active de médecins influents, de sociétés savantes et d'institutions académiques ou universitaires.

Essais et sociétés savantes

La coopération des médecins peut être obtenue de multiples manières : en sponsorisant leurs recherches, en leur fournissant du matériel médical coûteux, en leur payant des personnels qui facilitent leur activité quotidienne (attachés

2. Bernard Debré et Philippe Even, *Savoirs et pouvoirs – Pour une nouvelle politique de la recherche et du médicament*, Le Cherche-Midi, 2004.

de recherche ou autres), en les aidant à rédiger leurs articles, en leur offrant des congrès lointains dans des pays agréables, en les imposant comme conférenciers dans les congrès importants, directement, en les salariant comme conseillers, en leur donnant des stock-options du laboratoire ou... en les rémunérant pour chaque malade inclus dans l'essai.

Les scandales multiples aux États-Unis ont abouti à une amélioration de la transparence. Depuis peu, on peut voir en fin d'article publié dans le *Journal of Clinical Oncology*, les traces de ces liens financiers. À titre d'exemple, je citerai un article du mois d'août 2005³ portant sur l'injection à trente-six patients d'une drogue nouvelle pour un sarcome des parties molles avancé. Les médecins coauteurs de l'article étaient au nombre de seize et, parmi eux, six ont déclaré avoir des retombées financières. Deux ont touché moins de 10 000 dollars, trois entre 10 000 et 99 999 dollars, et un, plus de 100 000 dollars ! Chaque numéro de cette revue devient très instructif à cet égard.

L'essai comme obligation professionnelle

Ce système devient incontournable par le poids de l'Académie. Qui veut avoir un avenir quelconque dans une carrière hospitalière doit en passer par là car c'est non seulement le moyen de publier et donc d'augmenter son épreuve de titres et travaux nécessaires pour les concours, mais aussi la seule façon d'avoir « bonne réputation », d'être un « bon scientifique ». Essayez de résister et vous n'aurez pas le « profil » pour être nommé professeur ou même praticien hospitalier. La sortie de cette impasse viendra peut-être des pays anglo-saxons où la polémique fait rage comme en témoignent les nombreuses publications, études et les articles sur le sujet. Ainsi, le dernier rapport de la Commission du médicament de la Chambre des communes, publié en mars 2005, estime le chiffre d'affaires annuel de l'industrie britannique du

3. N° 24, vol. 23, 2005, p. 5491.

médicament à 4,3 milliards d'euros à l'exportation, pour une dépense annuelle en médicaments du National Health Service de 10,5 milliards d'euros. Selon ce rapport, « l'industrie investit chaque année 4,7 milliards d'euros en recherche, finance 90 % des essais thérapeutiques sur les médicaments, mais développe très peu de drogues réellement innovantes ». Son budget marketing atteint 2,4 milliards d'euros. « Les médecins leaders d'opinion peuvent recevoir jusqu'à 7 000 euros pour un exposé d'une heure ! »

Liens entre médecins et industrie pharmaceutique

Des dérives comparables ont été constatées en France. Ainsi, le rapport de l'IGAS de 2003, décidément fort instructif, observait : « Dans le cas de recherches menées par des promoteurs industriels, cette motivation est stimulée par une rémunération attrayante à chaque nouvelle inclusion de malade, généralement comprise entre 150 et 3 000 euros par malade. » Les médecins et les institutions qui font l'opinion et ceux qui orientent les décisions ministérielles sont particulièrement recherchés. En 2003, Bekelman⁴ notait que les deux tiers des institutions académiques médicales et un quart des investigateurs des essais avaient des liens financiers déclarés avec l'industrie du médicament. De plus, ces liens financiers entre chercheurs, institutions et industries contribuent à fausser gravement la présentation ou les résultats des essais.

Plusieurs études américaines montrent que les entreprises manipulent l'information sur les essais de médicaments. Bekelman mais aussi Bhandari⁵ ont ainsi démontré dans leurs travaux portant sur plusieurs centaines d'essais que

4. « *Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review* », *JAMA*, 2003, n° 289, pp. 454-465.

5. « *Association between industry findings and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical trials* », *Canadian Medical Association Journal*, 2004, n° 170, pp. 170-174.

L'existence de ces liens financiers forts influençait significativement les conclusions des essais, contribuant à en exagérer les effets positifs et/ou à dissimuler les résultats médiocres ou les toxicités. Aux États-Unis, lorsque l'étude risque de desservir l'image du produit, il n'est pas rare que le « sponsor » décide d'interrompre prématurément l'essai afin d'empêcher toute conclusion⁶. Même chose en Grande-Bretagne, selon le rapport de la Chambre des communes qui note : « Les résultats négatifs peuvent être qualifiés d'erronés et les essais gênants interrompus, alors que les résultats positifs peuvent être publiés à plusieurs reprises, mais aussi en France, comme le rappelle crûment le rapport de l'IGAS : « Si le promoteur est un industriel, les résultats ne sont rendus publics que si celui-ci le veut bien. Même si les essais sont dûment terminés et leurs résultats exploitables, l'entreprise peut avoir intérêt à ne pas les faire connaître. Quand les résultats ne sont pas ceux qui sont escomptés (efficacité restreinte ou nulle, même type de complications que la molécule de référence), les promoteurs industriels qui en sont propriétaires n'ont aucune raison de souhaiter leur explicitation et leur diffusion. Cette absence de valorisation d'une expérimentation menée sur l'être humain pose problème surtout s'il s'agit d'enfants. Il peut se trouver que l'essai soit refait et quand il s'agit d'une chimiothérapie ou d'un médicament agressif, cela fait courir un risque inutile à des enfants. Le résultat négatif aurait pu donner lieu à des recommandations de surveillance ou d'interdictions explicites, ou à une limitation des indications. » Le rapport Lemaire présenté au Sénat va exactement dans le même sens⁷.

6. Armstrong, in « *Lessons learned from a clinical trial*, *Circulation* », *op. cit.*, pp. 3610-3614.

7. « Si l'on reconnaît que la finalité de la recherche est bien de produire de la connaissance, et non de traiter individuellement les patients, les résultats de tout essai, de toute étude doivent en être rendus publics. En outre, la publication de résultats négatifs est essentielle, pour éviter que ne soient répétées des études inutiles. En pratique, la volonté de publication des investigateurs a pu être contrée par des promoteurs

Effets d'annonce dans les médias

Si l'effet du médicament n'est pas assez important, on saura le présenter de manière flatteuse. Ainsi, un médicament récent qui devait révolutionner le traitement du cancer par l'attaque des vaisseaux allonge en réalité de deux mois la survie pour certains cancers du pancréas (qui passe de cinq à sept mois) et de onze mois la survie des cancers avancés du côlon, pour un coût individuel qui passe lui de 500 à... 250 000 dollars ! Du coup, pour mieux faire « avaler la pilule » et plutôt que de donner les durées de survie observées qui pourraient tempérer l'enthousiasme (et faire discuter le coût exorbitant de ce médicament), la conclusion de l'étude présentée aux médecins explique que ce médicament « allonge de 40 % la survie des malades ». Quarante pour cent, c'est énorme ! Deux mois, c'est très peu...

Partie enthousiaste au grand congrès de la Cancérologie mondiale de mai 2005 à Orlando (États-Unis), j'espérais vivement découvrir ce nouveau traitement. Quelle déception ! Et encore ici, en France, nous avons la Sécurité sociale (et nous nous ruinons collectivement en utilisant ce genre de produit), mais dans les pays de l'Est, combien de familles se sont-elles déjà endettées pour acheter ce médicament « miracle » qui devait sauver leur père, leur mari ou leur fils et qui finalement l'ont vu mourir deux mois plus tard ! Et que dire à tous ces patients qui se battent pour avoir ce nouveau médicament, délaissant au passage des drogues qui pourraient peut-être améliorer leur état pendant quelque temps ? Ce produit miracle, déjà sur le marché, a été placé « hors budget global des médicaments hospitaliers », si bien que le plus pauvre des services pourra l'obtenir. Et qui paiera pour cette désinformation du laboratoire ? Eh oui,

industriels peu désireux de diffuser des informations négatives sur un de leurs produits. », in *Rapport de M. Lemaire au ministre de la Santé* sur « la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale », novembre 2002.

« vous l'aurez ce médicament », mais dans le même temps, on vous rembourse depuis septembre 2005, plus de deux cent vingt « petits » médicaments pour « service rendu insuffisant » et pour une économie globale de 240 millions d'euros. Une misère à côté des dépenses abracadabrantes engendrées par ces molécules inabordables et si peu efficaces !

Des effets pervers de la publication des seuls résultats favorables aux essais

Si un essai ne démontre pas l'effet escompté sur l'ensemble du groupe étudié, on morcelle l'ensemble en isolant certains groupes de malades (les jeunes, les vieux, les femmes, les hommes...) pour rechercher des sous-groupes « facteurs de pronostic ». On refait un test statistique sur chacun des sous-groupes ainsi créés et il y en aura bien un dans lequel un effet positif du médicament sera statistiquement significatif. En effet, en testant avec persévérance un médicament totalement inactif, « au risque 5 % », un essai sur vingt en moyenne conclut que le médicament est efficace. Comme l'investigateur est libre de publier ou de cacher l'étude, il suffit de publier le seul essai chanceux et de dissimuler les autres pour « démontrer » l'effet escompté.

Parfois, l'essai est totalement frauduleux avec création de faux malades et de bons résultats comme cela a pu être démontré pour deux essais sur quinze randomisés sur la chimiothérapie haute dose dans le cancer du sein⁸. Cette pratique serait suffisamment répandue pour que certains chercheurs conçoivent actuellement des méthodes statistiques permettant de dépister les fraudes⁹. Quand la statis-

8. Antman K., « *Randomized trials of high dose chemotherapy in breast cancers: fraud, the press and the data* », *TACCA*, 2002, n° 113, pp. 56-66.

9. Saana Al-Marzouki, « *Are these data real? Statistical methods for detection of data fabrication in clinical trials!* », *British Medical Journal*, 2005, n° 331, pp. 267-270.

tique médicale sert à dépister les tricheries de la statistique médicale !

Ainsi, si l'essai fait apparaître une toxicité qui risque de remettre en cause la commercialisation du médicament, on la dissimulera et l'on imposera le silence aux médecins qui se seraient rendu compte de cette dangerosité. Et gare à celui qui pense que son devoir d'informer la communauté scientifique des risques d'un médicament passe avant le respect de l'intérêt financier du laboratoire ! Nancy Olivieri, une scientifique canadienne, a été poursuivie en justice par la major américaine Apotex et condamnée à plusieurs millions de dollars de dommages et intérêts parce qu'elle a voulu informer ses confrères du risque d'un nouveau médicament censé traiter les surcharges en fer. Il a fallu une importante mobilisation de ses collègues et des médias nord-américains et britanniques pour que le laboratoire abandonne les poursuites.

Informations sur les résultats négatifs

On l'a vu, dans la très grande majorité des cas, le promoteur d'un essai est le laboratoire qui commercialise le médicament testé et la communauté scientifique ne peut connaître que ce que veulent bien lui montrer les industriels. Un article qui montre que le produit n'est pas efficace ou qu'il est dangereux a très peu de chances d'être publié. Ce n'est qu'après sa commercialisation large que la toxicité éventuelle deviendra évidente. Et même une fois ce danger reconnu, il ne sera pas forcément facile pour des médecins de le faire savoir par un article publié dans une « revue de référence ». En matière médicale, 80 % de la littérature mondiale est anglo-saxonne et près de 90 % est financièrement tributaire de l'industrie pharmaceutique. Ainsi, un tiers des pages de la plus grande revue internationale de cancérologie est consacré à la publicité pour les médicaments récents, cette publicité assurant l'essentiel de son financement. Comment peut-on croire que le comité de rédaction puisse ne pas tenir compte de l'intérêt

de son principal client, et n'applique pas d'autocensure sur un article qui dénoncerait la toxicité du médicament-vedette de ce dernier ?

Le financement « intéressé » des grands congrès scientifiques

Plus un congrès est prestigieux, plus il coûte cher et plus la part des laboratoires dans son financement est élevée. Celle-ci atteint 80 % à 90 % du total pour les congrès-vedettes, ceux dont les travaux sont relayés dans la presse grand public. Or, si les laboratoires les financent, c'est parce qu'ils leur permettent de passer les messages (commerciaux) qu'ils désirent auprès des médecins sous un habillage scientifique. Comment pourrait-on refuser au professeur, rémunéré par le laboratoire X, qu'il anime une « conférence d'enseignement » sur un tout nouveau produit révolutionnaire de ce laboratoire, alors que celui-ci est un sponsor important du congrès ? Et son message sera d'autant mieux accepté que seuls les médecins salariés du laboratoire disposent des informations complètes sur les essais concernant le produit. De plus en plus de congrès importants se font la vitrine de la « vérité » des laboratoires et refusent de prendre en compte les descriptions de séries de malades « s'ils ne s'intègrent pas dans un essai thérapeutique contrôlé » car « ces études ne sont pas scientifiques ». L'omerta ainsi organisée explique que les dangers des médicaments nouveaux ne sont pas toujours évoqués par les médecins chargés des essais explorant ces molécules.

Des conséquences sanitaires dramatiques

La dissimulation habituelle des toxicités observées lors des essais thérapeutiques explique la fréquence croissante et la gravité des scandales des dernières années sur les médicaments-vedettes présentés comme révolutionnaires et peu dangereux par les essais publiés et dont les « dégâts collatéraux » ont été reconnus tardivement, après qu'ils ont rapporté

plusieurs milliards de dollars et causé plusieurs milliers d'infirmités ou de morts. Parmi les scandales les plus récents, rappelons ceux de nombreux antidépresseurs augmentant le risque de suicide ou encore de celui du Vioxx déjà cité. La concentration croissante des laboratoires pharmaceutiques et la diffusion mondiale immédiate des médicaments centrée sur les *blockbusters* entraînent une gravité croissante des conséquences humaines. Le docteur Graham, directeur associé de la Food and Drug Administration (FDA), estimait lors de son audition devant la commission d'enquête du Sénat américain qu'« un sirop sulfamide des années 40 a pu causer environ 500 morts, la Thalidomide 5 000 à 10 000 victimes, et le Vioxx 88 000 à 139 000 victimes d'attaques cardiaques suivies de plus de 25 000 morts ». Il ajoutait, en guise d'avertissement : « Si rien ne change, cette tragédie du Vioxx risque de n'être que la première d'une sombre série. »

Quand la justice s'en mêle...

En juin 2004, le procureur général de New York, Eliot Spitzer, a mis en examen le laboratoire Glaxo Smith Kline pour « dissimulation répétée et persistante d'informations ». Depuis 1998, ce géant du médicament avait masqué les résultats gênants des essais de son antidépresseur, le Paxil, un produit peu efficace et susceptible de faciliter le passage à l'acte suicidaire. Entre 1998 et 2004, ce laboratoire avait réalisé une vingtaine d'essais, mais publié le seul qui était favorable au Paxil et ne constatait pas de toxicité. Les ventes avaient aussitôt été « boostées » par la diffusion de cet article (pour un montant de 55 millions de dollars en 2002 pour les seuls États-Unis). Pour trouver les traces de ces essais cachés, les enquêteurs ont dû soupçonner leur existence et obtenir le droit de perquisitionner le siège du laboratoire !

Plus récemment, le 19 août 2005, un tribunal texan a condamné en première instance le laboratoire Merck à 253 millions de dollars de dommages et intérêts pour la mort

par accident cardiaque d'un malade qui prenait depuis longtemps du Vioxx. Ce *blockbuster*, dont la toxicité cardiaque a été dissimulée par le laboratoire, lui a rapporté un bénéfice annuel de cinq milliards de dollars entre 1999 et 2004. Les analystes financiers ont calculé que les procès à venir (2 300 procédures engagées par 4 600 groupes de patients) pourraient coûter au final entre huit et vingt-cinq milliards de dollars à Merck. Si à l'avenir le risque financier lié aux actions en justice dépassait les bénéfices escomptés de la dissimulation des toxicités, les firmes pourraient probablement jouer davantage le jeu de la transparence.

La tradition a du bon...

Ces graves dérives des essais médicamenteux doivent inciter les autorités à redonner une véritable place aux études traditionnelles, une place qu'elles n'auraient jamais dû perdre car la complémentarité est depuis toujours source de richesse et l'hégémonie source de décadence. Contrôlant plus ou moins directement la plupart des grands essais thérapeutiques, et indirectement académies, universités, sociétés savantes, revues et congrès les plus prestigieux, les grands laboratoires façonnent à leur guise l'image des progrès de la science, image tronquée et dangereuse pour tous les patients. Pour permettre une information plus équilibrée et des débats contradictoires réellement scientifiques, il est nécessaire de redonner leurs lettres de noblesse aux études fondées sur l'observation et la comparaison rétrospective qui nécessitent peu de moyens et peuvent être réalisées de manière totalement indépendante. Nous sommes nombreux à penser, comme l'écrivait, il y a quelques mois, un éditorialiste du *Lancet*¹⁰, que des études traditionnelles bien menées peuvent apporter des preuves aussi solides que les essais randomisés, avec un risque de manipulation externe bien moindre.

10. Concato J, Horwitz RI., « *Beyond randomized versus observational studies* », *Lancet*, 2004, n° 363, pp. 1660-1661.

Des essais thérapeutiques pour les plus jeunes aussi !

Les enfants ne sont pas épargnés par ce nouvel intégrisme des essais thérapeutiques. En effet, si la recherche s'est longtemps désintéressée de la pédiatrie pour l'évaluation des médicaments, la situation a complètement changé ces dernières années, comme en témoigne d'ailleurs l'existence même d'un rapport de l'IGAS portant exclusivement sur cette question. Aujourd'hui, il y a même proportionnellement beaucoup plus d'essais cliniques chez l'enfant de moins de quinze ans que chez l'adulte¹¹. Et ceux-ci ne sont pas sans poser de nombreux problèmes, comme le souligne le susnommé rapport : « La question d'une éventuelle surmortalité des enfants soumis à des essais cliniques, posée par l'association Ametist et évoquée dans le rapport du professeur Lemaire, ne peut donc avoir de réponse claire du fait des lacunes du suivi : on ne peut démentir, ni confirmer cette affirmation, et c'est évidemment fâcheux... » Si, dans notre pays, on commence tout juste à s'interroger, outre-Atlantique, la polémique enfle depuis trois ans. Dans un article consacré à cette question et daté du 26 juillet 2002, le très politiquement correct *Wall Street Journal* écrivait ainsi : « Alors que seulement 3 % à 4 % des patients atteints de cancer entrent dans des essais cliniques, environ 60 % à 70 % sont des enfants. Combien parmi ces enfants ont-ils bénéficié de ces essais, combien en ont-ils payé les conséquences ? »

Ce début du XXI^e siècle est marqué par une crise croissante liée au marketing agressif de drogues pour les enfants induisant une surconsommation potentiellement dangereuse. Le docteur Caplan, titulaire de la chaire d'éthique médicale à l'université de Pennsylvanie (États-Unis), osait, non sans humour, poser la question à ses compatriotes : « Si nous

11. 70 % chez l'enfant en France contre 5 % chez l'adulte, d'après l'audition du professeur Sommelet au Sénat en 2000.

avons quatre ou cinq fois plus de difficultés d'apprentissage ou de dépressions ou autres maladies neurologiques que les Européens, alors soit nous avons hérité d'un mauvais gène au cours de l'immigration, soit nous sommes "surmédiqués"¹². » Malgré tous les excès de nos cousins d'Amérique connus par une grande partie de la communauté scientifique, le nombre des recherches cliniques « parrainées » sur les mineurs continue d'exploser en France. En dix ans, selon le rapport IGAS¹³, le nombre des recherches cliniques chez l'enfant en France a augmenté de 7 % pour les essais de médicaments et a été multiplié par six pour les essais cognitifs, alors même que le nombre clinique des essais chez l'adulte régressait. Au total, tous essais compris, en 2002, les essais cliniques effectués sur des mineurs sont au nombre de 222 sur 2 081 essais cliniques. Ils représentent 11 % de l'ensemble des essais¹⁴.

La nécessaire prise de conscience des citoyens

Chacun d'entre nous doit participer au combat pour la transparence des essais thérapeutiques, ce qui permettra aux patients qui y participent et aux médecins qui souhaitent y inclure leurs malades de retrouver la confiance. La médecine a tout à y gagner, la démocratie aussi. On n'insistera jamais assez sur l'efficacité des populations pour faire évoluer les pratiques. La contestation populaire et médicale¹⁵ de cette « dictature des essais » en Angleterre et aux États-Unis a abouti, on l'a vu, à des condamnations, des reculades et à un début de changement d'attitude de la part de certains labora-

12. Intervention reprise et traduite sur le site www.ahrp.org.

13. « Les essais cliniques chez l'enfant », *Rapport IGAS*, 2003.

14. Pour environ 2 000 patients cancéreux par an chez l'enfant et 250 000 chez l'adulte.

15. Lire sur le sujet : « *Financial associations of authors* », *New England Journal of Medicine*, vol. 346, n° 24, pp. 1901-1910 ; « *The pharmaceutical industry to whom is it accountable* », *New England Journal of Medicine*, vol. 342, n° 25, pp. 1902-1904 ; et enfin, « *Is academic medicine for sale* », *New England Journal of Medicine*, vol. 342, n° 20, pp. 1516-1518.

toires et au sein de l'intelligentsia scientifique. Rien n'est joué, les enjeux financiers sont colossaux et le système extrêmement verrouillé. N'empêche ! L'action peut finir par payer. En France, des associations de parents, en mobilisant les citoyens et en interpellant les parlementaires, ont réussi à obtenir plusieurs réponses précises, des engagements parfois de la part du ministre de la Santé. Parmi les différentes interventions de députés en notre faveur et qui ont permis de petites avancées depuis 2001, souvent après sollicitation de l'association Ametist (cf. Annexe IV), je retiendrai celle du député-maire de Drancy (Seine-Saint-Denis) à l'Assemblée nationale, le 12 novembre 2002 : « S'agissant de recherches financées sur fonds publics, la transparence est indispensable : les résultats doivent être publiés. Par ailleurs, en cas d'échec d'un protocole, une alternative thérapeutique doit être possible : les enfants ont le droit de vivre. » Aujourd'hui, tous les dysfonctionnements sont connus. Ils ont amplement été soulignés par le rapport de l'IGAS de 2003, consultable et téléchargeable par tous sur Internet¹⁶. Aucun politique, aucun scientifique ne pourra dire « je ne savais pas ! »

Quelques propositions pour changer l'avenir

La situation intolérable des essais thérapeutiques pour la santé publique pourrait s'améliorer grandement si la loi prévoyait quelques mesures permettant aux malades comme aux instances publiques de pouvoir contrôler la véracité des essais. Sécurité sanitaire et politique responsable du médicament nécessitent la transparence, la traçabilité et le contrôle public de ces essais.

16. www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/044000002/index.shtml.

Mes sept propositions pour améliorer ce dispositif

1. Un essai ne doit plus appartenir au seul promoteur, mais au contraire être une copropriété liant le promoteur qui finance l'essai aux malades qui prennent des risques en y participant et au ministère public qui en est le premier intéressé et qui doit être certain de son objectivité avant de délivrer l'autorisation de mise sur le marché. Aucun malade ne doit être inclus dans un essai avant que ce dernier n'ait été enregistré auprès du ministère avec le protocole complet de l'expérimentation (prévoyant également les conditions éventuelles d'interruptions prématurées), une estimation de sa durée prévisible, le détail des financements et de leurs bénéficiaires et l'avis du Comité de protection des personnes soumises à la recherche.

2. L'objectif de l'essai thérapeutique doit être clairement exposé au patient, c'est-à-dire en des termes compréhensibles par tous. Le malade doit disposer sur simple demande d'une version écrite complète du protocole de l'essai précisant au minimum le but, le tirage au sort éventuel, les différents traitements utilisés et les complications connues pour chacun des produits utilisés ainsi que l'adresse des organismes publics chargés du contrôle de l'essai. Il doit disposer du même document que le médecin investigateur qui l'inclut, document comportant l'historique du protocole et les éléments successifs qui ont abouti à sa rédaction actuelle. Même si ce document peut être compliqué pour lui, il doit pouvoir en disposer pour en discuter avec son médecin traitant ou les conseillers de son choix. Pour que son consentement soit éclairé, le malade doit être informé des autres traitements possibles ainsi que de leurs résultats s'ils ont été publiés dans des revues à comité de lecture. Les participations financières qui permettent ou soutiennent l'essai doivent être clairement indiquées dans le protocole avec leurs origines, leurs montants et leurs bénéficiaires.

3. Il ne doit être fait aucune pression sur un malade pour l'inciter à entrer dans un essai ou être tiré au sort et en particulier en lui disant qu'il ne pourra pas obtenir le médicament nouveau s'il refuse la randomisation. Le médecin qui propose à un malade d'entrer dans un essai doit lui rappeler qu'il est libre d'accepter ou de refuser sa participation à l'essai. S'il refuse le tirage au sort, il doit pouvoir choisir le bras de traitement.

4. L'information des malades et du ministère doit se poursuivre durant toute la durée de l'essai et jusqu'à publication des résultats définitifs. Des résultats intermédiaires comportant au minimum le nombre de malades inclus, le taux de survie en première rémission, le taux de survie globale et les toxicités constatées ou soupçonnées doivent être transmis à l'autorité publique au minimum tous les ans. Lorsqu'un essai est interrompu, les raisons qui ont imposé cet arrêt doivent être énoncées et ses résultats évalués et communiqués au ministère et aux malades qui y ont participé.

5. Les résultats de tous les essais thérapeutiques réalisés en France doivent être communiqués au ministère et faire l'objet d'un envoi à une revue référencée pour publication. La publication éventuelle par cette revue ne doit pas s'opposer à leur diffusion par tout autre moyen. En cas de non-publication dans une revue référencée (refus), le projet d'article sera mis en ligne sur un site informatique du ministère prévu à cet effet afin que toute la communauté scientifique et les malades puissent en prendre connaissance.

6. Une fois les résultats publiés, la pertinence et l'efficacité de l'essai doivent être évaluées publiquement par un organisme indépendant du promoteur afin de vérifier que les objectifs initiaux ont été atteints et qu'ils n'ont pas été obtenus à un coût humain exorbitant.

7. Les experts de l'Agence du médicament doivent être indépendants et en aucun cas ne pratiquer eux-mêmes des

essais et ne percevoir une quelconque rémunération d'un laboratoire.

Ces dispositions de transparence n'alourdiraient pas sensiblement la réalisation des essais thérapeutiques. La plupart figurent dans la déclaration d'Helsinki, les lois nationales ou les codes de bonne conduite (sans être pour autant respectées). Certaines ont déjà été adoptées par d'autres pays (États-Unis, Grande-Bretagne, Canada...). La vérification par les agences gouvernementales de leur application scrupuleuse permettrait à celles-ci de prévenir de nouveaux scandales type Vioxx et d'affirmer leur indépendance et leur crédibilité. Ces règles permettraient aux patients volontaires de participer aux essais sans crainte et aux autorités de disposer de données sûres, sans aucune possibilité d'omission de résultats gênants pour le promoteur. La communauté médicale disposerait plus rapidement de résultats plus fiables. Les essais thérapeutiques en sortiraient grandis.

En guise de conclusion

Les autorités françaises ont manifestement commencé à prendre conscience de ces impératifs de transparence. Il est maintenant possible de trouver sur le site Internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé¹⁷ (AFSSAPS), une liste d'essais thérapeutiques en cours ou récemment fermés. Pour que cette information soit véritablement utile, il faudrait encore qu'il y figure tous les détails de ces essais, notamment les liens avec l'industrie pharmaceutique et la totalité des budgets qui leur sont consacrés. La traçabilité d'un essai doit être identique à celle de la viande de bœuf que nous achetons ou à celle du sang utilisé pour les transfusions. Nous ne pouvons plus accepter de nouveaux scandales sanitaires pour cause de défaillance

17. www.afssaps.sante.fr.

et/ou indigence d'un système de veille, qui n'a toujours pas observé en France de toxicité du Vioxx¹⁸.

En revenant sur la problématique des essais thérapeutiques, j'ai souhaité apporter quelques éclaircissements supplémentaires sur la nature profonde des questions posées par l'existence de notre « petite » unité d'oncologie pédiatrique depuis vingt ans. La mise en cause systématique de notre service n'a rien d'un conflit personnel entre médecins ou d'un affrontement entre le « Bien » et le « Mal ». Le débat porte principalement sur la place respective en médecine de la pratique des soins personnalisés d'une part, et les essais cliniques d'autre part. Les objectifs souvent contradictoires de la recherche clinique, dominés par les difficultés éthiques, devraient être au centre de la réflexion que nous devons mener tous ensemble dans la sérénité. Ce n'est pas encore le cas.

18. Des malades français se sont joints aux plaintes américaines.

V

OBSTINATION RAISONNABLE OU ACHARNEMENT THÉRAPEUTIQUE ?

« Est-ce parce que des patients réclament la mort là où ils sont mal soignés et mal accompagnés, qu'il faut voter une loi qui permettrait à des médecins incompetents de leur donner la mort ? »

Marie de Hennezel¹

« Et le miracle a eu lieu. Emmanuel c'est le contre-exemple de tout ce que la cancérologie croit savoir. Il était condamné – je peux le dire, maintenant qu'il s'en est sorti – et il a vaincu le pronostic. Mais il est en même temps l'exemple de tout ce qu'il faut savoir en cancérologie : ne jamais baisser les bras. » Quel plaisir, quel réconfort de lire ces lignes dans le livre² de Thierry Philip, l'un des professeurs de cancérologie pédiatrique les plus réputés de notre pays. Oui, reconnaissons-le humblement, nous, médecins, nous nous trompons et particulièrement en termes de pronostic ! Et c'est normal car dans le meilleur des cas nous disposons seulement des éléments rationnels de la maladie du

1. *Propositions pour une vie digne jusqu'au bout*, Seuil, 2004.

2. *Vaincre son cancer*, op. cit., pp. 170-171.

patient, des éléments encore « grossiers » même au temps du PET-Scan³. Ce n'est pas pour rien que la biologie moléculaire en fait rêver certains : nous aimerions tellement connaître le fond des corps, nous qui désirons tellement pouvoir lire dans le fond des âmes ! Tiens, imaginons que cela soit possible, que découvririons-nous ? Au mieux une photographie, un instantané, mais certainement pas toutes ces ressources insoupçonnées qui font de chaque humain un être différent de son prochain, un homme capable de faire mentir toutes les probabilités qui sortiraient d'un ordinateur où l'on aurait stocké toutes les données imaginables sur lui. Il faut être une jeune pédiatre canadienne⁴ un peu naïve pour rêver d'une puce de la taille d'une carte de crédit qui vous permettrait de promener dans votre portefeuille le « plan de vos différences et susceptibilités génétiques » et ainsi de directement pouvoir « individualiser » vos traitements chez votre généraliste. Pourquoi pas si ça l'amuse, mais cela n'empêchera pas tel ou tel patient de surprendre son médecin par une réaction non prévue sur sa carte à puce !

Ainsi, cette certaine ignorance, cette impossibilité de pouvoir tout prévoir, et ce, malgré les progrès scientifiques spectaculaires des cinquante dernières années, légitime, à mon sens, la décision de certaines familles d'avoir d'autres avis, de pouvoir être suivies par des équipes qui managent un peu différemment les traitements. Quel crime de lèse-majesté commet-on lorsqu'on propose un changement de dose de telle ou telle drogue, aménagement déjà utilisé par d'autres, il y a plus de vingt-cinq ans ? Ce sont des « petites choses » comme cela que j'essaie d'expliquer aux patients, mais aussi aux collègues médecins que je rencontre dans les avions et

3. Le PET-scan est un appareil permettant, entre autres, de détecter la présence de très petites tumeurs cancéreuses.

4. Cf. J. Hall, « La médecine individualisée, l'influence sur les soins de santé de la révolution génétique au XXI^e siècle », sur www.cfpc.ca.

qui m'interrogent sur nos « méthodes ». Mais il n'y a aucun secret diabolique ! En définitive, c'est notre situation historique inspirée en particulier par le professeur Georges Mathé, inventeur de la greffe de moelle, qui nous a permis de nous maintenir comme une équipe indépendante de cancérologie pédiatrique. Et l'indépendance est-elle un crime dans un pays où les élites succombent avec délices aux joies de l'ultra-libéralisme et autre libre entreprise ? Comme c'est étrange d'être condamné à tous vents parce que l'on résiste à la constitution d'un monopole évoquant assez peu la médecine du XXI^e siècle.

Avant de prolonger cette réflexion sur l'acharnement, quelques histoires traitant du syndrome de Lazare pour approcher de plus près cette question et... vous redonner un peu d'espoir, à vous lecteurs ! Pour ceux qui l'ignorent, ce syndrome a été décrit pour des malades considérés comme perdus et qui guérissent... comme le personnage de l'Évangile ressuscité par Jésus. Ces malades sont « enterrés », c'est-à-dire rayés du monde des vivants, soit en raison de la gravité réelle de leur état, soit parce que le cancer est, la plupart du temps, considéré comme inévitablement mortel. La réapparition inattendue de ce malade suscite parmi ses proches des réactions parfois négatives qui l'atteignent aussi. Fort heureusement, ce syndrome n'existe pas seulement en cancérologie, et je ne résiste pas au plaisir de vous faire partager un récit paru début 2005 dans le *Lancet* et commenté dans le *Journal International de Médecine* du 28 février 2005. Sous le titre « Un Lazare moderne », on peut notamment lire : « Jamais, on ne nous propose les histoires exemplaires de praticiens anonymes qui, sans inventer de nouvelles thérapeutiques, sont parvenus grâce à leur technicité et leur opiniâtreté à sauver contre vents et marées un patient irrémédiablement condamné. C'est à ce petit exercice jubilatoire que nous vous convions aujourd'hui. La scène se passe dans le service de chirurgie vasculaire d'un

hôpital public de Cambridge. Un patient de soixante-deux ans en bon état général se présente en consultation avec une masse abdominale pulsatile. Le praticien fait facilement le diagnostic d'anévrisme de l'aorte abdominale. Le patient se promène dans les couloirs et s'effondre inconscient, passe en réanimation. Après vingt minutes de réanimation inefficace, l'équipe envisage d'arrêter la réanimation quand l'équipe de vasculaire arrive. Il est dix-huit heures trente, le malade n'a aucun pouls spontané, les pupilles ne réagissent pas et l'électrocardiogramme n'enregistre que quelques rares battements. Contre toute attente, le décès n'est pas constaté et le chirurgien pratique une laparotomie, bien sûr sans anesthésie. Grâce à la persévérance de ces médecins, ce malade a pu passer au travers de deux situations cliniques normalement irréversibles, la rupture intrapéritonéale d'un anévrisme de l'aorte dont le taux de mortalité est de 97 % et une dissociation électromécanique de quarante minutes dont la mortalité, quoique mal évaluée, doit être peu différente de 100 % [...]. »

Une très belle histoire vraiment ! Et c'est aussi pour des histoires comme celle-ci que nous avons choisi de faire médecine et que nous suscitons encore quelques vocations familiales et parmi nos anciens patients. Ces médecins anglais n'ont sûrement pas appliqué à la lettre les « recommandations », qui d'ailleurs ne sont que des... « recommandations » justement ! Nous ne sommes pas (encore !) de simples procédures informatisées, heureusement. Mais alors pourquoi, dans notre si beau pays, lorsqu'un patient vient nous consulter y compris en « première rechute » (c'est-à-dire après l'échec d'une première chimiothérapie), est-ce un crime ou plus exactement de « l'acharnement thérapeutique » que de lui proposer une autre approche, d'autres traitements ? N'est-ce pas au malade lui-même de savoir et de dire s'il est « au bout du rouleau », s'il renonce à se battre ? Les médecins sont-ils des demi-dieux qui doivent décider seuls si l'heure a sonné ou pas ? Quelle suffisance, quelle indécence et quelle illusion, que de se considérer

comme seul détenteur de ce pouvoir de vie ou plutôt de mort sur l'existence d'autrui. Qui pourra jamais dire avec certitude que « c'est la fin » à part les malades eux-mêmes qui le pressentent souvent et ont ainsi la force de revoir une dernière fois une personne aimée afin de s'éteindre « apaisé ». Nous, les « scientifiques », nous n'appréhendons que des éléments dits objectifs et disponibles à un instant « t ». Que seront-ils dans dix ans ou dans un siècle ? Toujours approximatifs sûrement ! Alors, si un patient nous réclame de l'aide, si « objectivement » certains traitements n'ont pas été essayés et qu'il est possible de les lui prescrire, pourquoi opposer ce refus, ce veto dont les justifications changent en fonction des années, de l'histoire des pathologies ou de celle des traitements ou encore, des économies que l'on fait sur le dos de la santé (sans l'annoncer aussi clairement d'ailleurs...).

Des histoires de Lazare, chacun vous le dira, y compris chez les médecins qui s'opposent à notre équipe, nous en vivons tous et... heureusement ! À nous d'en favoriser le plus possible, c'est notre métier !

Lazare frappe à ma porte !

J'ai vécu une histoire qui m'incite à ne jamais baisser les bras, tant qu'il reste un souffle de vie. Rien n'est écrit, rien n'est inéluctable et, au final, la vie nous échappe seulement quand la vigilance baisse ou que l'heure est venue. Cette histoire concerne un de mes proches, encore jeune mais victime d'attaques cardiaques. Il avait de lourds antécédents familiaux, aggravés par son gros tabagisme. La première alerte eut lieu dans les années 80. Il subit un premier pontage, avec succès. Sept ans plus tard, nouvelles douleurs cardiaques, rechute et nouveau pontage. Après plusieurs heures passées au bloc opératoire, le chef de service vient nous expliquer que notre ami a « un cœur en papier de soie ». Selon lui, « on ne peut plus rien faire, c'est fini, son cœur ne veut pas redémarrer, il faut accepter l'évidence ». Eh bien, nous avons

refusé cette « évidence », et nous nous sommes fâchés. Pourquoi ? Par amitié bien sûr, mais aussi parce que nous connaissions le parcours de cet ami, nous savions qu'il avait de gros ennuis professionnels et nous avions la sensation que ses soucis étaient en train de le tuer. Et cette idée nous révoltait, elle n'était pas « acceptable ». Le médecin, ému par notre récit, passa un coup de téléphone au bloc où travaillait encore son adjoint. « Essaie encore, lui dit-il, on doit pouvoir tenir deux heures en contre-pulsion... » Derrière son charabia, nous comprîmes que dans la salle d'opération, finalement, on se battait contre l'évidence. Et le « miracle » se produisit ! L'obstination raisonnable (ou peut-être déraisonnable ?) avait payé ! Le cœur redémarra. Les complications se succédèrent, mais l'équipe était lancée et elle était déterminée à ne pas céder : hémorragie, nouvel arrêt cardiaque, massage à cœur ouvert, réanimation, embolie gazeuse, hémiplégie... Chaque jour, nous gagnions un jour, une heure sur l'inéluctable. Le chef de service était devenu notre complice, il ne voulait pas arrêter et, quelques semaines plus tard, notre ami sortait enfin de réanimation. Il lui faudra plus de neuf mois pour s'offrir une balade, d'abord en fauteuil roulant, puis avec des cannes, avant de pouvoir marcher librement. Lorsqu'il poussa la porte de son entreprise, ses collègues le prirent pour un fantôme parce qu'il était très amaigri mais surtout, parce qu'on leur avait tellement annoncé sa mort. Il put reprendre la vie qu'il aimait, travailler, écrire, voyager, même si le temps passé à lutter pour survivre l'avait profondément marqué. On ne devient pas Lazare impunément... Il arrêta même de fumer, un certain temps... Est-ce un cancer qui finit par l'emporter ou un manque de vigilance de notre part ? Après l'ultime intervention, on découvrit, trop tard, que son défibrillateur était en panne depuis quelque temps. Preuve qu'il ne faut jamais baisser la garde, que les médecins spécialistes ne peuvent pas tout voir. Cet ami nous a quittés treize ans jour pour jour après le premier verdict fatal et pourtant, je suis sûre que notre épuisement psychologique,

à commencer par le sien et le mien, est sûrement la cause de ce départ prématuré. Nous aurions dû être plus attentifs, réagir à toutes ces petites sonnettes d'alarme qui n'ont pas manqué avant son décès et que je ne cesse de ressasser aujourd'hui. La vie est fragile, elle ne pardonne aucun moment d'insouciance ou de trop grande confiance. Toujours veiller, sans relâche, comme me le répètent les parents qui ne veulent pas lâcher d'un pouce leur petit. Et ce n'est pas par défiance vis-à-vis de notre équipe mais la simple perception, si vraie, que nous ne sommes jamais assez nombreux, assez vigilants pour veiller sur un grand malade, et que, de toute façon, cet enfant a besoin de cette surveillance bienveillante constante pour lutter lui aussi. Voilà pourquoi je ne cesse de dire que les premiers à sauver leurs enfants et les malades en général, ce sont les parents, les familles, ceux qui les aiment. Cet amour, drogue tellement « individualisée » sous des millions de formes, n'en est que plus efficace !

Cette histoire personnelle m'a beaucoup appris sur les hôpitaux, sur les équipes médicales et paramédicales. On voit d'autres « réalités » lorsque l'on se trouve de l'autre côté du miroir, auprès de patients proches. On ressent à quel point l'intime conviction que le malade peut s'en sortir et que ses proches veulent se battre influe sur le moral et les forces des troupes hospitalières. Et sur leur détermination à continuer le combat. Mais tout cela est normal, non ? Les médecins sont des humains et ils ont besoin de se sentir entourés, soutenus pour avancer.

Obstination raisonnable ou déraisonnable ?

À partir de quel moment peut-on utiliser le terme « raisonnable » ? Parce que l'on a « gagné » ? Mais le sait-on avant d'avoir tenté ? Et est-ce déraisonnable si les efforts aboutissent malgré tout au décès du patient ? Comment peut-on ranger ainsi la vie des gens dans des tiroirs à cause de références appliquées comme des pantins, des marionnettes ou

des machines ? C'est notre responsabilité de médecin de savoir saisir, au-delà des éléments objectifs dits scientifiques, autre chose, d'être capable d'utiliser notre « intuition » pour sentir si tel ou tel patient a encore des ressources. Pour moi, cette « intuition » est une forme d'intelligence synthétisant ces milliers d'informations glanées tout au cours de notre vie, voire celles qui nous sont transmises via notre potentiel héréditaire. Oui, je prêche pour l'humilité afin d'éviter le couperet, la condamnation brutale et définitive d'un patient. Avoir un avis est une chose respectable, mais l'imposer comme une loi intangible, obligatoire, comme vérité absolue, c'est, à mon sens, de l'intégrisme médical.

Éric, une victime des économies de santé ?

Éric a cinq ans et demi lorsqu'il arrive à ma consultation avec ses parents. Il est beau, curieux de tout. Ses parents m'expliquent que sa maladie remonte à trois ans. Une vilaine tumeur abdominale qui s'est révélée à la suite d'un changement de comportement, d'une grande fatigue, d'un repli sur soi et du refus de manger. Après plusieurs consultations, le diagnostic d'un cancer abdominal est tombé. Après une succession de chimiothérapies et une intervention, l'espoir renaît, la rémission est acquise, le cauchemar est derrière eux.

Mais, en janvier 2005, une légère toux entraîne de nouveaux examens cliniques qui, après un premier diagnostic de bronchite puis de gastro-entérite, révèlent une récurrence. Quelle ne fut pas ma surprise au cours de l'entretien avec ses parents de les entendre m'expliquer que les médecins qui soignaient alors Éric leur avaient dit en substance : « Comme c'est une récurrence et que votre fils a déjà reçu ce qui existe de plus efficace pour sa maladie, il n'y a plus rien à faire et vous devez vous attendre au décès de votre enfant dans trois à neuf mois. » Ces « thérapeutes » avaient même poussé leur (in)conscience professionnelle à expliquer au petit qu'il n'y avait plus rien pour guérir son vilain bobo !

Effectivement, Éric m'expliqua en comptant sur ses doigts que l'on avait utilisé huit doigts de traitement. Puis il me montra le petit doigt en me disant : « Il reste celui-là ! » Comment a-t-on pu « casser » ce petit de cinq ans et ses parents au nom de la transparence ? Je suis abasourdie ! Comment un médecin, suivi par son staff, a-t-il pu prendre la décision inhumaine et aberrante d'interrompre tout traitement après une première récurrence ? Comment ?

Évidemment, j'ai accepté de tenter quelque chose pour ce petit être sensible et si mignon sans rien promettre de miraculeux aux parents, comme toujours. Non, il ne s'agit pas d'acharnement mais simplement de prescrire à cet enfant des drogues connues pour leur efficacité dans ce type de cancer et ainsi essayer de gagner quelques mois, quelques années même contre ce foutu crabe ! D'ailleurs, je suis convaincue que l'équipe qui a pris la décision d'interrompre ses soins ne l'aurait pas fait, il y a quelques années. Leur choix est assujéti à des considérations économiques et/ou politiques : inutile ou presque de traiter les métastatiques et les rechutes, ce n'est pas... rentable ! Ce « choix » de société imposé en catimini aux citoyens, je le refuse absolument et, oui, là encore, je fais de la résistance ! Et récuse les amalgames entre le cas de mes petits malades comme Éric pour qui nous nous engageons dans une lutte pour la vie et celui si médiatisé du jeune Himbert, tétraplégique, réclamant le droit de mourir et refusant cet acharnement à le laisser « vivre » comme un légume.

Quelques mois ont passé, Éric va bien, sa rechute a été temporairement contrôlée. Il a pu profiter de vacances au soleil, rencontrer des stars en Corse grâce à des associations attentives et entrer en cours préparatoire en septembre. Le traitement se poursuit. Personne ne sait ce que nous réserve l'avenir. Éric vit et nous ferons tout pour que cela dure, dans les meilleures conditions possibles.

Vous avez dit acharnement thérapeutique ?

Pour bien saisir ce qui nous distingue encore de certains de nos contradicteurs dans notre pratique, entraînant d'un côté, la mise à l'index de notre équipe et de l'autre, la justification de pratiques d'abandons précoces de plus en plus généralisées qui relèvent plus de l'« économique » que de l'« éthique », revenons à cette notion d'acharnement thérapeutique.

Comme souvent tout a déjà été dit et bien dit, malheureusement pas ou peu entendu, je me limiterai à citer une nouvelle fois le grand cancérologue, Lucien Israël. J'ai eu la chance de bénéficier de son enseignement direct lors de staffs de son service d'Avicenne auxquels j'assistai pendant quelques années en fonction de mes disponibilités. C'est ce contact qui m'inspira l'idée d'ancrer notre unité à Avicenne, mais malheureusement cet homme exemplaire était déjà à la retraite quand nous arrivâmes sur les lieux.

Le professeur Israël a écrit de nombreux ouvrages, et notamment *La vie jusqu'au bout – Euthanasie et autres dérives* (Plon, 1993) dans lequel il écrit : « Nous avons pris l'habitude de nous battre sous la pression des malades, et de tout essayer. C'est ce que le professeur Jacob Lortat a nommé obstination thérapeutique par opposition à acharnement thérapeutique, et la différence est immense. Il y a des patients par milliers qui doivent la vie et même la guérison à l'obstination de quelques médecins et chirurgiens. [...] Il est rare de nos jours qu'il n'y ait pas quelque chose à tenter, une procédure inédite, une reprise en association de médicaments qui séparément avaient échoué, l'addition d'une molécule qui potentialise un médicament autrement peu actif... [...] Le pire qu'on puisse infliger à un patient malade lorsqu'il est conscient, c'est l'abandon thérapeutique. »

C'est exactement la philosophie qui dicte notre conduite quotidienne, philosophie apprise au cours des années auprès

de grands maîtres comme les professeurs Israël, Mathé et Desbois.

En fin de compte, quelle est la demande réelle du patient ? Ce n'est pas exclusivement de guérir, dit le professeur Israël : « quelque chose en lui sait quand ce n'est pas possible. Elle est d'obtenir une vraie chance. Elle est d'être sûr que rien n'aura été négligé, que tout aura été tenté de ce qui est humainement possible. Elle est de rencontrer une équipe qui reconnaît par ses actes que la vie qu'il lui confie a une valeur sacrée. » Cette phrase correspond au mot près à notre éthique quotidienne. C'est notre but. Y arrivons-nous ? Plus ou moins et je ne sais pas si, comme le disait un grand philosophe : « L'important est d'aller vers, et non d'être arrivé. » En tout cas, notre équipe essaie, heure après heure, d'aller en ce sens. C'est notre seule fierté.

Contrairement à ce que trop de médecins laissent penser, l'acharnement thérapeutique véritable est le prolongement de la survie d'une personne malade par des moyens techniques extraordinaires et/ou en tout cas disproportionnés par rapport aux bénéfices attendus. Une tentative de chimiothérapie supplémentaire, éventuellement en externe dans les situations difficiles pour préserver au maximum la qualité de vie, a-t-elle quelque chose à voir avec des techniques « extraordinaires » ? Beaucoup comme nous ne veulent pas confondre les soins disproportionnés extraordinaires avec la légitime obstination thérapeutique, c'est-à-dire les soins acharnés pour guérir ou soulager le malade tant qu'il y a des chances raisonnables d'aboutir. Sans cette obstination-là, tous les progrès de la médecine et de la chirurgie n'auraient pu avoir lieu.

Quel point commun entre le traitement d'une première rechute d'un cancer chez un enfant et la réelle fin de vie ? Si nous pouvons tous nous accorder pour dire qu'il faut cesser tout traitement à visée curative chez un patient « en réelle » fin de vie, pouvons-nous accepter que cette notion de « fin de vie » devienne une certitude intellectuelle, uniquement

fondée sur les mauvais résultats d'examens complémentaires pratiqués sur un patient jusqu'ici en excellent état général et qui passe du jour au lendemain du statut de potentiellement curable à celui d'inévitablement incurable ?

William et la vanité médicale

C'est pourtant d'une telle « certitude » dont a été victime William, adolescent de quatorze ans que j'ai rencontré après une première rechute d'un cancer osseux, un sarcome d'Ewing (cf. Annexe V) en traitement depuis neuf mois dans un CHU de province, établissement intégrant ses patients dans l'essai thérapeutique européen correspondant à cette maladie. William suivit son traitement normalement, fut opéré en septembre 2004 puis placé dans un centre de rééducation en raison de l'absence de consolidation de son os malade après la pose du greffon osseux. Souffrant d'une fièvre traînante non améliorée par les antibiotiques, son cancérologue référent décide de lui faire pratiquer une série d'examens. William poursuit ses activités, en particulier sa scolarité et sa rééducation. Avec courage et... une immense envie de vivre. Le résultat des examens sophistiqués étant négatif (on ne retrouve aucune cause à sa petite fièvre), le médecin fait pratiquer des prélèvements de sa moelle osseuse dans lesquels il trouve des cellules de sa maladie. On assène alors aux parents le diagnostic de rechute, déjà dramatique, agrémenté à la sauce « soins palliatifs et fin de vie ». La famille ne comprend pas : « William va bien, il est en forme », le seul problème véritable pour eux, c'est « sa jambe non consolidée, mais cela va s'arranger, regardez, il commence à remarcher un peu ! » Eh bien, « non ! » leur répète le médecin, si sûr de sa vérité. « On ne peut rien faire, William a reçu le traitement le plus fort ! » Et il martèle son message désespérant même si ce traitement n'est qu'un essai thérapeutique dont, par définition, on ne connaîtra la pertinence, « l'efficacité » par rapport aux traitements classiques

que dans quelques années. Et comme «on ne peut plus rien faire», William va bientôt mourir, mais «si vous voulez, on lui donnera des comprimés de chimiothérapie par la bouche... à titre purement psychologique et on l'aidera quand il souffrira» !

Désespoir, révolte, incompréhension ! Pourtant, il était gentil ce médecin, il avait l'air de bien s'occuper de William, apparemment il l'aimait bien ! Qu'est-ce qui lui arrive ? Pour obtenir une esquisse de réponse, les parents tentent de rencontrer le chef de service, mais il est difficile à joindre, peu loquace et puis, il confirme la peine de mort. Comme l'assistant social, l'interne, le psychologue, chacun avec leurs mots, leur dose de compassion... Encore sous le choc de ces paroles effarantes, les parents de William m'expliqueront que, pour eux, «la fin de vie, cela veut dire que le malade est au fond de son lit, perclus de douleurs plus ou moins soulagées par la morphine, avec des "boules" qui poussent partout, qu'il respire mal, que son cœur s'emballé... ». Bref, pour eux, la « fin de vie » n'a rien à voir avec leur fils qui rit aux éclats avec ses amis, qui ne se plaint de rien et qui multiplie ses efforts pour remarcher avec son kiné ! J'avoue que moi aussi, j'avais compris cette terrible expression, comme eux, comme un état de fait et non un pronostic statistique. Mais peut-être que j'ai manqué quelque chose ! Ah, non, je sais, ce sont seulement des parents, pauvres petits parents de rien du tout face au Grand Pouvoir médical qui ne peut se tromper car il prend ses décisions en groupe, pardon en staff. Staff, mot bien commode, et à la mode, derrière lequel on se dissimule pour mieux affirmer l'impossibilité de commettre une erreur de jugement, d'appréciation, de pronostic. Mais la solidarité du staff, son unanimité, tient plus de la façade, voire de la soumission au chef, que de la décision prise collectivement. Quel intervenant oserait prononcer un avis différent du « grand patron » qui décide ? Sauf à renoncer à sa promotion ou envisager un changement radical dans sa

vie professionnelle, franchement, je connais très peu d'assistants susceptibles de contredire leur hiérarque. Oui, très peu...

Le plus dur pour ce jeune garçon sera de reprendre espoir, de revivre, de sortir du cauchemar dans lequel l'a plongé son médecin référent avec lequel il entretenait une relation affective de très bonne qualité. Nous lui avons seulement proposé une reprise en charge thérapeutique « banale ». Voilà « nos méthodes » ! Tenter de donner les meilleurs soins aux patients en fonction de l'état actuel de la science, avec l'adhésion des parents et des enfants au projet thérapeutique élaboré et sans leur promettre de miracle. L'application la plus loyale possible du serment d'Hippocrate, me semble-t-il !

Quelles fautes contre l'esprit et contre la médecine, commettons-nous en reprenant une énième fois la littérature médicale ? N'est-ce pas le but des nombreux congrès internationaux auxquels nous participons de nous renseigner sur tous les traitements tentés de par le monde dans les pathologies que nous traitons ?

Notre métier de médecin se limite-t-il simplement à faire une confiance aveugle aux chercheurs qui nous préconisent d'utiliser tel protocole dans telle situation et d'arrêter tout traitement à visée curative si cela échoue ? Si c'est le cas, rien ne justifie nos quinze années d'études et notre salaire de cadre !

Contrairement à ce que racontent certains médecins aux patients, voire à certains journalistes qui le rapportent au nom de l'« objectivité », nous ne promettons rien d'extravagant aux familles. Nous tentons seulement de trouver ce qui pourrait offrir le plus de chances aux patients d'obtenir une nouvelle rémission. Et nous pouvons nous tromper. Mais plutôt que des sarcasmes et de la diffamation, nous préférons rencontrer des collègues prêts à en discuter avec nous. Paradoxalement, grâce à la magie du Web et aux capacités de l'ADSL, il nous est aujourd'hui facile d'échanger avec des confrères basés outre-Atlantique. Nous pouvons ainsi

envoyer par le Net très vite des images radiologiques de toute nature ainsi que les photos de la pièce histologique d'un patient (le prélèvement fait lors de la biopsie ou/et de l'intervention chirurgicale) et découvrir quelques heures plus tard, dans notre boîte mail, la réponse de nos correspondants étrangers dont il faut souligner ici l'extraordinaire disponibilité et célérité. Y compris de la part de collègues que nous ne connaissons pas, mais dont nous avons trouvé l'adresse e-mail à la fin d'un article traitant du problème de l'un de nos patients difficiles et publié sur la Toile. Nous cherchons des solutions, partout, pour nos petits patients, nous nous obstinons, toujours, parce que la rémission n'est pas un vain mot et que la vie est sacrée.

La vérité dite aux petits !

Florine, une fillette de six ans, d'une vitalité extraordinaire il y a encore quelques semaines, n'a plus le goût à rien, déprime depuis qu'elle « sait », depuis que des messieurs en blouse blanche lui ont expliqué qu'ils ne lui donneraient plus de médicaments parce qu'elle est trop malade. C'est par un e-mail désespéré de son papa que j'ai été amenée à suivre cette enfant. Encore cette satanée décision commune d'arrêter tôt les traitements et d'en avertir brutalement le petit. Exactement au moment de « l'affaire » William. Quelle épidémie de folie s'est abattue sur le royaume de France pour que de jeunes enfants soient ainsi livrés à l'angoisse de leur mort rapide alors qu'ils sont en pleine forme apparente ? On devrait donc dire la « vérité » aux jeunes enfants. Mais quelle vérité ? Celle qui n'évoque que notre faiblesse de « soignant », celle qui dissimule les coupes budgétaires qui obligent à sacrifier des mineurs « trop malades » ? Le code de déontologie nous recommandait, il y a peu, de taire le pronostic aux patients que nous jugions fragiles. Un enfant de six ans ne l'est-il pas ? N'est-ce pas à ses parents de juger de l'opportunité de ce qu'il faut lui dire ou ne pas lui dire ?

Alors Florine ? Sa tumeur du rein, il y a quatre ans, son entrée dans un protocole thérapeutique international, des métastases et donc une première rechute un an plus tard, pas d'abandon car ce cas de figure correspond à un autre essai thérapeutique, de la chimiothérapie à fortes doses, mais couverte par une greffe de cellules souches recueillies préalablement, rémission, espoir, et bonheur de la vie normale retrouvée en dépit de l'épée de Damoclès qui hante si longtemps les parents, et puis... rechute, chirurgie de la nouvelle métastase et, cette fois, abandon, soins palliatifs avec codéine en attendant la morphine qu'on donnera plus tard. Cette énumération, froide, clinique gomme le temps mais, je l'espère, pas la violence, ni les chocs émotionnels et physiques supportés par cette enfant et ses proches. C'est vrai, la chance de remettre Florine en rémission prolongée est infiniment faible, mais pas nulle. Et c'est ce que nous avons expliqué à ses parents dès notre premier échange téléphonique. Et ce que nous leur répéterons à chaque consultation.

Dans un premier temps, une simple prescription de morphiniques bien adaptés permettra à Florine de remarquer et une chimiothérapie orale en ambulatoire, à la maison, permettra de normaliser son marqueur sanguin (LDH) en quelques jours. Bien sûr, sur le fond, ce sera plus compliqué à traiter, la greffe de cellules souches avec chimiothérapie hautes doses ayant fatigué la moelle, la reprise d'une chimiothérapie conventionnelle sera plus difficile. Mais pour l'instant, l'enfant est soulagée. N'est-ce pas aussi cela les soins palliatifs ? Soulager et si, en même temps, ces soins étaient curatifs ? Des « soins continus » comme disent certains... Ce n'est pas LA solution, encore moins une pensée unique que je voudrais voir appliquer partout. Chaque patient est particulier, complexe et personne ne détient le secret absolu susceptible de réduire ces individus en souffrance à une méthode, une approche imparable, exclusive, définitive. Alors, de grâce, évitons les grandes détresses de ces familles qui ne peuvent accepter l'inéluctable, ils ne sont

pas fous, mais ils ne veulent pas tolérer l'abandon de leur enfant au nom de cette probable, et seulement probable, impasse thérapeutique. Florine est vivante aujourd'hui, elle continue à s'émerveiller chaque jour, elle a remisé quelque part au fond d'elle-même cet autre monde sans vie que des docteurs lui promettaient. À mes yeux, c'est déjà beaucoup...

Quelle information pour les tout-petits ?

Réfléchissons ensemble à ce qu'écrit une grande spécialiste du sujet, la psychologue Marie de Hennezel dans les propositions faites au gouvernement, *Pour une vie digne jusqu'au bout*, (Seuil, 2004) : « Aujourd'hui on peut craindre également les effets d'une loi qui impose aux médecins de délivrer une information à des patients qui ne veulent pas savoir. Ce droit de ne pas savoir doit être respecté. Car, s'il ne l'est pas, l'annonce d'un pronostic défavorable peut être d'une violence inouïe. La position de la médecine palliative n'est pas de "dire la vérité", mais de laisser la personne venir à sa vérité. » Marie de Hennezel propose une formation des médecins au dialogue avec les patients en fin de vie visant à établir avec eux une sorte de contrat de non-abandon (proposition 43). Il faut « être vrai et laisser persévérer cette petite lueur d'espoir dont le patient a besoin pour rester vivant jusqu'au bout. Les médecins ne maîtrisent pas le temps qu'il reste à vivre aux patients. Celui-ci dépend de bien d'autres paramètres que la biologie. Il dépend du désir ou non de vivre, des échéances conscientes et inconscientes [...] du mystère de la personne, des forces psychiques qui sont les siennes. Bref, le temps qui lui reste à vivre lui appartient. »

On pourrait disserter longtemps sur ce sujet difficile et méditer longuement sur les propositions de ce livre dont je me fais l'écho militant ici. En attendant, la prudence, la délicatesse, et surtout le bon sens s'imposent.

C'est vrai, les histoires de Lazare ne sont pas légion, mais le simple fait qu'elles existent, qu'un jour ou l'autre nous croisions leur inestimable route, justifie notre humilité face à un pronostic aussi dramatique soit-il. Le professeur Israël les dit légion⁵. Cela explique cette obstination, déraisonnable pour les uns, qui m'anime ainsi, heureusement, que certains de mes plus éminents confrères. » Des milliers de cas uniques, exemplaires, dont l'extrême diversité de trajectoire et la multiplicité de facteurs ayant engendré leur résurrection rend difficile, impossible, leur « valorisation » statistique. Et c'est tant mieux !

VI

LES STATISTIQUES EN MÉDECINE

« Le chemin vers l'enfer est pavé de bonnes intentions. »

Adage populaire

Depuis Hippocrate, les connaissances médicales reposaient sur l'observation des malades, les analogies et les déductions des praticiens qui s'en occupaient. Du sens de l'analyse, des détails, de l'observation des patients au long de leur longue carrière, certains médecins (mais aussi des biologistes, des pharmaciens, des chimistes, etc.) ont ainsi apporté leur pierre, l'une après l'autre, à la construction de la médecine. C'est ainsi que l'on a progressivement défini les maladies et déterminé les traitements les mieux adaptés à chacune d'entre elles.

Chaque être humain est unique, chaque cancer aussi...

Chaque personne est différente. Tous parents, jamais identiques, même après clonage semble-t-il ! Les malades comme les bien portants. Chaque maladie recoupe en réalité de nombreuses formes différentes par leur évolution spontanée et leur sensibilité aux traitements. Ainsi, on

pourra décrire près d'une dizaine de formes différentes pour un cancer de l'os exceptionnel appelé chondrosarcome, et au minimum près de vingt pour le cancer du sein. En plus, en face d'une forme particulière d'une maladie, chaque malade réagira de sa propre façon. Des milliers et des milliers de configurations sont envisageables pour une « même » maladie. Eh oui, « même maladie », cela n'existe pas finalement ! C'est pour ces raisons qu'un même traitement peut vous guérir et être inefficace voire toxique pour votre voisin atteint de la « même » maladie. Nous devons individualiser, personnaliser, autant que possible, les traitements, c'est-à-dire adapter à chacun et à sa forme particulière de maladie, ce dont il a besoin, comme l'ont toujours pratiqué les médecins. Jusqu'à l'apparition de la médecine dite « scientifique ». D'ambition apparemment légitime (savoir avec autant de certitude que possible), celle-ci est malheureusement passée du stade de moyen à celui de but, devenant même un véritable dogme sur lequel la critique scientifique a de plus en plus de mal à s'exercer sans que son auteur ne soit qualifié d'« hérétique ».

Les chances de guérison d'un patient a priori

La grande variabilité des individus et des maladies rend difficile l'analyse des résultats des traitements. Lorsque l'on applique deux traitements différents à deux malades atteints d'un même cancer (de fait, deux cancers « différents » qui portent le même nom) et que l'on observe une évolution différente (le premier malade guérit, pas le second), cette différence de résultats n'est pas obligatoirement la conséquence des traitements donnés aux patients. Elle peut également être liée à des facteurs dits « pronostiques » liés aux malades eux-mêmes (le premier est robuste, le second fragile) ou à la maladie elle-même (les cellules cancéreuses du premier malade sont sensibles aux traitements, pas celles du second) voire à une interaction entre ces deux facteurs.

Les « facteurs pronostiques » initiaux sont les éléments connus sur votre maladie et sur vous-même qui permettent de prévoir, en partie, vos réactions aux traitements et l'évolution possible de votre maladie. Ainsi, concernant une tumeur, il faudra connaître son volume (gros étant en général plus péjoratif que petit, mais pas toujours !), sa vitesse de croissance (si elle double très vite par exemple), son type histologique (les caractéristiques observées par le médecin anatomopathologiste) ou encore savoir si cette tumeur a envoyé d'autres « tumeurs filles », les « métastases », ailleurs dans l'organisme (« pronostic péjoratif » dans notre jargon).

Analyse des résultats des traitements

Lorsque l'on étudie l'efficacité de différents traitements sur un grand nombre de malades et que l'on constate une différence de résultats entre des groupes de malades traités différemment, cette différence peut être due aux traitements eux-mêmes, mais aussi à une répartition inhomogène des facteurs pronostiques entre les différents groupes de traitements et de malades. Le meilleur résultat observé peut ne traduire en réalité que la plus grande proportion de malades à bon pronostic (malades robustes atteints de cancers sensibles) dans le groupe étudié par le biais de l'échantillonnage.

C'est pour prévenir les erreurs liées à cet échantillonnage que, sous l'impulsion des statisticiens, les chercheurs refusent depuis les années 80 de tenir compte des résultats des travaux « rétrospectifs » (réalisés *a posteriori* en analysant une série de malades traités, sans organisation préalable d'un essai) et des études « historiques » (comparant les résultats d'un traitement récent avec ceux de traitements plus anciens). Ces deux types d'analyses ont constitué pendant de nombreuses décennies la seule manière d'évaluer les progrès en médecine et ont permis, pas à pas, l'essentiel des avancées actuelles.

Les statisticiens préconisent les études « prospectives » (organisées *a priori*, avant inclusion du premier malade, selon un plan expérimental, comme une expérimentation animale), « contrôlées » (il existe un groupe de malades témoins qui constituent une base de comparaison) et « randomisées » (le traitement de chaque malade est décidé par tirage au sort).

Essais prospectifs et traitements placebo

Le plan expérimental le plus courant des chercheurs consiste à sélectionner des malades répondant à des critères précis (maladie et facteurs pronostiques définis), puis à construire des groupes de traitement dont un groupe « témoin ». Ce « *control group* » a donné naissance par glissement angliciste au terme « essai contrôlé ».

C'est pour disposer d'une base de comparaison fiable que les statisticiens exigent des essais contrôlés et refusent de comparer les résultats d'un traitement nouveau aux résultats des anciens traitements obtenus les années précédentes. Ils craignent que la maladie ait pu se transformer spontanément ou qu'un nouvel examen ait pu modifier la définition ou la valeur des facteurs pronostiques de manière insidieuse.

Par exemple, l'apparition du scanner au début des années 80 a permis la mise en évidence plus précoce des métastases pulmonaires et ainsi de déceler des métastases plus souvent et plus petites. En conséquence, les malades métastatiques des années 70 n'étaient plus les « mêmes » que ceux des années qui ont suivi.

Mais cette exigence des biostatisticiens (spécialistes en statistiques dans le domaine biologique) d'avoir un bras (un groupe) de référence « contemporain » peut être lourde de conséquences pour les malades d'un groupe témoin. En effet, puisque le but de leur étude est de tester une nouvelle molécule dans une maladie pour laquelle on ne dispose encore d'aucun traitement ayant démontré son « efficacité »

via une « étude scientifique », il est généralement administré à ce groupe, parfois à son insu, des produits sans aucune efficacité (les traitements « placebo »).

Ces placebos qui ont eu leurs heures de gloire au cours de la décennie 1970-1980 ont progressivement vu leur usage restreint à cause des problèmes éthiques qu'ils soulevaient. Cette pratique perdure, y compris lors d'essais concernant des maladies mortelles¹. Il y a quelques années, l'Association médicale mondiale notait avec préoccupation que le paragraphe 29 de la déclaration d'Helsinki traitant précisément des placebos était l'objet « d'interprétations diverses et de possibles malentendus ». Elle réaffirmait que les essais avec témoins sous placebo ne devaient être utilisés qu'avec de grandes précautions.

D'autre part, lorsque les chercheurs veulent démontrer la supériorité de l'addition d'une nouvelle drogue à une association ancienne, ils donnent aux malades du groupe témoin le traitement classique. Cette condition impérative pour tous les essais aboutit à priver un tiers, la moitié ou même les deux tiers des malades (selon qu'il existe deux ou trois groupes de traitement pour l'essai) du traitement le plus efficace, ou au contraire à leur donner des toxicités supplémentaires liées au nouveau traitement.

Ainsi, réaliser une étude contrôlée peut aboutir à diminuer les chances de guérison d'un tiers, de la moitié ou des deux tiers des malades, en espérant que le sacrifice de ces véritables malades-cobayes permettra de mieux traiter les malades

1. Citons quelques références récentes : Ferguson et al., « Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors : a systematic review of randomized controlled trial », *BMJ*, 2005, n° 330, pp. 396-399 ; Gunnel et al., « Selective serotonin reuptake inhibitors and suicide in adults : meta analysis of drug company from placebo controlled, randomized controlled trials submitted to the MHRA's safety review », *BMJ*, 2005, n° 330, pp. 385-388 ; et pour le traitement des infections sévères en réanimation, Bernard Gr. et al., « Efficacy safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis », *New England Journal of Medicine*, 2001, n° 344, pp. 669-709 et Warren et coll., « High dose antithrombin III in severe sepsis : a randomized controlled trial », *JAMA*, 2001, n° 344, pp. 1869-1878.

dans le futur ! Pour accepter cette situation, il faut en avoir conscience...

Le tirage au sort pour choisir le traitement

Pour être certains que des facteurs pronostiques méconnus ne puissent pas fausser l'analyse des résultats, les chercheurs répartissent, par tirage au sort, les malades dans les différents groupes de traitement, opération appelée « randomisation » d'après le terme anglais « *random* » (hasard).

Dans ces essais randomisés, ce n'est pas le médecin qui choisit le traitement qui lui paraît le plus adapté au malade, c'est la roulette, les dés ou plus couramment l'ordinateur ! Comment peut-on imaginer que le hasard constitue le meilleur moyen pour choisir le traitement le mieux adapté à un malade donné ? Ce faisant, on refuse toute individualisation de traitement, mais en prime on nie tout intérêt à l'expérience antérieure.

Un tel tirage au sort ne me semble « éthique » que lorsque aucun élément ne permet de penser qu'un traitement est meilleur qu'un autre, que l'on possède l'intime conviction qu'ils sont tous équivalents. Cette situation est, il est vrai, rarissime : dans la plupart des cas, une ou plusieurs études « pilotes » préalables ont démontré que la nouvelle stratégie ou le nouveau traitement semblent meilleurs que le traitement classique.

Risque alpha et risque bêta

Lors de l'analyse des résultats d'un essai thérapeutique, les statisticiens vérifient par des tests statistiques que les différences constatées n'ont qu'un risque minime d'être seulement dues au hasard. Le risque alpha, exprimé par « *p* », détermine ce risque lié au « hasard ». On choisit habituellement un risque alpha à 5 %, c'est-à-dire que l'on accepte de se tromper une fois sur vingt en déclarant actif un traitement qui ne l'est pas.

Le risque bêta, grand oublié du médecin, représente, lui, le risque lié à l'insuffisance de puissance du test (il existe une différence, mais le test n'a pas pu le mettre en évidence). Toute étude est exposée au risque de méconnaître une différence qui existe (risque bêta), c'est-à-dire que l'on conclura «il n'y a pas de différence significative» alors que le test n'était pas suffisamment puissant pour la mettre en évidence. On aura ainsi un résultat faussement négatif. Du coup, un médicament efficace pourra être éliminé à tort. À l'inverse, des effets secondaires liés à une drogue pourront être considérés comme non significatifs.

Ce risque bêta (passer à côté de quelque chose qui existe) est le parent pauvre de la statistique médicale car les médecins l'oublient souvent dans leur raisonnement. Évidemment, plus le nombre de malades est élevé, plus le risque bêta est faible (on dit alors que l'étude est «puissante»).

Conséquences de ces risques sur le nombre de patients nécessaires à l'analyse projetée

Le nombre dépend :

- a) du choix du risque alpha accepté ;
- b) de la différence minimale que l'on souhaite mettre en évidence entre les deux groupes de patients ;
- c) du choix du risque bêta.

Plus on veut minimiser les risques d'erreurs et mettre en évidence des différences faibles, plus le nombre de malades à inclure dans l'essai augmente.

Sortir d'un essai à tout moment ?

Dans la loi Huriet, il est stipulé qu'à tout moment un malade peut sortir d'un essai auquel il a consenti. En pratique, dans un essai contrôlé, pour ne pas perdre la puissance des tests, il faut qu'un minimum de malades « disparaissent » de l'analyse en cours. L'existence de malades inclus dans

l'expérimentation puis « perdus de vue » augmente considérablement l'incertitude sur les pourcentages et peut, s'ils dépassent les 5 % à 10 %, obliger à réaliser des sondages pour vérifier que leur disparition n'est pas liée au résultat du traitement (ce qui ôterait toute valeur à l'étude). De plus, pour qu'un cas soit validé par le centre statistique, il faut que le traitement ne soit pas changé durant l'étude (en dehors des ajustements de doses et des délais d'administration éventuellement prévus par le protocole) et ce, même en cas d'échec avéré ou prévisible d'après les premiers résultats cliniques. Comme la notoriété « scientifique » d'une équipe dépend du nombre de malades analysables qu'elle a inclus, le traitement est souvent poursuivi. Or, la poursuite d'une chimiothérapie insuffisamment efficace diminue les chances de guérison des malades mauvais répondeurs. On rassure le malade en lui disant qu'on lui donnera l'autre traitement, secondairement, si le premier ne marche pas. Malheureusement, lorsque la tumeur est restée en place longtemps avec un traitement inefficace, les chances de « réussir » avec l'autre traitement sont beaucoup moins importantes, puisqu'il est prescrit plus tard dans l'évolution.

Les besoins du chercheur peuvent donc sérieusement contrarier ceux du médecin, censé protéger l'intérêt direct du malade.

Essais monocentriques ou multicentriques

Un grand nombre de malades analysés assure un risque d'erreur lié au hasard faible et une étude puissante, mais demande un temps de réalisation beaucoup plus long. Pourtant, la durée totale d'une étude entre sa conception et la publication de ses conclusions constitue un facteur essentiel de son intérêt. Un essai dont les résultats sont publiés cinq ans ou sept ans après son début perd la plus grande partie de son intérêt car, entre-temps, le problème qu'il était supposé étudier a toutes les chances d'avoir été résolu par d'autres

équipes. En outre, si le nouveau traitement est effectivement plus efficace que l'ancien, l'absence de conclusion en sa faveur aura empêché les malades d'en profiter pendant toutes ces années.

Pour obtenir suffisamment de malades dans des délais « raisonnables », la tentation est grande de réaliser l'essai en parallèle sur plusieurs centres, c'est l'essai multicentrique. Lors de notre participation dans les années 1981 à 1984 à quelques essais thérapeutiques multicentriques (dont l'essai de l'Intergroupe européen sur l'ostéosarcome), nous avons constaté que la qualité qui était la plus appréciée chez un coordinateur était sa capacité à convaincre de nouvelles équipes d'intégrer le groupe, sans que jamais la qualité scientifique que l'on pouvait espérer de ces nouvelles collaborations ne soit prise en compte. Toujours plus, et non pas toujours mieux ! Ainsi, la qualité d'un jeune chercheur médecin est souvent estimée à sa capacité à faire entrer beaucoup de malades dans des essais. En 2005, dans les couloirs d'un grand congrès international de cancérologie, j'ai assisté à une conversation édifiante à ce sujet. À propos d'un jeune chef de clinique en cancérologie adulte prénommé Frank K., l'un des interlocuteurs a lancé : « Il a beaucoup d'avenir, il entre de nombreux malades dans les essais et n'a pas de multiples exclusions pour des raisons imaginaires. » On peut prédire à Frank K. un bel avenir universitaire, si les critères d'évaluation actuels de notre profession perdurent !

Les risques sous-estimés des essais multicentriques

Ces risques sont d'abord scientifiques car ce que l'on gagne en durée de l'essai et en puissance des tests est généralement perdu en homogénéité et en fiabilité des données. Le tirage au sort centralisé permet, certes, d'obtenir des groupes de malades « homogènes » pour les facteurs pronostiques initiaux, mais il ignore les facteurs pronostiques liés aux différents centres, qu'ils soient d'origine humaine (intelligence,

adresse, expérience des praticiens) ou matérielle (tous les centres ne sont pas équipés de la même façon). Sans même parler des changements survenus chez les patients (un obèse peut devenir très maigre). Malgré le protocole écrit que tous les participants s'engagent à suivre à la lettre, les traitements effectivement reçus par les malades dépendent en partie du centre de traitement. Nous avons déjà abordé cette évidence pour la chirurgie, une intervention dépendant considérablement de l'homme-chirurgien et de l'équipement auquel il a accès.

Les différences de résultats liés aux centres investigateurs pourraient constituer des données très utiles si elles étaient publiées et analysées. Malheureusement, un consensus non écrit impose que le coordinateur d'une étude multicentrique s'interdise de les publier pour ne pas mettre sur la sellette les centres les moins performants. On se contente d'engranger un maximum de données, sans être trop regardant sur leur valeur exacte. Ensuite, on demande à un ordinateur de digérer toutes ces informations pour qu'émerge : « LA VÉRITÉ SCIENTIFIQUE ».

Ce recours généralisé aux essais multicentriques pour recruter toujours plus et plus vite des malades a également des conséquences dommageables sur la conception même des essais et pour les « cobayes humains », même consentants, qui y sont soumis. Dans un centre bien équipé, une équipe de grande expérience peut appliquer de très fortes doses de médicaments, ou réaliser des interventions très difficiles, sans trop de complications. Ce n'est évidemment pas le cas d'une équipe qui travaille dans un petit établissement ou/et qui n'a l'habitude de traiter qu'un ou deux cas de cette maladie chaque année.

Dans la réalité, un protocole d'essai multicentrique se voit contraint pour ces motifs de limiter ses ambitions par rapport à un essai monocentrique qui organise un essai en fonction de capacités locales. Un essai multicentrique se contente le

plus souvent de « prêt à traiter », réalisable sans trop de risques dans le plus petit centre du groupe, le moins bien équipé, et par les thérapeutes qui ont la plus faible expérience ou qui sont les moins audacieux. En pratique, on applique ainsi le plus petit dénominateur commun de tous les centres qui y participent. Cela explique notamment que les doses de médicament administrées dans de tels essais sont souvent suboptimales et les indications chirurgicales timorées, même lorsque celles-ci pourraient sensiblement améliorer le pronostic de la maladie.

Des tests statistiques décidés secondairement sur des « sous-groupes » de l'étude

Un essai contrôlé randomisé, la « panacée universelle », est habituellement planifié pour répondre à une (ou deux) question(s) précise(s). Malheureusement, cette interrogation posée avec pertinence obtient très souvent une réponse plutôt négative du genre : « il n'y a pas de différence significative entre les groupes ». Gros embarras de l'opérateur (le laboratoire) et de l'investigateur (le médecin). « Tous ces patients, cet argent, ce temps pour ça ? » La tentation est alors grande pour les promoteurs de faire pratiquer des études subsidiaires afin de tester de nouvelles hypothèses, en utilisant la base de données recueillies. Le but étant de pouvoir rédiger un bel article dans une publication sérieuse qui mettra en évidence des résultats positifs. Et fera une belle promo à votre traitement. Et l'argent rentrera, etc., etc.

Ce procédé est simplissime. Prenons l'exemple d'un traitement dont on veut déterminer s'il améliore (ou pas) le taux de guérison connu. À l'issue de l'étude, le test initialement prévu ne permet pas de conclure à un effet quelconque. Mais, en examinant les dossiers des malades, on remarque un effet apparemment favorable de ce traitement dans certains sous-groupes : les femmes jeunes, les malades avec faible taux initial d'hémoglobine dans le sang, les petites

tumeurs, les malades opérés avant le deuxième mois... « Très très bon », ces observations et alors, la tentation est grande de répéter les tests dans ces sous-groupes afin de pouvoir conclure à l'efficacité du traitement pour ce type de malades.

Une telle démarche est trompeuse car sa méthodologie est totalement biaisée. On adapte les buts de l'étude aux résultats favorables que l'on a trouvés. Ce type de comportement est malheureusement fréquent lors de l'analyse des grands essais prospectifs randomisés et il explique le grand nombre d'articles rapportant les résultats d'études qui, au lieu de répondre à la question pour laquelle elles ont été conçues, se focalisent sur d'autres aspects non prévus initialement. Et cela entraîne les multiples conclusions erronées tirées de ces analyses secondaires².

Ces « erreurs » et arrangements méthodologiques seraient « acceptables » si les statistiques n'étaient pas devenues le mot magique laissant entendre qu'une étude publiée est « scientifique ». Il est indispensable que la totalité des essais soit publiée pour que n'échappent pas à l'analyse des lecteurs les nombreuses études ayant abouti à des résultats négatifs et que toutes les procédures soient détaillées dans la publication.

Les statistiques médicales, outil précieux, ont leurs propres limites scientifiques. Les observateurs médicaux ne doivent jamais l'oublier, pour ne pas transformer en dogme une méthode, pour ne pas interpréter un résultat publié comme une « vérité » absolue. Par ailleurs, il faut le répéter : c'est aux biostatisticiens de trouver les tests susceptibles d'évaluer « scientifiquement » les traitements personnalisés donnés aux patients de façon optimale, et non aux médecins de s'adapter aux méthodes statistiques. C'est le meilleur moyen pour que s'estompe le dilemme cornélien entre la recherche et les soins personnalisés.

2. Cf. Catherine Hill, « *We should change the conduct of clinical trials in oncology* », *op. cit.*, pp. 823-825.

