

Ma liberté de soigner

*Pour la médecine, contre la pensée
unique*

Nicole Delépine

INTRODUCTION

Médecin, je ne prétends pas être autre chose que ce que je suis : un médecin avec son cortège de doutes, d'interrogations, de préoccupations, et dont l'obsession est de guérir, ou au moins de soulager tant psychologiquement que physiquement mes petits patients, mais aussi d'apporter à leurs familles le maximum de soutien et d'informations possibles. Pour cet objectif, je suis aidée depuis une vingtaine d'années par une équipe médicale sans laquelle cette mission serait impossible, mais aussi par un assistant social (à nos côtés depuis 1986) dont le travail est capital pour régler les difficultés pratiques auxquelles sont confrontées les familles. Lui-même est entouré par plusieurs associations de parents qui nous sont fidèles depuis les années 90 et qui ont formidablement relayé et expliqué le concept de médecine individualisée auprès des décideurs et de la population. Notre équipe a été soutenue et complétée au cours de toutes ces années, de manière ponctuelle parfois, par des infirmières, des aides-soignants, des psychologues, des kinésithérapeutes... Tous remarquables le plus souvent. Et puis, il y a ces médecins, ces professeurs, ces administratifs qui, parfois

anonymement, nous encouragent dans notre combat pour une médecine « à la carte ». Que tous soient remerciés.

Si j'ai décidé d'écrire ce livre, c'est à cause de tout ce qui est arrivé à notre équipe, aux parents qui ont décidé de nous soutenir et aux associations qui nous accompagnent. J'en suis arrivée à me demander si nous avons le droit de nous poser et de poser certaines questions dans la société française d'aujourd'hui, si nous avons encore la possibilité de soigner des malades en respectant le serment d'Hippocrate que nous avons prêté dans nos jeunes années. Je souhaite exposer publiquement ces interrogations, mes indignations aussi, en apportant, dans la mesure du possible, des éléments de réponses et de réflexions. J'ai l'intime conviction que la société de la pensée unique et du consensus obligatoire est devenue si oppressante que de très nombreuses personnes, des soignants dans le cas présent, n'osent même plus dire qu'elles pensent différemment. Qu'aujourd'hui, on accepte de subir le mépris et les diktats d'une nomenclatura sans broncher par crainte de perdre son travail, sa promotion, son prestige, ses petits privilèges...

Ainsi, notre société engendre, peu à peu, de plus en plus de situations aberrantes. Comment comprendre que les médecins n'ont plus la liberté de choisir le traitement de leurs patients et se transforment en robots obéissants ? Comment expliquer et accepter que les patients n'aient bientôt plus le droit de choisir leur médecin ? Pourquoi le droit d'expression est-il dénié à certains parents qui se retrouvent devant les tribunaux parce qu'ils réclament uniquement l'application de la loi ?

Notamment cristallisé autour de l'existence de notre « petite unité résiduelle indépendante » spécialisée en oncologie pédiatrique mais aussi, et de manière plus visible et théorique, par les revendications de l'association Ametist¹,

1. Ametist, 28, rue Georges Ducerf, 93700 Drancy. Tél.: 01 48 32 09 05.
www.ametist.org.

l'Union des familles laïques², l'association Regarde la vie³ ou encore l'association « Terry le Petit Ange »⁴, le débat sur la liberté de soigner, la liberté thérapeutique, en cancérologie pédiatrique et plus largement en médecine, ne doit plus être étouffé et caricaturé !

Il a fallu des pétitions signées par plusieurs milliers de personnes pour que les parents de la petite Oriane obtiennent le droit de choisir les thérapies qu'ils souhaitaient pour leur enfant. Ce n'est que grâce aux manifestations répétées devant le ministère de la Santé, trente mille signatures de soutien et une émission sur TF1 qu'une maman a arraché, elle aussi, l'autorisation de faire soigner son enfant dans le service qu'elle avait choisi. Autant de mobilisations, de luttes épuisantes, pour faire accepter ce droit *a priori* élémentaire qui est de se faire soigner comme on le désire et par qui on le désire. Cela est-il normal dans une société libre et apparemment démocratique ?

Certes, notre unité a reçu le soutien officiel du ministre de la Santé qui s'est traduit par l'accord signé le 19 octobre 2004 entre l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris et la direction des Hôpitaux, officialisant le droit à l'alternative thérapeutique en oncologie pédiatrique (*cf.* Annexe I). Mais rien n'est réglé, l'anathème et les menaces continuent à polluer le débat et tenter d'anéantir la différence. À l'heure où j'écris ces lignes, mon unité et moi-même sommes toujours diabolisées. Comme si l'accord ministériel, trois années de négociations, les multiples enquêtes, audits et rapports n'avaient servi à rien. Partout en France, les patients qui avouent à leurs thérapeutes qu'ils viennent me consulter doivent supporter des réflexions du genre « c'est Satan »,

2. Union des familles laïques, 27, rue de la Réunion, 75020 Paris. Tél. : 01 46 27 23 66. www.ufal.org.

3. Association Regarde la vie, 20, rue des Trois-villes, 78320 Le Mesnil Saint-Denis. Tél. : 06 09 39 74 29. www.regardelavie.com.

4. Association « Terry le Petit Ange », 85, avenue Jean Moulin, 13140 Miramas. www.terrylepetitange.com.

« c'est la bête à abattre », « elle va aller en prison »... Des invectives qui se transforment en menaces de procès voire en procès comme dans certaines histoires insupportables que vous découvrirez plus loin dans cet ouvrage. Des pédiatres sont toujours dissuadés de travailler avec moi sous peine de subir mon sort. Le harcèlement administratif continue même s'il s'est atténué, les enquêtes à répétition se poursuivent détournant une partie de notre attention et de notre énergie au détriment des patients mais aussi de notre participation à des études, congrès et autres rencontres internationales qui sont autant d'occasions pour nous d'enrichir notre pratique et donc utiles pour l'avenir de nos malades.

Le plus invraisemblable dans tout ce « dossier », c'est qu'aujourd'hui, il faut habiter un village perdu de Sicile ou de Bulgarie pour arriver chez nous en début de maladie ! Les patients que nous recevons sont souvent à un stade avancé de leur maladie et nous ne pouvons que les accompagner pour adoucir leur fin de vie. Cette noble tâche nous ne la rejetons évidemment pas, un médecin n'ayant pas à sélectionner ses patients. Leurs familles, qui ont résisté à toutes les pressions sont souvent exceptionnelles de gentillesse, d'amour et de dévouement, et nous offrent de grandes leçons de vie. Mais est-ce la réponse adéquate, optimale à la demande d'alternative thérapeutique ?

Le conseiller ministériel qui nous avait beaucoup aidés à préparer le dossier et a fini par convaincre une partie des pouvoirs publics me répétait sans cesse : « il faut que cela cesse, il faut que l'on vous laisse travailler ! » Et il y croyait sincèrement. En dépit de ses hautes responsabilités, il ne mesurait pas à quel point certains « intérêts » feraient tout pour nous empêcher d'exercer. Je suis incapable de cerner avec précision ces « intérêts » car ils sont trop multiformes et se manifestent à divers niveaux de compétence. Par exemple, lorsqu'un pédiatre d'une petite ville de province me diffame devant un patient qui évoque l'idée de me rencontrer, je n'imagine pas une sorte d'improbable conspiration corpora-

I

LA SURVIE IMPROBABLE DE NOTRE UNITÉ

tiste. Je pense qu'il agit simplement par « esprit moutonnier ». Il répète « béééétement » ce qu'on lui a dit, ce qu'il a entendu, ce que ses supérieurs colportent. C'est regrettable, mais la médecine n'est pas épargnée par le conformisme intellectuel, ce terrible mal qui ronge notre pays depuis une trentaine d'années. Mais où sont passés la déontologie d'antan et l'esprit critique censés guider chaque scientifique ?

Vous l'aurez compris, en dépit de la décision courageuse d'un ministre, des « forces obscures » – désolée, je ne vois pas d'autres termes ! – empêchent la liberté thérapeutique de vivre et tentent de réduire à néant les maigres avancées de ces dernières années. Je ne peux me soumettre à ces blocages. Je refuse que la vague d'espoir née avec l'accord d'octobre 2004 soit balayée. Pour moi, la santé de chaque individu peut être paramétrée différemment. Et elle doit l'être. Cette question est essentielle pour l'avenir de nos prestations sociales, la place de l'éthique médicale et la fonction du thérapeute dans notre société.

La médecine n'est pas une science exacte, on le découvre chaque jour et parfois malheureusement à l'occasion d'un grand scandale. Si un médecin s'appuie sur des données scientifiques, il doit devant chaque malade faire appel à son humanité, sa sensibilité, son instinct, son flair, son expérience, élevant *in fine* notre profession au rang d'un art. Chaque patient est une personne, avec son histoire, sa famille, son vécu, ses projets, ses choix. Chaque relation malade-soignant est comme une œuvre unique. Voilà l'essence et le sens de mon combat.

« Le médecin ne traite pas dans l'abstrait, mais un malade qui ne ressemble jamais à aucun autre. »

Association médicale de défense de la déontologie
et des droits des malades¹

À dix-huit ans, je décide de faire médecine, révoltée par l'injustice de la maladie qui vous tombe dessus, sans raison, une petite cousine, Bichette, était morte de leucémie à douze ans alors que j'en avais sept. J'opte rapidement pour la pédiatrie car le contact avec les enfants dès le tout petit âge est le sel de ma vie. Que de joie auprès d'un nourrisson qui se livre en toute confiance et nous transmet l'instinct de vie quand nous pourrions avoir tendance à le perdre. Les plus grands m'apportent, eux, à chaque fois, un bonheur différent, toujours renouvelé et ineffable.

Ainsi se déroulent peu à peu mes années d'internat, de clinicat, puis ma titularisation en 1980 à l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP). C'est à cette époque que mon engagement en cancérologie pédiatrique prend forme à la suite de rencontres majeures, en particulier avec l'illustre

1. AMDDDM, 18, voie Méhul, 94400 Vitry-sur-Seine. www.amdddm.com.

professeur Georges Mathé. Parallèlement, mon époux s'oriente en chirurgie conservatrice en orthopédie. Nos interrogations de médecins se recourent, se rejoignent : pourquoi couper un membre si on peut l'éviter et pourquoi ne pas essayer de donner des traitements pour sauver la vie en plus de la jambe ? L'engrenage est en place, nous allons devenir des « pèlerins » de la chirurgie du cancer de l'os, de la chirurgie évitant les mutilations et des traitements médicaux – chimiothérapie – de pointe dans ce domaine. Nous allons commencer à courir les congrès internationaux pour apprendre, mais aussi pour partager notre expérience et convaincre nos confrères lorsqu'un traitement nous paraît meilleur qu'un autre ou une attitude thérapeutique plus bénéfique. Nouveaux venus dans le milieu médical, nous ne comprendrons pas tout de suite que notre attitude de praticiens indépendants dérange un ordre trop bien établi. Lorsque nous commencerons à mesurer les conséquences de notre démarche, il sera trop tard. Désormais, emportés par la passion de notre profession, nous devons avancer. « Contre » un certain establishment.

La première alerte, attaque pourrait-on dire, sérieuse eut lieu en 1983, année au cours de laquelle un chirurgien lyonnais déposa une plainte au conseil de l'Ordre contre le chirurgien orthopédiste de l'équipe « coupable »... d'avoir sauvé la jambe d'une fillette, promise à l'amputation ailleurs. Un article suscité par le père de l'enfant, publié dans le *Figaro Magazine* et mettant en avant les mérites de cette chirurgie conservatrice, déclencha les foudres d'un milieu acceptant mal qu'un jeune praticien, mon mari en l'occurrence, remette en cause leurs pratiques. Cette plainte aboutit à un non-lieu. Hélas, nous avons le tort d'avoir eu raison dans ce dossier. À partir de 1985-1986, les premiers résultats positifs dans le traitement de malades soignés pour des ostéosarcomes en appliquant les principes de Rosen suscitèrent des premières rumeurs. On évoquait des soins clandestins, des résultats tronqués... Pourtant, de plus en plus de parents souhaitaient que leurs enfants bénéficient de soins individualisés plutôt

que de les voir intégrés au sein d'un protocole normalisé, décidé par une société savante fixant des standards applicables par tous et pour tous. Nous avons empiété sur un domaine réservé et nos méthodes, pourtant appliquées par de nombreux cliniciens à travers le monde, dérangeaient une caste. Dès lors, de déménagements chaotiques (de l'hôpital Hérold à Robert-Debré) en menaces permanentes de fermeture de notre unité trop « atypique », la situation ne cessera de se dégrader. Et ce malgré une mobilisation croissante de parents (notamment via la création en 1990 de l'association Ametist) à nos côtés pour le respect de la diversité thérapeutique, malgré le soutien de très nombreux confrères étrangers et français et, surtout, malgré les preuves évidentes (présentées au cours de multiples congrès internationaux et publiées dans plusieurs revues médicales de « référence ») que la personnalisation des soins peut donner de très bons résultats. Désormais, on m'accusera régulièrement de manipuler les familles, d'aveugler les parents, de laisser souffrir mes patients, de nier la mort, de prescrire des traitements non validés... bref de ne pas être une cancérologue mais un gourou !

Après ces quelques lignes résumant trente années d'engagement déjà largement évoquées dans mon précédent livre, *Neuf petits lits au fond du couloir* (Éd. Michalon, 2000), j'aimerais revenir sur les principales étapes de la vie de notre unité et de notre combat au cours de ces six dernières années.

Notre arrivée à l'hôpital d'Avicenne en 1999 s'avérait prometteuse. Certes, nous avons fait de grosses concessions, abandonnant notamment le traitement des nourrissons (puisque nous étions hébergés dans un hôpital pour adultes), mais nous espérions que, cette fois, on nous laisserait travailler dans notre « fond de couloir » installé en Seine-Saint-Denis, ce « neuf trois » qui a si mauvaise presse. Les premiers temps furent effectivement calmes et constructifs, le directeur qui nous avait accueillis, fidèle à ses engagements, faisait tout pour nous faciliter l'existence. Dans la mesure de ses

moyens et des libertés que lui laissait la communauté médicale, bien sûr. Cette dernière semblait partagée entre ceux qui souhaitaient nous accueillir normalement, voire avec « plaisir », et ceux qui, subissant les pressions de nos « ennemis » furieux d'avoir dû abandonner du terrain, manifestaient une certaine hostilité. Un équilibre précaire et une trêve bien fragile. Et d'ailleurs...

En octobre 2001, notre site Internet fut suspendu pour « examen » et bientôt, le démantèlement non avoué de notre unité s'opéra. D'abord, les infirmières de nuit ne furent plus remplacées, puis leur nombre fut réduit tandis que l'on semait le doute sur nos compétences auprès de celles qui restaient. Par un curieux hasard, le directeur de l'établissement qui nous protégeait fut muté et son successeur appliqua alors les nouvelles consignes qu'il avait reçues. Progressivement, tout s'écroulait, le nombre des infirmières diminuait dangereusement, et celles qui voulaient travailler avec nous en étaient dissuadées. « Désolé, il n'y a pas de postes disponibles », « vous êtes trop jeune », « ah non, trop grosse », « trop maigre », « trop... ». Aucune candidature ne convenait. On nous amputait pour mieux nous éliminer. Et sans jamais l'avouer. Les parents qui se renseignaient pour venir dans notre service étaient presque systématiquement avertis que c'était inutile, que nous allions bientôt devoir fermer notre unité.

Mais, face à la mobilisation des familles indignées par notre manque de moyens qui se traduisit concrètement par une manifestation musclée devant le siège de l'Assistance publique à Paris, le 25 octobre 2002, suivie dans la soirée par la création d'un « Comité de vigilance pour le maintien du service de cancérologie pédiatrique de l'hôpital Avicenne de Bobigny », la direction générale confirma aux familles le maintien de notre unité. Pourtant, dans le service, le harcèlement allait atteindre des sommets. À partir du mois de novembre 2002, chaque jour, le directeur de l'hôpital descendait vers dix-neuf heures dans l'unité pour nous aver-

tir qu'il n'y aurait pas d'infirmières de nuit et que nous devons transférer tous nos patients. Imaginez l'angoisse, l'incompréhension, le désespoir, mais aussi la rage et la révolte de ces enfants et de leurs parents menacés de devoir abandonner chaque soir leur cocon, leur univers habituel, leur médecin de garde, leurs compagnons. Nous obtenions finalement une infirmière sauf le 19 novembre, au paroxysme de cette « crise ». Cette soirée-là, les familles refusèrent de quitter l'unité malgré l'absence d'une infirmière de nuit. Je pris la responsabilité de garder les malades avec le médecin de garde et mon adjointe pour assurer leur sécurité et les soins infirmiers dont les cinq patients présents avaient besoin (les autres lits avaient déjà été fermés par la direction). Les jours suivants, ce scénario se reproduisit et nous ne récupérions qu'au tout dernier moment une infirmière. Un directeur d'hôpital a pourtant une obligation de moyens !

Le harcèlement devenait tellement insupportable qu'une astreinte spontanée fut organisée. Entre la fin du mois de novembre et la mi-janvier, un médecin et un syndicaliste venaient chaque soir soutenir notre équipe et, du même coup, être les témoins privilégiés des agissements de l'administration, espérant les limiter par leur présence. Encore une illusion ! Un ancien chef de service parisien fut insulté par un adjoint du directeur, un médecin « viré » par un autre agent administratif. Il y a des cas de violences hospitalières dont on ne parle jamais...

La situation était ubuesque. D'un côté, le ministère nous assurait de son soutien et de sa détermination à nous permettre d'exister ; et de l'autre, localement, c'était la guerre totale contre notre unité. Comment comprendre ? « Les hôpitaux sont indépendants », nous disait-on en haut lieu ! Sauf lorsqu'on décide de les fermer, semble-t-il ! Car nous n'étions pas totalement aveuglés par notre histoire. Dans la même période, on fermait à tour de bras des maternités de proximité, des hôpitaux ruraux, des lits en psychiatrie... Et chacun dans son coin vivait des situations aberrantes, tentant

de trouver des raisons particulières à une politique en réalité globale, clairement décidée et écrite dans les schémas régionaux d'organisation sanitaire : fermer le plus de lits possible pour diminuer l'offre de soins et, par conséquent, peut-être réduire le coût de la santé. À moins que l'ambition secrète de cette planification ne fût de créer une pénurie importante afin de convaincre les Français d'accepter la mise en place d'un système de soins à but lucratif et à l'américaine ?

Cette mise en perspective de notre situation nous permit de mieux la supporter, et aucun d'entre nous ne « craqua ». Le soutien intense des patients, des collègues, des associations et même d'anonymes toujours prêts à venir en nombre si la situation se dégradait, nous encourageait dans notre « résistance ».

Au début du mois de janvier 2003, après les injonctions du ministère de la Santé, la situation s'améliora pour finir par se normaliser au mois de mars 2003. La nouvelle directrice de l'AP-HP informa officiellement toutes les autorités de l'hôpital que le ministère souhaitait que l'unité reste ouverte et... qu'elle le resterait ! Peu à peu, nous retrouvâmes des infirmiers. Le nombre de lits repassa à sept avec encore quelques tracasseries et réticences au niveau des admissions.

Le plus navrant pendant toute cette période absurde, c'est le rôle de ces fameuses « forces obscures » qui, sans nous connaître, nous instrumentalisaient pour servir leurs intérêts particuliers. La coalition des hostiles utilisait l'« éthique » au service du non-droit, de l'anti-éthique, de la dérive verbale, de la chasse organisée pour faire passer leur idéologie sur notre dos. Ce qui m'étonna le plus dans cette campagne de diabolisation fut l'offensive « soins palliatifs ». En effet, pendant les années 90, nous étions taxés de faire n'importe quoi, de distribuer des doses aberrantes de chimiothérapie. Début 2000, nous ne donnions plus que de la poudre de perlimpinpin. Et là, en 2003, nous laissions les enfants hurler et souffrir sans aucun accompagnement médicamenteux, ni psychologique. On n'attaquait plus directement nos soins

curatifs désormais plus ou moins « reconnus », mais on nous reprochait d'abandonner les parents avec leur enfant en fin de vie à leur domicile ! Nous refusions de faire du palliatif ! Les dizaines de parents qui nous confient depuis toutes ces années leur enfant et passent des heures au ministère ou en manifestation pour « que vive notre unité » ont dû apprécier !

Évoquons justement ces soutiens, et notamment le Comité de vigilance et les parents de la petite Oriane qui se battaient pour obtenir l'intégration de leur fille dans notre unité. Le comité multipliait les rencontres avec les autorités ministérielles pour assurer la pérennité de notre unité et y faire admettre la fillette de trois ans et demi². En décembre 2002, il alertait l'opinion publique à travers un petit journal relatant la volonté de lobbies d'éteindre la seule unité d'alternative thérapeutique aux traitements standardisés, et ce, malgré les engagements du ministère. Avec des termes très explicites : « Pour rendre ce travail possible, il est nécessaire de pourvoir les postes vacants [...]. Nous déclarons l'état d'urgence sur ce sujet [...]. Le ministère s'engage [...] à assurer un fonctionnement normal de l'unité dans les meilleurs délais. Nous ne pouvons croire que ce sont là de simples propos rassurants, et que, dans la pratique, rien ne serait fait. Le service de cancérologie pédiatrique d'Avicenne doit poursuivre son activité. »

Dans ce travail de sensibilisation, la manifestation du 29 mars 2003, entre Montparnasse et le ministère de la Santé, marqua un tournant décisif. Tandis que plus de mille cinq cents personnes manifestaient aux cris de « Mattei, écoute ce cri, la santé n'a pas de prix ! », « la vie pour la petite Oriane » ou encore « le cancer n'attend pas », une délégation porteuse d'une pétition signée par vingt mille personnes était reçue par des membres du cabinet du ministre. Ceux-ci s'engagèrent à maintenir notre unité, à lui donner les moyens

2. À l'hôpital public, c'est le directeur administratif qui accepte l'admission d'un patient et non le médecin qui ne fait que proposer.

d'exister, à effectuer avant le 1^{er} septembre 2003 son transfert « dans un environnement pédiatrique adapté permettant au service d'accueillir tous les enfants, quel que soit leur âge, du nourrisson à l'adolescent », et enfin « à régler avec l'AP-HP le problème de l'hospitalisation de la petite Oriane à Avicenne dans un délai court ». Évidemment, malgré le succès de la mobilisation et les engagements fermes des autorités, la situation traîna. Les hôpitaux pressentis pour nous accueillir se désistaient les uns après les autres et le cas d'Oriane demeurait insoluble. La petite fille ne pouvait être soignée qu'en externe et... en Italie ! Bilan : un an après la promesse ministérielle, rien n'avait vraiment bougé ! Les associations, conformément à leur engagement moral, avaient laissé les autorités travailler. Aucun bruit, aucune manifestation de leur part. Nous avons tous fait confiance. À tort ? Cette attente insupportable pour les familles et le personnel soignant poussa le Comité national de vigilance à sortir de sa réserve via la diffusion d'un nouveau communiqué de presse racontant nos déboires avec ce titre explicite : « 30 mars 2004, un an déjà, et rien n'a changé ! »

Un mois plus tard, en avril 2004, le nouveau directeur de la politique médicale me reçut et m'informa du refus du dernier hôpital d'accueil prévu pour nous héberger. Encore du temps perdu pour nos patients et pour nous. Au cours de la même période, la direction des Hôpitaux avait rédigé une nouvelle circulaire sur l'oncologie pédiatrique confirmant le monopole de cette discipline par un seul réseau national. Mon interlocuteur m'expliqua alors que l'AP-HP devant impérativement se conformer à ce document, il ne me restait que trois options si je voulais continuer à travailler : 1) Ne traiter que des patients âgés de plus de dix-huit ans (option surréaliste !); 2) M'intégrer dans le réseau national existant (Comment faire ? Ils m'ont toujours refusée !); 3) Me rattacher à l'un des services hémato-infantiles de l'AP-HP pour continuer à exister de façon quasi « clandestine » (et pourquoi pas m'exiler en Patagonie aussi !).

Après cette énième déconvenue, notre moral est à zéro. Il va falloir reprendre toutes les négociations avec les autorités, convaincre l'équipe du nouveau ministre que cette circulaire revient sur des engagements précédents, pris à l'égard de thérapeutes mais aussi de patients. Je crains une violente réaction des familles en colère que nous calmons depuis plusieurs mois en nous portant de fait « garants » des promesses ministérielles. Ils ne vont certainement pas accepter cette nouvelle reculade. Quel gâchis ! Hasard mais surtout nécessité pour lui, c'est à ce moment précis qu'un petit bout de trois ans et demi va faire irruption dans notre histoire. Rebecca et Bruno, ses parents, vivent en province, mais ils veulent absolument que leur enfant soit hospitalisé dans notre unité.

L'hôpital d'origine du petit n'a rien proposé à cette famille après lui avoir annoncé un pronostic épouvantable. Rebecca, une combattante extraordinaire, ne peut se résoudre à voir mourir son enfant sans rien tenter. Elle veut seulement se battre pour la chair de sa chair. Et on la comprend. Même si la situation semblait effectivement très difficile, nous acceptâmes de l'accompagner dans cette lutte acharnée contre la mort. Mais pour obtenir l'hospitalisation de son enfant chez nous, elle se heurta d'emblée aux mêmes obstacles que les parents d'Oriane. Comme elle nous le disait si bien, son fils n'avait pas choisi de faire son cancer au bon âge, ni développé le « bon » cancer pour lequel un protocole aurait pu lui être proposé immédiatement. Le refus réitéré de l'administration d'admettre son garçon à Avicenne, la mobilisation d'un psychiatre pour la faire renoncer (était-elle folle de vouloir hospitaliser son fils chez nous ?) finirent par la mettre en rage contre ce système injuste. Soutenue par son mari et une poignée d'amis, elle décida de ne pas céder et « sonna » à toutes les portes possibles pour débloquer sa situation, avec toute sa chaleur humaine, sa détermination et sa force de conviction. Et... elle finit par être entendue. Le fax qu'elle adressa à l'émission

Sans aucun doute (TF1) accrocha le regard sensible du journaliste Nicolas Rossignol qui transmet son « dossier » à Julien Courbet. En urgence, la veille d'un week-end, une équipe de l'émission se mit au travail pour préparer un reportage diffusé quelques jours plus tard. Après s'être heurté à une fin de non-recevoir de la part de l'administration locale et la direction générale étant injoignable, Julien Courbet téléphona, en direct, au chef de cabinet du ministre de la Santé qui comprit rapidement toute l'aberration de cette histoire. En quelques minutes, le ministre fut informé et signa lui-même la dérogation pour l'hospitalisation du petit dans notre service. Rebecca, la « grande Rebecca », avait gagné son premier combat.

Mais cette maman allait bientôt découvrir qu'une petite Oriane attendait, elle aussi, depuis près de vingt mois, le droit d'entrer dans cette même unité. Quelques jours après l'admission de son fils et après un nouveau refus d'admission pour Oriane, Rebecca décida de saisir à nouveau le ministère. Le ministre allait-il faire deux poids deux mesures pour ces deux enfants de trois ans ? Non, évidemment ! Mais pourquoi a-t-il fallu le solliciter pour obtenir une dérogation pour l'admission d'Oriane alors qu'elle semblait désormais logique ? Quoi qu'il en soit, merci Rebecca ! Merci d'être toujours à nos côtés à chaque nouveau scandale, et ce, malgré la terrible souffrance causée par le décès de votre enfant en octobre 2004. Rebecca a compris que le combat pour son fils, pour Oriane et pour notre unité recoupe celui de la liberté thérapeutique en oncologie pédiatrique. Elle a décidé de créer l'association « Terry le Petit Ange » avec laquelle elle a obtenu, quelques semaines après sa création, environ trente-cinq mille signatures pour une thérapeutique individualisée en cancérologie pédiatrique.

Cette nouvelle bataille va convaincre le ministre de résoudre définitivement notre « cas », conformément aux engagements fermes pris par son prédécesseur un an plus tôt. Et, miracle ! Un accord définitif est enfin signé par

l'AP-HP et la direction des Hôpitaux, le 30 juillet 2004, officialisant le principe de notre installation à l'hôpital Raymond-Poincaré de Garches (Hauts-de-Seine). En raison des travaux indispensables dans l'établissement qui nous accueille, nous devons encore patienter deux années, raison pour laquelle je réclame – et obtiens ! – des mesures transitoires significatives pour nous permettre de « survivre » décemment en attendant le transfert. Notre unité s'est agrandie de deux postes supplémentaires de médecins, d'un poste d'assistante sociale à plein-temps et d'un poste de psychologue à plein-temps depuis le 1^{er} janvier 2005. En outre, on nous a accordé deux lits d'hospitalisation en plus et un supplément de cent mètres carrés en locaux. Seuls bémols à cette inestimable victoire après des années de reculades et de promesses non tenues : notre indépendance n'est toujours pas garantie, pas plus que l'admission des enfants de moins de huit ans à Avicenne.

Le 19 octobre 2004, le protocole d'accord concernant « l'unité d'oncologie pédiatrique dirigée par Madame le docteur Delépine » (Cf. Annexe I), signé par Édouard Couty, directeur des Hôpitaux et Rose-Marie Van Lerbergue, directrice générale de l'AP-HP, en présence de Philippe Douste-Blazy, ministre de la Santé, était filmé par TF1 qui diffusera un reportage quelques semaines plus tard dans l'émission de Julien Courbet. Cet accord « confirme l'engagement de l'AP-HP de favoriser le libre choix du praticien et d'associer les patients, et leur famille lorsqu'ils sont mineurs, dans la démarche thérapeutique. »

Ainsi, après plus de quinze années de résistance d'une équipe pour les traitements individualisés en cancérologie pédiatrique, après le long combat de l'association Ametist, la mobilisation d'un comité de vigilance soutenu par des dizaines de milliers de personnes, médecins, syndicalistes, patients, familles, personnel hospitalier, enseignants, journalistes, politiques de tout bord, etc., nous avons enfin remporté

une bataille dans notre combat pour le libre choix thérapeutique ! Une belle victoire, mais pas la guerre.

En février 2006, tout n'est pas encore réglé. Il nous faudra faire appliquer l'accord dans les faits. En novembre 2005, il a encore fallu un incroyable battage médiatique pour obtenir une intervention chirurgicale chez un petit garçon de six ans risquant d'être défiguré par une tumeur de la mâchoire et dont le seul tort était d'avoir eu en second avis thérapeutique le docteur Delépine. La route sera encore longue et les embûches légion avant que soit définitivement reconnue comme « normale » la liberté thérapeutique pour tous, que notre unité ne fasse plus figure d'exception tout juste tolérée et que les familles puissent réellement choisir entre des unités appliquant une médecine « traditionnelle » et les grands centres promoteurs des essais thérapeutiques. Car, il faut bien l'admettre, la plus grande partie de mes « soucis » depuis toutes ces années est intimement liée à mon attitude réservée voire critique à l'égard de cette épidémie galopante et impérative des essais thérapeutiques...

II

DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES ET DE LEURS LIMITES

« Primum non nocere : an imperative... Is anyone listening ? »

M. ECKSTEIN¹

Ma pratique de traitements personnalisés des patients est souvent contestée et opposée à celle de la cancérologie pédiatrique dite « nationale », prônant l'inclusion maximale des enfants atteints de tumeurs solides dans des essais cliniques standardisés, qu'ils soient ou non tirés au sort. On me reproche souvent d'être contre les essais thérapeutiques et, du coup, d'être « non scientifique ». Je voudrais apporter ici quelques éclaircissements sur mon opinion réelle, plus nuancée, opposée aux dérives de ces essais plus qu'aux essais eux-mêmes. Les essais cliniques nous concernent tous : chaque année, quatre cent mille Français participent à un essai clinique. Ils sont plus de quinze millions aux États-Unis. Ils s'appliquent à tous les domaines de la médecine.

1. « D'abord ne pas nuire : un impératif... est-ce que quelqu'un écoute ? », Eckstein, *Preop Emerg Care*, n° 8, 2004, pp. 444-446.

A. La naissance des essais thérapeutiques

La médecine depuis Hippocrate a progressivement introduit de nouvelles substances comme « médicaments ». Mais selon les chercheurs, les modes de pensée se sont orientés suivant des paradigmes différents, en fonction de leurs systèmes de référence propres.

Empirisme et/ou rationalisme ?

De tout temps, il y a eu les partisans du rationalisme comme Platon ou Descartes et les partisans de l'empirisme comme Hippocrate ou Flemming (inventeur de la pénicilline). En principe, ces attitudes intellectuelles devraient, selon nous, se compléter et non s'opposer, pour le seul bénéfice des patients.

Tout médecin est désireux d'améliorer le traitement de ses malades. Ainsi, la recherche médicale fait partie intégrante des missions du médecin. Beaucoup de recherches reposent sur l'observation soigneuse du malade et de son état, ne nécessitent pas d'examen biologiques particuliers et ne causent aucun inconfort. Elles permettent depuis toujours l'évaluation des traitements administrés et les comparaisons rétrospectives (historiques) qui peuvent seules mesurer la réalité des progrès réalisés. Ces recherches pragmatiques, par observation, ont permis l'essentiel des progrès en médecine. Dès le XIX^e siècle, Pasteur ou Koch publiaient ainsi des « séries de cas » (que l'on dirait non contrôlées aujourd'hui), recensant leurs observations de patients présentant telle ou telle maladie.

À l'opposé, les rationalistes se sont toujours orientés sur l'intérêt des nombres en médecine, et ce, bien avant l'instauration proprement dite des essais cliniques. Registres paroissiaux, recensements de la médecine militaire, observations de la mortalité sont les ancêtres de nos registres des cancers

et autres relevés de la mortalité par régions et par maladies (ou autres caractéristiques).

On le voit, l'opposition entre empiristes et rationalistes ne date pas d'aujourd'hui et remonte déjà à quelques siècles.

L'irrésistible montée du rationalisme

Le premier véritable essai clinique retrouvé dans la littérature médicale serait celui de James Lind en 1747. Il rapporte un « essai parallèle » chez douze marins du *Salisbury* qui étaient affectés par le scorbut et auxquels ce médecin donna, soit du cidre, soit du vinaigre, soit de l'eau de mer, soit des agrumes ou une mixture complète. Cette étude aboutira, cinquante ans plus tard, en 1795, à l'introduction systématique du jus de citron dans l'alimentation de la marine anglaise.

Un siècle plus tard, les essais se multiplient. En 1894, des « expérimentations contre placebo » sont réalisées en aveugle par F. Prell. En 1896, un premier essai clinique selon le jour d'admission et concernant un sérum antidiphthérique est lancé et, en 1911, les premiers essais randomisés en double aveugle sont publiés en Allemagne. Au cours des années 30-40, des essais randomisés en double aveugle contre placebo (pour un sérum antipneumococcique, pour la streptomycine, pour le vaccin contre la coqueluche...) sont entrepris en Europe. Parallèlement, le rationalisme s'installe également aux États-Unis avec la naissance du Council of Pharmacy and Chemistry (1905) dont les buts sont de publier la composition des médicaments, mais aussi la gestion de l'expérimentation animale et des essais cliniques.

Le pouvoir grandissant de la statistique

À partir des années 40, les statistiques vont donc commencer à s'imposer en médecine, les statisticiens intervenant directement dans le concept des études au début des années 60. Devant ce phénomène en progression constante, on commencera à évoquer le « pouvoir statistique » à partir

des années 80. Avec le développement rapide de la chimie depuis le début du xx^e siècle, les possibilités de substances éventuellement curatives se multiplient à vitesse exponentielle. Les chimistes synthétisent de plus en plus de molécules ou les extraient de plantes et insectes puis les modifient à loisir. Il faut trier de plus en plus de molécules susceptibles de devenir médicaments pour l'homme. C'est en premier lieu dans ce domaine que les statistiques médicales vont prendre le pouvoir. Et le garder...

B. Organisation des essais

Au début du xxi^e siècle, une molécule sur mille arrive au niveau des essais cliniques, et seulement une sur dix mille sera effectivement mise sur le marché. Habituellement, il faut un délai de sept à quinze ans entre l'isolement de la substance et son utilisation. Un laps de temps considérable qui nécessite un certain nombre d'étapes obligatoires.

La recherche préclinique et les tests sur l'animal

Les chercheurs font d'abord des études dites de physico-chimie pour apprécier la stabilité du produit et des études dites «de galénique» pour déterminer la composition de la molécule et les excipients et stabilisateurs avec lesquels elle peut être présentée pour usage.

Pour faire le tri entre toutes ces découvertes, entre ce qui peut être utile ou pas, les chercheurs en laboratoire émettent des hypothèses sur l'activité potentielle de cette molécule sur l'organisme humain (propriétés pharmacologiques). Ces suppositions sont testées sur des cultures de cellules vivantes (études *in vitro*) et secondairement, si la molécule paraît intéressante, sur des animaux de laboratoire (études *in vivo* ou vivisection). Il sera ainsi possible de tester la molécule active d'un médicament sur plus d'une dizaine d'espèces différentes (souris, rats, chiens, lapins, singes...). En pra-

tique, la législation a beaucoup encadré l'expérimentation animale qui est désormais réduite au minimum pour des raisons de coût et... d'absence de fiabilité. Au cours de cette étape, on étudiera notamment le devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique), la vitesse à laquelle il est absorbé par l'estomac ou par le tube digestif, comment il s'élimine par le foie, les reins, mais aussi sa toxicité éventuelle en essayant de déterminer la dose toxique. Concernant cette toxicité, on s'intéressera non seulement aux toxicités immédiates dites «aiguës» mais aussi aux toxicités chroniques plus tardives, en particulier au pouvoir mutagène (provoquant des modifications des gènes pouvant entraîner des malformations ou des cancers chez le patient mais aussi dans les générations suivantes) et au pouvoir carcinogène (créant des cancers chez le sujet étudié). Les éventuels effets sur la reproduction seront également testés.

L'expérimentation animale source d'erreurs

Seules 1,16 % des maladies humaines se voient chez des animaux. L'utilisation de la greffe de la cornée aurait été retardée de quatre-vingt-dix ans et celle des transfusions sanguines de deux cents ans, si l'on avait suivi les résultats d'expérimentations animales non concluantes. À l'inverse, de nombreux autres exemples développés par les défenseurs des animaux² démontrent qu'une expérimentation animale «positive» peut s'avérer funeste pour l'être humain. Citons pour mémoire le scandale récent du Vioxx et plus généralement des molécules de la même famille, ces nouveaux antidouleurs anti-inflammatoires qui s'étaient répandus comme une traînée de poudre sur le marché pharmaceutique mondial et qui auraient tué plus de vingt mille personnes aux États-Unis. Ce médicament avait été testé chez l'animal avant son développement chez l'homme et aucun effet secondaire cardio-vasculaire n'avait pu être repéré.

La recherche clinique

Après les multiples étapes du développement préclinique, les premiers essais thérapeutiques sur l'homme sont réalisés. Les essais thérapeutiques (ou études cliniques) ont pour objectif de confirmer et de préciser l'effet d'un traitement. Sur cent molécules testées, on n'en gardera finalement qu'une quinzaine. On distingue quatre phases dans ces essais thérapeutiques :

Au cours de la phase I, ces essais sont réalisés chez des volontaires sains (entre vingt et quatre-vingts) et rémunérés. Il s'agit principalement de vérifier si les résultats concernant la toxicité et la pharmacocinétique observées chez l'homme sont comparables à ceux qui sont obtenus chez l'animal. On tentera également d'établir la dose maximale tolérée chez l'être humain. Au-delà de leur aspect discutable, car portant sur des sujets sains (qui peuvent développer des pathologies à cause des tests), ces essais ne seraient pas très utiles car « il existe un fossé entre ces données "artificielles" et celles de la vraie vie³ ». On remarquera que pour le sida ou les cancers, ces essais sont souvent conduits directement chez des malades. Or, leur objectif principal n'est pas de rechercher un effet sur la maladie, mais bien d'apprécier la toxicité en déterminant la dose maximale tolérée. Généralement proposés à des malades qui sont au-delà de toute ressource thérapeutique et en fin de vie, ces essais en phase I posent de sérieux problèmes d'éthique. Le Conseil national d'éthique a d'ailleurs tenu à rappeler (avis 73) que pour ces essais : « le rapport bénéfice-risque penche très nettement du côté du risque. [...] Le choix de malades particulièrement vulnérables, parfois mal informés de la gravité même de la maladie, pose un problème éthique dans la mesure où la plupart acceptent de participer à ces essais sans en avoir compris

clairement le but, la portée et en gardant l'espoir d'en tirer un certain bénéfice. La situation est particulièrement douloureuse en oncopédiatrie où les parents, placés devant la possibilité d'un essai de phase I pour leur enfant, doivent donner un consentement à sa place. Ils ne peuvent que se résigner à un présent angoissant ou s'accrocher à un espoir très ténu d'amélioration, pour lequel ils sont demandeurs d'un protocole en ignorant les éventuelles souffrances que leur enfant devra parfois supporter. »

La phase II (bénéfice éventuellement collectif) représente la phase de l'étude dite « pharmacologique ». La molécule est testée sur deux cents à trois cents patients pour confirmer l'efficacité du médicament et le type de patients chez lesquels on pourra l'utiliser en priorité. Il permet également de déterminer la dose optimale du produit. Dans plus de la moitié des cas, la molécule ainsi testée sera plus toxique que chez l'animal et, par conséquent, abandonnée. Parfois, cette étape permet de découvrir des effets imprévus offrant de nouvelles possibilités (et des marchés inespérés !). La cyclosporine qui avait été testée comme antibiotique s'est révélée comme un immunodépresseur puissant au cours d'une phase II, transformant toute l'histoire des greffes d'organes.

La phase III (bénéfice pour certains patients) correspond à la phase d'étude de l'efficacité clinique par essais comparatifs. Elle concerne un plus grand nombre de patients (parfois plusieurs milliers) afin de vérifier les éléments constatés en phase II. Ces patients doivent être représentatifs de la population de malades à laquelle le traitement est destiné (échantillon ciblé). Ces essais visent à démontrer l'intérêt thérapeutique du médicament en évaluant son efficacité, sa tolérance, sa sécurité d'emploi... Il s'agit d'essais comparatifs par rapport à un traitement préexistant et de référence pour la maladie concernée ou par rapport à un placebo (n'ayant théoriquement aucune activité métabolique).

3. Paul Benkimoun et Sandrine Blanchard, « Les suspicions s'accroissent sur les autorisations de médicaments », *Le Monde*, 20 décembre 2004.

Pour cette phase, on applique, en général, la règle du « double aveugle », c'est-à-dire que ni le patient ni le médecin ne savent si le médicament utilisé est le médicament testé ou le médicament connu (ou le placebo) afin de ne pas influencer l'interprétation des résultats. Cette phase III permet d'établir le rapport bénéfice-risque du nouveau médicament par rapport au traitement connu. Si celui-ci semble favorable, le laboratoire qui est à l'origine de la découverte fera une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Bien que délicate dans son concept, cette phase paraît incontournable car, on l'a vu, aucune étude sur l'animal n'est réellement prédictive de la tolérance et de l'efficacité d'une molécule chez l'homme. Elle doit cependant être encadrée de tous les garde-fous éthiques possibles car il est toujours difficilement concevable pour un médecin clinicien, d'abord préoccupé par la santé de son patient et sa fidélité au serment d'Hippocrate (ne pas nuire), de devoir tirer au sort un médicament connu et efficace contre un objet à tester. Si pour les médicaments dit « de confort », la règle du double aveugle et l'accord éclairé du patient sont acceptables, pour des traitements engageant le risque vital, le débat est pour le moins cornélien.

Les essais de phase IV sont réalisés lorsque le médicament est commercialisé et testé sur un nombre considérable de patients (plusieurs dizaines de milliers de personnes). C'est la phase de « pharmacovigilance » au cours de laquelle tous les médecins impliqués sont censés repérer des réactions non prévues. Ces essais permettent d'approfondir la connaissance du médicament, d'évaluer à grande échelle sa tolérance et ses interactions éventuelles avec d'autres médicaments. C'est ainsi que l'on détecte parfois des effets indésirables rares ou très rares qui n'ont pu être mis en évidence lors des autres phases d'essai, puisque l'on fait des tests sur une population beaucoup plus importante. On pourra également mesurer l'effet de la substance sur des popula-

tions spécifiques, des groupes d'âges, des sujets porteurs d'une pathologie spécifique associée à la maladie que l'on veut traiter (notamment le diabète ou les maladies cardiovasculaires). Ces essais de phase IV entrepris dans le cadre de l'indication approuvée par l'autorisation de mise sur le marché doivent normalement avoir une hypothèse à vérifier et des objectifs scientifiques précis.

De quelques problèmes posés par ces essais de phase IV

Ce sont essentiellement sur ces essais de phase IV que porte la controverse. Et cela dépend notamment du type de l'essai de phase IV, de la pathologie concernée et de l'état des connaissances concernant cette même pathologie. Si les médecins savent guérir 20 % ou 80 % des patients atteints d'une maladie donnée, l'intérêt de l'essai de phase IV et sa prolongation au fil des années seront forcément très différents. Ainsi, pour les cancers des os de l'enfant, notre équipe médico-chirurgicale préfère utiliser des schémas thérapeutiques qui ont démontré leur efficacité depuis plus de vingt ans plutôt que de participer à des essais thérapeutiques dont, par définition, on ne connaîtra l'efficacité que dans plusieurs années. Et si leurs résultats sont publiés...

C. Les diverses lois qui protègent l'individu

Nous avons vu qu'au cours du développement historique des essais cliniques, les statistiques ont pris une place de plus en plus importante, soulevant bientôt une série de questions éthiques. De moyen, les statistiques n'allaient-elles pas devenir le but de ces essais ? Les concepts de « traitement *a priori* », de « tirage au sort », de « double aveugle », ou encore de « placebo » de plus en plus répandus dans l'établissement de statistiques « fiables » ont fini par susciter de telles préoccupations qu'il a fallu établir une série de règles précises censées protéger les patients. Ce « dilemme

éthique» s'est imposé avec une acuité particulière aux juges alliés en 1947, lors des procès de Nuremberg, lorsqu'il leur a fallu juger des médecins nazis qui avaient utilisé des prisonniers en 1943 comme cobayes pour leurs « recherches » médicales. En établissant le code de Nuremberg, ils ont cherché à définir ce qui séparait la barbarie des sociétés civilisées. Le consentement volontaire et éclairé du sujet s'est imposé à tous comme la première condition et la plus indispensable d'un essai légitime⁴.

En 1964, l'Association médicale mondiale qui rédige la première déclaration d'Helsinki met en exergue « les intérêts du sujet toujours avant ceux de la science », précisant que « chaque patient, y compris ceux d'un groupe contrôle, devrait être assuré de bénéficier du meilleur traitement disponible. Le placebo est permis seulement si aucun traitement éprouvé n'existe. »

Deux ans plus tard, en 1966, les premiers scandales contre les essais abusifs ne respectant pas le code de Nuremberg éclatent aux États-Unis. L'histoire a retenu le nom d'Henri K. Beecher, « *the contrarian* », l'un des patrons de l'anesthésiologie internationale qu'il révolutionna. Il attira l'attention de ses concitoyens sur les droits des patients bafoués lors des études thérapeutiques. D'abord peu entendu, il parvint à alerter l'opinion publique et les médias américains après la publication d'un article⁵ rapportant vingt-deux exemples de violation caractérisée du code de Nuremberg.

4. « Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de la capacité légale totale pour consentir, qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contrainte ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus ; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience. » Extrait de la déclaration de Nuremberg (1947).

5. Beecher H. K., « *Ethics and clinical research* », *New England Journal of Medicine*, 1966, n° 274, pp. 1254-1260.

Cette prise de conscience aboutit à la création aux États-Unis d'un organisme chargé de contrôler les essais et d'établir des règles éthiques, l'Institutional review board system and informed consent standards. Une pensée pour Beecher⁶ !

Par la suite, l'Association médicale mondiale renforcera les règles éthiques de sa « déclaration d'Helsinki » au cours de plusieurs réunions internationales⁷ pour aboutir en 2000 à une nouvelle mouture du texte de 1964. Ce document qui fixe la primauté des règles éthiques mondiales sur les lois nationales réaffirme dans son introduction : « Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet. » Cette déclaration opère également une distinction très claire entre essai clinique et non clinique et précise : « Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus. » Les informations indispensables à l'obtention du consentement, notamment celui des personnes vulnérables, sont rappelées ; les comités d'éthique voient leur rôle déterminant confirmé ; et enfin, une série de recommandations s'intéressent au financement des études, à leur publication sous forme d'articles scientifiques⁸ et aux éventuels conflits d'intérêts⁹.

6. Et Beecher le mérite bien ! Malgré sa notoriété et sa position élevée à l'université de Harvard et au Massachusetts General Hospital (il y était chef de service depuis 1938), il fut exclu de l'Association américaine des anesthésiologistes (ASA). À cause de ses révélations ?

7. Notamment lors de la réunion de Tokyo en 1975.

8. « Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêts doivent être exposés dans les publications. »

9. « Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, bénéfices attendus, ainsi que

Si la « nouvelle » déclaration d'Helsinki de 2000 (cf. Annexe II) insistait de nouveau, avec une certaine solennité, sur des principes qui semblaient acquis depuis plusieurs décennies, c'est que tout ne se passait pas si bien dans le monde mystérieux des essais galopants et des statistiques triomphantes. Et pas seulement en Corée du Nord ou chez « ces affreux Yankees qui sont vraiment prêts à tout pour l'argent ».

La nécessité d'une législation en France

Dans notre beau pays, d'illustres médecins tel le professeur Georges Mathé dénonçaient l'existence de traitements donnés aux patients et dont l'inefficacité était déjà connue simplement pour faire « gonfler » les statistiques, mais aussi des prescriptions « sauvages » dans le cadre d'essais à l'insu des malades, cancéreux notamment¹⁰. Pour mettre fin à ces dérives, la France choisit de légiférer en adoptant la loi Huriet-Sérusclat en décembre 1988. Ce texte qui concerne toute forme d'expérimentation sur l'homme, non seulement les médicaments, mais aussi les matériaux, les thérapeutiques non médicamenteuses, les recherches en psychologie ou encore même les conditions de vie extrêmes (elle n'a malheureusement pas envisagé les expérimentations cathodiques façon *Loft* ou *Koh Lanta* !) représente un progrès indéniable, au moins symboliquement. Il a le grand mérite d'avoir attiré l'attention du Parlement et de la population sur cette question. Néanmoins, de nombreux amendements adoptés, en particulier celui concernant les « essais sans bénéfice direct » qui s'avèrent particulièrement dangereux si les sujets ne sont pas en état de donner un consentement libre et éclairé (personnes handicapées mentales, sujets âgés, etc.), ont, quelque peu, vidé cette loi de sa substance. « L'intérêt de la

10. Sur ces affaires, lire en particulier l'article « Expérimentations sur l'homme », paru dans le magazine *Médecine douce* de décembre 2000.

recherche passe maintenant avant la protection des personnes. On préfère désormais l'expérimentation à la thérapeutique, c'est-à-dire au malade », déclarait ainsi Catherine Labrusse-Riou, juriste et membre du Comité national d'éthique, quelques mois après l'adoption de la loi Huriet-Sérusclat.

En plus de ce texte, la France, comme tous les autres pays membres, a progressivement intégré dans son droit national les recommandations d'Helsinki et les diverses dispositions de la Convention européenne pour la dignité de l'être humain¹¹. Rappelons seulement que dans son préambule, ce document rappelle que « les progrès de la médecine et de la biologie doivent servir aux générations présentes et futures et non pas subir des déviations contraires à l'objectif qui doit être le leur ». Ce texte reprend également toutes les règles de bonne pratique, déjà connues et précisées dans de multiples chartes internationales et lois nationales. Apparemment, en vain. En effet, ces règles ne sont pas toujours respectées car, manifestement, elles gênent trop les promoteurs des expérimentations humaines qui réclament toujours « plus de flexibilité¹² ». Pour mémoire, il faut se souvenir que le promoteur d'un essai, c'est « l'institution » qui en a l'initiative et donc un établissement hospitalier (public ou privé) ou... un laboratoire pharmaceutique.

Le tournant mercantile des années 80

Or, depuis vingt-cinq ans, la recherche clinique indépendante est peu à peu passée entre les mains de ces firmes pharmaceutiques. Et, pour des raisons strictement commerciales, celles-ci visent à montrer des effets de plus en plus

11. Convention pour la protection des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les droits de l'Homme et la biomédecine rédigée à Oviedo (Asturies), le 4 avril 1997.

12. Cf. Torgerson, « *Ethics review in research* », *British Medical Journal*, 2004, n° 328, p. 710.

nfimes pour toutes les molécules testées. Du coup, elles multiplient les essais et augmentent de façon invraisemblable le nombre de sujets qui y sont inclus. Et voilà comment les dérives s'accroissent...

D'après les essais répertoriés dans Pubmed¹³, cette grande base de données médicales disponible sur Internet, ceux-ci sont passés de mille six cents environ en 1990, à quatre mille en 1995, à six mille en 2000 et à dix mille en 2004. Parallèlement, on notera à titre d'exemple que le soutien financier du gouvernement américain à la recherche médicale est passé dans le même temps de 60 % en 1985 à 46 % en 1994. La part de l'industrie a, quant à elle, grimpé de 40 % en 1985 à 54 % en 1994.

La durée de développement très longue des médicaments qui s'étale sur une quinzaine d'années pousse ces laboratoires pharmaceutiques à multiplier les essais pour tenter de raccourcir ce délai et ainsi rentabiliser le plus rapidement possible leurs recherches et investissements. Et l'avènement des génériques raccourcissant la durée d'exclusivité d'une substance (environ dix ans) et son exploitation commerciale maximale a accéléré d'autant ce phénomène. Il y a une course de vitesse pour commercialiser le plus rapidement possible le médicament. Et puis, le public et les malades potentiels de plus en plus conditionnés par les informations des laboratoires qui « filtrent » dans les médias poussent à la mise en vente sur le marché la plus rapide possible d'un produit censé faire des miracles. Tout le monde s'accorde pour aller vite, et pas forcément bien.

Dans cette quête au *blockbuster*, molécule au chiffre d'affaires de plus d'un milliard de dollars, il faut multiplier et encore multiplier les essais. Et pour conserver un marché qui risque d'être perdu quand cette molécule tombe dans le domaine commun, il faut développer des produits voisins

qui n'apportent pas grand-chose d'un point de vue thérapeutique, mais qui permettent de gagner un peu plus de temps, un peu plus de parts de marché, un peu plus d'argent. Et pour ces « nouveaux » médicaments, il faut obligatoirement de nouveaux essais. Et ainsi de suite. Comme le souligne Marcia Angell, ancien rédacteur en chef du *New England Journal Of Medicine*, l'une des plus illustres revues scientifiques anglo-saxonnes : « L'industrie traite directement avec les médecins universitaires ou à travers des organismes intermédiaires pour avoir accès à des cohortes de milliers de malades pour des essais dont l'objectif n'est nullement le progrès de la médecine en général, comme on le fait croire aux malades volontaires, mais de s'ouvrir un nouveau marché ou d'en conserver un ancien. »

Ainsi, les médecins et les laboratoires sont passés à une fuite en avant. De la systématisation des essais en médecine et de l'amélioration de leur valeur scientifique, ils sont devenus hégémoniques et obligatoires. Comme le notait, il y a quelques années, Jean-Claude Salomon, l'essai randomisé a bel et bien changé de statut. « D'une méthode indiquée, parmi d'autres, pour conduire des travaux de recherche clinique, cette forme d'organisation des travaux fut inscrite dans les règlements. Elle est aujourd'hui la seule méthode admise à la fois par l'administration, l'industrie et les médecins eux-mêmes, parfois à leur corps défendant, pour dire le vrai. Et pourtant, cette méthode tant vantée souffre, comme tout autre méthode, de limites au-delà desquelles elle est non seulement inefficace, mais aussi trompeuse. [...] Hélas, toute approche du sujet est difficile. La plupart des interlocuteurs professent un dogmatisme intransigeant¹⁴. »

14. « Le complexe médico-industriel : quelques questions rarement posées »,

La fin des méthodes traditionnelles

Le drame, c'est que les promoteurs de ces méthodes tentent d'effacer toutes les autres, qualifiant de « non scientifique » tout ce qui n'est pas randomisé ou essai clinique et ostracisant les malheureux médecins qui essaient d'utiliser les méthodes traditionnelles d'observation pour recueillir des informations susceptibles de servir aux futurs malades, voire aux futurs essais thérapeutiques, qui seront chargés de vérifier et valider leurs découvertes ! Notre équipe est stigmatisée car nos patients étant traités de façon personnalisée, ils ne sont inclus dans aucun essai standardisé. Nos publications sur le suivi de groupes de patients traités de manière individualisée sont considérées comme de la « fraude scientifique », devant éventuellement conduire à notre suppression. Bien avant nous, plusieurs sommités du monde médical ont contesté la primauté et les dérives des essais randomisés. Le célèbre cancérologue Lucien Israël par exemple qui s'est clairement expliqué sur le sujet dans son livre *Destin du cancer* (Éd. Fayard, 1997) déclarait ainsi en 2000 : « La pratique, telle qu'elle est actuellement en vigueur dans les essais randomisés, peut nuire à un nombre important de malades¹⁵. » Dans ce même article, il dénonçait « le terrorisme des biostatisticiens qui ont imposé cette méthode », ajoutant même : « je suis totalement convaincu qu'aucun d'entre eux ne laisserait tirer au sort son enfant, s'il avait une leucémie ». Il est vrai que cette position du grand professeur est généralement passée sous silence.

Les essais thérapeutiques légitimes dans certains cas, comme les essais de phase II et de phase III souvent irremplaçables et ceux de phase IV indispensables pour des maladies encore peu curables sont devenus un dogme appliqué en toute circonstance et ne se concluant presque jamais. De fait,

« la plupart des essais sont destinés à s'ajouter à d'autres essais¹⁶ ». La polémique qui nous oppose à nos détracteurs repose sur cette inflation incontrôlée du « tout essai ». Nous ne prôtons pas leur suppression pure et simple, mais seulement la disparition des essais qui bafouent les règles les plus élémentaires de l'éthique. Nous souhaitons une complémentarité entre les essais et les études pilotes « classiques ».

Quelques vérités sur les progrès engendrés par les essais

Pour résumer, souvenez-vous que les partisans des essais thérapeutiques prétendent que seuls ceux-ci permettent de faire progresser les taux de guérison des maladies, qu'ils établissent des vérités scientifiques indiscutables, qu'ils ne nuisent jamais aux malades et qu'ils représentent la seule base fiable de connaissances sur laquelle on doit définir les bonnes pratiques médicales. Face à ce condensé de contre-vérités répétées à l'envi par ceux qui veulent nous imposer une médecine standardisée niant toute valeur à l'expérience clinique et empirique, rappelons ici quelques évidences simples :

– Les progrès en médecine et la découverte de nouveaux médicaments sont souvent le fruit de l'observation ou du hasard. C'est ainsi que Jenner a imaginé la première vaccination, Pasteur compris l'existence des bactéries avant d'inventer le vaccin contre la rage ou encore que Flemming a découvert la pénicilline. Les essais ne font que vérifier et confirmer des découvertes et observations.

– Aucun essai thérapeutique n'a apporté de progrès importants pour la guérison des maladies graves ni permis une découverte médicale majeure. Ce n'est d'ailleurs pas leur but qui est seulement d'évaluer la réalité de progrès imaginés par d'autres.

15. Interview parue dans le quotidien *L'Humanité*, le 25 septembre 2000.

16. C. Hill, « *We should change the conduct of clinical trials in oncology* », *Bulletin du Cancer*, 2002, vol. 89, n° 9, pp. 823-825.

– L'essentiel des progrès dans le traitement des maladies infectieuses, des maladies endocriniennes, des leucémies et des cancers a été obtenu avant 1980, c'est-à-dire avant l'ère des essais contrôlés systématiques.

– La recherche fondamentale joue également un rôle majeur dans les avancées médicales, notamment lorsqu'elle permet d'isoler le produit actif d'une plante dont l'effet bénéfique est connu empiriquement depuis toujours et qu'elle nous donne les moyens de le fabriquer par synthèse chimique ou par génie génétique. C'est ainsi que des dizaines de brevets ont été déposés pour des produits utilisant les principes actifs du margousier, un arbre qui était utilisé pour ses vertus curatives depuis des millénaires en Inde¹⁷.

– Lorsque le progrès provient d'une meilleure utilisation d'un produit connu, un essai en est exceptionnellement à l'origine. Classiquement, c'est un médecin qui constate l'effet bénéfique d'une association ou d'une stratégie particulière. Rosen a élaboré puis conceptualisé empiriquement la chimiothérapie préopératoire des cancers, approche qui depuis s'est imposée pour la plupart des cancers.

– Lorsqu'un inventeur publie ses constatations, les tenants de la « médecine par les preuves » déclarent toujours que les résultats publiés ne sont pas convaincants, que la méthodologie est médiocre et qu'il faut absolument un essai contrôlé pour tout vérifier. Et ils l'organisent immédiatement. Si celui-ci confirme la réalité du progrès qu'ils niaient, ils ne tardent pas à s'en attribuer le mérite. C'est ainsi qu'il est d'usage d'attribuer aux essais thérapeutiques les progrès réalisés dans le traitement des cancers de l'enfant alors qu'en réalité, la majorité de ceux-ci ont été obtenus avant 1983 et que les essais ont, au contraire, plutôt contribué à en retarder

17. Les Indiens qui n'ont jamais fait breveter leurs breuvages curatifs devraient ainsi payer des royalties et des droits sur brevets pour les technologies étrangères qui se sont contentées de mettre en évidence la valeur scientifique d'une substance dont ils ont eux-mêmes découvert l'intérêt !

la diffusion¹⁸. Les associations de malades atteints du sida l'ont parfaitement compris et elles ont réussi à imposer l'usage de la trithérapie sans attendre le résultat des expérimentations humaines à grande échelle que le lobby des essais thérapeutiques voulait inutilement leur imposer.

– Les promoteurs des essais thérapeutiques prétendent indûment qu'ils représentent la « science » et que leurs conclusions sont « toujours fiables ». Mais la méthodologie même des essais, ceux de phase IV en particulier, est imparfaite notamment dans le cas courant d'essai multicentrique (intégrant plusieurs établissements). Par exemple, lorsqu'une séquence chirurgicale est nécessaire pour un traitement, il est très difficile voire impossible de comparer les techniques chirurgicales de plusieurs chirurgiens, qui varient avec l'expérience, la persévérance ou encore la maîtrise technique de chaque thérapeute. C'est ainsi que des études anglaises conduites au milieu des années 90 ont fini par admettre, au vu de leurs statistiques, que les chances de guérison d'un patient atteint de cancer du côlon à stade d'extension égale variaient énormément (de 20 % à 60 % de différence dans sa survie) selon le site géographique où avait lieu l'opération. Domage pour les patients qu'il ait fallu attendre quinze ans pour que les statistiques démontrent ce simple bon sens !

– N'importe quel examen objectif de la littérature scientifique démontre que les essais multicentriques contrôlés sont fréquemment source de conclusions erronées ou qui se contredisent. Dans les essais publiés, si la forme est généralement excellente, le fond est plus discutable. Le cas particulier de l'ostéosarcome (*cf.* Annexe III) est particulièrement édifiant.

– Les investigateurs des essais dont les résultats se sont révélés erronés ne relèvent habituellement pas les discordances entre leurs essais et n'explicitent pas leurs erreurs,

18. Voir l'article « *Childhood cancer survival trends in Europe : a Eurocare working group study* », *Journal of Clinical Oncology*, 2005, n° 23, pp. 3742-3756.

alors que l'analyse des erreurs passées se révèle féconde en médecine, comme dans toute la science d'ailleurs en général. Ils affectent de toujours croire à l'excellence de leur méthodologie puisqu'ils ont invariablement conclu : « un nouvel essai randomisé est nécessaire ! »

Vous l'aurez compris : les essais thérapeutiques ne sont pas plus fiables que les études traditionnelles et ne représentent certainement pas la « vérité » scientifique.

Sur les problèmes éthiques persistants soulevés par les essais

Certains investigateurs (médecins hospitaliers ou libéraux) chargés de mener un essai thérapeutique ne donnent pas toujours les informations indispensables à un consentement libre et éclairé du patient. De nombreux malades acceptent d'entrer dans un essai thérapeutique parce qu'ils espèrent en retirer un bénéfice direct grâce à un nouveau traitement et en étant mieux surveillés que s'ils avaient suivi un traitement standard. Cette « illusion thérapeutique », véritable aveuglement sur la finalité de la recherche, peut faire accepter au patient et à sa famille des risques inconsidérés. Cette « *therapeutic misconception* » décrite et ainsi nommée par Paul S. Appelbaum¹⁹ est particulièrement enracinée en oncologie pédiatrique. Ainsi, dans un article récent²⁰, Barfield confirmait que le consentement des parents était rarement « éclairé », en particulier pour tout ce qui touche à la randomisation ou lorsqu'il s'agit de familles peu éduquées ou d'origine étrangère. Dans un avis (numéro 58) datant de 1998, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) démontrait déjà comment l'existence d'un supposé « bénéfice direct » masquait le véritable objectif de la recherche,

19. « *Clarifying the ethics of clinical research: A path toward avoiding the therapeutic misconception* », *The American Journal of Bioethics*, 2002, vol. 2, n° 2, pp. 22-23.

20. « *Informed consent in pediatric clinical trials* », *Current Opinion in Pediatrics*, 2005, pp. 20-24.

qui n'est précisément pas le bénéfice du patient qui s'y soumet, mais le progrès médical et l'amélioration de la santé du groupe de patients atteints de la même maladie. Pour le CCNE, cette croyance infondée en un hypothétique bénéfice nuit gravement à la transparence vis-à-vis des patients et/ou de leur famille.

Des essais thérapeutiques dangereux pour les malades !

L'examen de la littérature médicale réalisé par le professeur François Lemaire à la demande des sénateurs²¹ montre « qu'un certain nombre d'essais thérapeutiques multicentriques, publiés dans les plus grandes revues internationales à comité de lecture, ont entraîné une surmortalité dans le groupe "nouveau traitement" ». De nombreuses autres études, publiées ces dernières années à l'étranger²², ont également démontré une mortalité beaucoup plus élevée dans les groupes de malades ayant reçu les produits en expérimentation. Non seulement ces éléments sont souvent minimisés mais en plus, la protection contre les accidents toxiques des malades inclus dans un essai est loin d'être correctement assurée. « L'objectif de protection des enfants n'est pas suffisamment atteint du fait des carences du suivi des ECE (essais cliniques chez l'enfant) et de défaut de qualité. La traçabilité des essais n'est pas assurée », constatait ainsi, il y a trois ans, la mission de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) dans son rapport « Les essais cliniques chez l'enfant en France²³ ». Au final, les enquêteurs soulignent qu'ils n'ont pas pu se faire « une idée du nombre d'effets indésirables survenus dans l'utilisation chez l'enfant de médicaments ». En dehors de ces conséquences

21. Pr François Lemaire, « La protection des personnes qui se prêtent à la recherche médicale : de la loi Huriet à la Directive européenne », *Rapport au Sénat*.

22. Voir notamment Armstrong, « *Lessons learned from a clinical trial* », *American Heart Association*, 2004, n° 110, pp. 3610-3614) et Freeman et coll., « *Safeguarding patients in clinical trials with high mortality rates* », *AJRCCM*, 2001, n° 154, pp. 190-192.

23. Rapport n° 2003-126 par le docteur Françoise Lalonde.

éventuellement nocives du traitement testé, ajoutons que le simple fait d'être inclus dans un essai peut diminuer les chances de guérison d'un « malade-cobaye ». C'est la conclusion à laquelle est parvenu le professeur Bacci de l'Institut Rizzoli de Bologne (Italie) en 2003 au terme d'une revue de la littérature sur le traitement des ostéosarcomes localisés des membres. Dans sa conclusion, ce spécialiste des cancers de l'os, écrit : « Globalement, les malades traités dans les centres spécialisés ont bénéficié de 70 % de chirurgie conservatrice et de 59 % de survie en rémission à cinq ans contre, respectivement, 34 % et 47 % pour les essais multicentriques. »

Le mot de la fin

C'est surtout parce que j'ose soulever ces divers éléments, parfois « à charge » mais surtout invitant à un peu plus de « retenue » en matière d'essais thérapeutiques, que mon unité et moi-même sommes si vigoureusement attaquées et calomniées par les représentants de la médecine dite « scientifique ». C'est pour avoir défendu cette position au cours de divers congrès spécialisés que je fus traitée de « vibron cholérique » par certains. Ces communications²⁴ avaient été accueillies très positivement lors de ces manifestations internationales regroupant une partie des plus grands spécialistes de notre discipline. Mais, en matière d'expérimentation humaine, toute vérité n'est pas bonne à dire lorsque l'on est thérapeute. Et gare à vous, simples patients, si par malheur, vous aussi, vous émettez quelques réserves sur le merveilleux avenir en forme de patient-chercheur que beaucoup cherchent à vous imposer !

24. Voir en particulier notre contribution collective, N. Delépine, G. Delépine, S. Alkallaf, B. Markowska et H. Cornille, « *Multicentric randomized trials for high grade osteogenic osteosarcoma. Cost effectiveness* », publiée lors de la Conférence européenne sur le cancer de Vienne (Autriche) du 12 au 16 septembre 1999.

III

LES ENFANTS CANCÉREUX TRAINÉS EN JUSTICE

« Les États parties garantissent à l'enfant, qui est capable de discernement, le droit d'exprimer librement son opinion sur toute question l'intéressant, les opinions de l'enfant étant dûment prises en considération eu égard à son âge et à son degré de maturité. »

Article 12 de la convention des Nations unies relative aux droits de l'enfant.

Vous avez sûrement entendu l'histoire d'Alexandre, adolescent de quinze ans et demi hospitalisé en juillet 2005 contre sa volonté et celle de ses parents pour lui imposer un traitement qu'il refusait. Alexandre, en troisième rechute d'une maladie traitée depuis 2001, avait refusé « l'intensification thérapeutique » imposée. Dans les médias, le débat tourna autour de l'indication médicale de « l'autogreffe ». Je fus scandalisée par le grand nombre de personnes, médecins ou non-médecins, ayant un avis formel sur cette pratique. D'autant que le problème véritablement posé devant la population n'était pas celui du meilleur traitement à proposer à Alexandre, mais bien celui du libre choix thérapeu-

tique. Était-il acceptable que cet enfant et sa famille soient déferés en justice pour refus d'un traitement¹ ?

Je fus choquée parce que la décision en médecine est difficile et qu'elle nécessite pour chaque malade la connaissance précise de son histoire, et en particulier de tous les traitements antérieurement reçus, de l'état clinique, des examens récents, etc. Autant de données non disponibles par voie de presse ! Choquée encore car le terme « autogreffe² » ne signifie rien en soit : il ne s'agit que d'un support à une chimiothérapie lourde qui n'avait pas été détaillée. Choquée enfin car un avis, même de spécialistes, nécessite pour le moins de savoir quels médicaments on prévoit de donner après le recueil de cellules souches du patient. Bref, j'étais indignée de lire et d'entendre autant d'avis péremptoirs sur un dossier dont la plupart des éléments étaient parfaitement inconnus de tous.

Le jeune homme et ses parents refusaient absolument ce traitement expérimental dont les avantages leur paraissaient insuffisants face aux risques encourus. Tel était leur droit d'après les textes légaux. Pas pour le médecin qui eut recours à la justice. Dans un premier temps, celle-ci lui donna raison et l'enfant fut emmené entre deux gendarmes dans un centre hospitalier devenu pour lui synonyme de prison. Qui a pu penser une seule seconde qu'un traitement sous contrainte était capable de guérir ? Comment peut-on envisager une telle absurdité dans notre société où l'on nous rabâche que l'important, c'est la qualité de vie, le suivi psychologique et le soutien nécessaire des patients, cancéreux notamment ?

En appel, le jeune homme fut « libéré ». En dehors de la joie d'avoir retrouvé « leur dignité », selon l'expression des

parents, combien de temps leur faudra-t-il pour panser les déchirures et renouer avec la confiance perdue envers la gent médicale et la justice ? Imagine-t-on les blessures indélébiles infligées à cette famille trois fois touchée. Par le cancer, par le mépris de leur médecin et par l'incompréhension d'un magistrat. Heureusement, les médias firent connaître ce scandale au niveau national et international³ et la population, dans tous les sondages⁴, apporta un soutien massif à cette famille.

Je ne discuterai pas du bien-fondé du traitement proposé dans ce cas précis. Je peux seulement indiquer qu'il faisait partie des propositions possibles pour ce patient, mais qu'il ne s'agissait en rien d'un traitement curateur reconnu internationalement comme LA seule solution efficace. Ce n'est pas une méthode démontrée, mais un traitement à l'étude. Ceux qui ont cru que les parents du jeune homme le sacrifiaient se sont trompés. La médecine n'est pas simple, il ne suffit pas de proposer un traitement pour qu'il soit le seul et le plus efficace ! Il suffit parfois de changer de pays pour trouver une autre « évidence » comme réponse à une situation identique. « Vérité en deçà de la Manche, erreur au-delà », disait déjà Montaigne...

Mais pourquoi au pays des droits de l'homme, où l'on a inscrit dans la loi qu'un patient a le droit de refuser un traitement (même si cela lui enlève éventuellement des chances de survie), a-t-on dénié ce droit à un patient déjà passé par plusieurs traitements, présentés eux aussi comme efficaces, et se trouvant en rechute encore et encore ? Notre devoir de médecins n'est-il pas d'essayer de convaincre les malades d'accepter ce que nous estimons le meilleur pour eux mais, si nous n'y arrivons pas, de passer la main à d'autres et, en toutes circonstances, de toujours respecter le malade et ses convictions. Mon expérience montre que lorsque le médecin

1. Le médecin qui le soignait jusque-là l'avait déferé devant un juge car le jeune homme et ses parents refusaient l'autogreffe suivie d'une chimiothérapie à très fortes doses. Il acceptait par contre tout autre traitement.

2. Recueil à partir du sang du patient des cellules mères, dites « souches » des éléments constitutifs du sang. Ces cellules sont congelées, conservées et rendues au patient par transfusion après qu'il a reçu une chimiothérapie d'un ou plusieurs produits très forts pour permettre à son sang épuisé par les médicaments de se reconstituer.

3. Une émission de la chaîne italienne la RAI 1 s'étonna ainsi d'un tel dérapage au pays des droits de l'homme.

4. Un sondage réalisé au téléphone par la radio RMC Info donnait 85 % d'auditeurs solidaires du malade et de ses parents.

est intimement convaincu de la réelle supériorité d'un traitement par rapport aux autres, il parvient à convaincre son patient. Les échecs viennent le plus souvent de notre absence de certitude personnelle quant au bénéfice réel de la thérapeutique que nous proposons.

Était-ce le cas ? Quelle certitude peut-on avoir en 2005 qu'une autogreffe avec chimiothérapie intensive a plus de chances de guérir le patient en énième rechute qu'un protocole de « sauvetage » conventionnel ? On ne peut se contenter d'avoir la foi en un traitement qui a pu guérir effectivement tel patient de notre connaissance ou nous-même. Surtout : respectons le droit d'Alexandre de refuser un traitement agressif même s'il eut été supérieur en résultats statistiques. Ce qui n'était pas le cas⁵.

Dans la réflexion que nous devons mener avant de proposer une option thérapeutique, il faut évaluer les effets secondaires de chaque technique, les risques de leucémie et de cancers secondaires. Notre métier consiste en permanence à peser dans une balance virtuelle les avantages et inconvénients de tels et tels traitements. Le résultat est parfois tenu tournant autour du 50/50, expliquant les différences d'appréciation entre deux praticiens ou deux équipes. L'un aura évalué à 51 % les inconvénients, l'autre à 49 %, et pour le malade, la décision apparaîtra inverse. C'est toute la difficulté de notre métier qui n'est pas une science exacte mais un art, se servant le plus possible de données scientifiques, mais un art tout de même. Se parer de l'auréole de la statistique ne nous rend pas davantage représentants d'une science exacte. Ou alors il faudrait trouver une formule mathématique qui exprime l'incertitude comme en mécanique quantique !

Je ne vous raconterai pas en détail comment nous avons finalement soigné Alexandre (secret médical oblige !), mais

5. Voir à ce sujet l'étude de Stoneham S et al, « Outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory childhood hodgkin disease », *J. pediatr hematol Oncol.*, volume 26 (11), novembre 2004, pp 740-745.

tout ce que nous avons entrepris l'a été avec son accord et sa participation active. Combien de temps lui faudra-t-il maintenant pour sa résilience, c'est-à-dire pour panser les plaies psychologiques engendrées par ce drame ? Les médecins et le juge qui lui ont infligé cette épreuve n'ont pas dû imaginer la gravité de leur décision, probablement rapide. On casse beaucoup plus vite un individu que l'on peut le croire... Vouloir faire le bien des gens malgré eux est pour moi l'une des caractéristiques des sociétés qui oublient leurs valeurs démocratiques. L'autre, le malade dans ce cas, est un être humain comme vous, comme nous et, probablement, sait-il mieux que quiconque ce qui est bon pour lui.

L'histoire d'Alexandre est-elle exceptionnelle ? Non, le signalement au juge en cas de désaccord sur le traitement à suivre entre parents et médecins constitue une pratique sinon courante du moins non exceptionnelle en cancérologie pédiatrique. Le « scandale de juillet 2005 » n'est malheureusement pas une première dans notre expérience. Et pourtant, les droits des malades et en particulier ceux des mineurs sont bien inscrits dans la loi. En 2002, après l'amendement 1111-4 de la loi de modernisation sociale du 4 mars 2002, dite « loi Kouchner », ceux-ci, ainsi que ceux des parents, paraissaient même définitivement établis. Ce texte précise : « Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix. Si la volonté de la personne de refuser ou d'interrompre un traitement met sa vie en danger, le médecin doit tout mettre en œuvre pour la convaincre d'accepter les soins indispensables. » Pour éviter toute « erreur » d'interprétation, le législateur a même ajouté : « Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment. » Il est de plus écrit noir sur blanc : « Le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle doit être systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision. » Par son article L.1111-5,

cette loi confère également au mineur la capacité de faire valoir son avis contre celui de ses parents et de faire respecter son secret médical vis-à-vis de ces derniers ou de ses tuteurs.

Les traumatismes d'une petite Reine

Il y a deux ans, je fus confrontée à une situation extraordinaire. Des parents d'une enfant âgée de huit ans me contactèrent. Leur fille était, d'après leur récit, en fin de vie. Ils souhaitaient rejoindre notre unité. Ils voulaient « être sûrs » de tout faire pour Reine et, le cas échéant, vivre la fin de vie de leur enfant auprès de notre équipe. Après plusieurs discussions téléphoniques au cours desquelles je tentais de leur expliquer que le déplacement chez nous ne servirait à rien et que la situation de leur fille me paraissait effectivement désespérée, le désarroi de la maman finit par me faire céder. J'acceptais son transfert. La petite dont la maladie s'aggravait rapidement s'était paralysée dans les jours précédents et ne recevait plus qu'un traitement palliatif et une alimentation par perfusion, en attendant la « fin ». Or, quelques heures après avoir donné mon accord, les parents m'avertirent que les médecins du centre hospitalier où Reine était traitée avaient saisi le juge pour interdire son transfert. Celui-ci allait, selon eux, « mettre en danger la vie de l'enfant » ! Reine attendait la mort dans un lit d'hôpital, mais subitement ses parents devenaient responsables d'un décès annoncé à de multiples reprises ! La petite fut mise sous tutelle, avec deux vigiles devant sa chambre, le soir même. Comme si, n'ayant plus l'usage de ses jambes, elle pouvait se sauver ! L'ordonnance du juge montre à quel point les magistrats sont soumis à notre savoir médical, et inhibés par notre pouvoir. Espérons qu'ils seront désormais plus « informés » car ces histoires navrantes se répètent de ville en ville. Déjà quatre au moins à ma connaissance et beaucoup plus si l'on tient compte des menaces qui ont bloqué certaines familles renonçant à changer d'équipe.

Quelle fut la suite de cette mise sous tutelle pour cette petite fille paralysée ? Comme en France tout se règle souvent grâce aux « relations », celles du papa lui permirent de joindre directement le conseiller du ministre de la Santé en charge du dossier de la cancérologie pédiatrique. Celui-ci fut efficace, car quarante-huit heures plus tard, l'enfant arriva chez nous, parfaitement transportable. Comme son transfert avait été refusé pour cause de « danger de mort », elle fut transportée par SAMU jusqu'à l'aéroport de sa ville, puis en avion spécial, puis de nouveau en SAMU depuis l'aéroport du Bourget jusqu'à notre unité à Avicenne. La fillette ne présentant aucun signe de détresse vitale et respirant normalement, les médecins du SAMU s'interrogèrent sur le bien-fondé de cette mobilisation extrêmement coûteuse et disproportionnée. Pour ces experts en urgence, sa maladie avancée ne contrariait en rien un transport en ambulance médicalisée. Qui payait l'addition ? Je ne sais pas, mais lorsque l'on songe aux difficultés budgétaires des hôpitaux, il me semble qu'une ambulance normale eût largement suffi et qu'elle aurait certainement été moins impressionnante pour l'enfant et ses parents. Reine resta quelques semaines dans notre unité, retrouvant un peu sa joie de vivre, avant de repartir en ambulance dans sa ville d'origine où elle décéda malheureusement quelque temps plus tard. Personne ne pouvait sauver cette petite fille, alors pourquoi lui refuser ainsi qu'à ses proches le réconfort d'une équipe qu'ils avaient choisie ? Qui veut-on convaincre (et de quoi) en usant de telles pratiques ? Je ne trouve aucune réponse face à de telles aberrations.

Dans son rapport annuel de 2002, Claire Brisset, le défenseur des enfants, avait insisté sur la nécessité d'obtenir le consentement du mineur, non seulement en cas de proposition d'essai clinique, mais devant toute proposition de traitement. On a du mal à comprendre comment, malgré cette nouvelle orientation sociétale soulignée dans ce volumineux rapport du défenseur des enfants et inscrite dans la loi de mars 2002, on assiste à cette judiciarisation croissante de la

pratique courante en oncologie pédiatrique. Ce comportement est contraire au principe du consentement éclairé nécessaire avant tout acte pratiqué et/ou toute décision médicale. Il méprise l'avis des parents et trompe la justice appelée en renfort en présentant le refus du traitement (ou de l'essai) proposé comme le refus du seul traitement susceptible de sauver la vie de l'enfant. Il est également contraire au droit de second avis.

Le second avis, mythe ou réalité ?

C'était la seconde grande demande des premiers états généraux du Cancer sous le ministère de B. Kouchner : « Soyons clairs : un médecin qui refuse un second avis est un mauvais médecin qu'il faut abandonner sur-le-champ. Le deuxième avis est un droit », comme l'écrit si justement le professeur Thierry Philip⁶. Mais peut-être existe-t-il de « bons » et de « mauvais » deuxièmes avis ? Un père a entendu cette phrase hallucinante dans un CHU de province : « Si c'était pour aller n'importe où, je vous donnerais vos radios, mais pour aller voir Delépine, il n'en est pas question ! » Et lorsque ce père rétorqua à son interlocuteur qu'*a priori* j'étais médecin comme lui, celui-ci répliqua : « Oui, mais on donne les diplômes à tout le monde ! » En clair, vous avez le droit de prendre un second avis sauf chez Delépine !

Ce second avis doit avoir un sens. S'il s'agit simplement de s'entendre dire la même chose par des médecins du même réseau appliquant des protocoles de traitement identiques, les patients ne s'y trompent pas et abandonnent cette idée. Un véritable second avis doit autoriser la consultation de médecins qui utilisent éventuellement d'autres schémas de traitement et de pensée. Leur refuser pour aboutir en cas de désespoir à les jeter dans les bras de marchands d'espoir et autres mages de la médecine miracle. Est-ce le but recherché en diabolisant une équipe comme la nôtre ?

6. *Vaincre son cancer*, Milan, 2004.

Combien de familles ont-elles ainsi été menacées de recours au juge si elles persévéraient dans leur volonté d'aller « ailleurs », laissant supposer que c'était chez nous ? Un certain nombre de parents ne nous connaissant pas et s'étant laissé dire « vous n'allez tout de même pas aller chez Delépine ! » ont, du coup, cherché notre petite unité cachée ! Parmi toutes ces familles menacées, je me souviens de celle d'un pauvre petit garçon, Arthur, âgé de douze ans et déclaré en fin de vie. Ses parents ne croyaient plus à ce pronostic qu'on ne cessait de leur répéter depuis... quatre ans ! L'état de leur enfant s'aggravant, ils m'avaient suppliée de le voir, simplement pour entendre le verdict d'une équipe aux pratiques différentes, pour être sûrs qu'ils avaient tout tenté, pour les aider dans leur travail de deuil le jour venu. J'avais fini par accepter qu'ils viennent à Avicenne, le temps d'examiner leur fils. Lorsqu'ils ont annoncé à l'équipe de « leur » établissement qu'ils souhaitaient me rencontrer, on leur a opposé un refus formel : leur enfant n'était pas en état de voyager et cela mettrait sa vie en péril. On les menaça du juge. Eux aussi. Pour leur éviter le stress supplémentaire que ne manquerait pas de leur causer une opposition à ce diktat, je leur ai conseillé de se soumettre, et je n'ai jamais rencontré Arthur. Quelle image de notre métier, de notre communauté, de la déontologie médicale vont conserver ces parents meurtris ? Celle d'une gigantesque foire d'empoigne ? Au cours de la même période, le recours au juge devint une véritable « mode » ou plutôt une épidémie. En quelques mois, plusieurs familles furent ainsi condamnées. Parmi tous ces drames, il y a notamment la terrible affaire de cet enfant mis sous tutelle le temps d'une amputation, la tutelle étant levée le lendemain de celle-ci. Une autre famille eut, elle, plus de « chance » en contactant, à temps, un avocat qui demanda un référé pour que l'enfant puisse consulter ailleurs.

Ces pratiques n'ont malheureusement pas cessé depuis l'intervention du ministre de la Santé qui a légitimé notre existence en octobre 2004, et la dénonciation calomnieuse

perdure. Dans telle ville, je suis « l'ennemie à abattre », dans une autre « la future emprisonnée », dans une troisième « l'interdite d'exercer »... Le venin se répand, puis il reflue avant de réapparaître ailleurs...

Mais que craignent ces confrères s'ils ont fait leur travail en leur âme et conscience ? Il y a trente ans, au début de mon clinicat, j'ai appris qu'on ne réécrit pas l'histoire et depuis, je m'efforce toujours d'en convaincre les familles. On ne sait jamais ce qui serait advenu avec un autre traitement. Un effet secondaire plus grave voire mortel ? Même si nous avons une autre idée, une autre opinion – et cela n'est pas toujours le cas –, ce n'est en rien une remise en cause de leur pratique et encore moins une insulte à leur approche thérapeutique. Chacun d'entre nous tente d'obtenir les meilleurs résultats possibles en fonction de sa pratique, de ses connaissances, de son expérience, de son intuition aussi ; et si des parents se sentent en confiance avec telle ou telle équipe, pourquoi leur refuser ce choix et les « briser » en même temps que leur consultant de secours ?

Au cours de la période de « la mode à l'appel judiciaire », nous fûmes confrontés à une autre situation ubuesque et tragique. Elle commença, cette fois encore, par l'appel désespéré d'une maman dont le fils de sept ans était traité pour un ostéosarcome (cf. Annexe III). Bloqué dans un plâtre depuis plusieurs mois, Fabien attendait un autre avis, sans aucune chimiothérapie, celle-ci étant interrompue en raison du refus de ses parents de l'amputation décidée par ses médecins et chirurgiens. Le deuxième avis tomba, ce serait effectivement l'amputation. Il n'y avait rien d'autre à faire, prétendait-on (dix-huit ans après, nos articles montrant qu'il n'existe quasiment pas d'indication réelle d'amputation dans l'ostéosarcome en premier traitement !). Les parents refusaient toujours, tout comme leur enfant particulièrement mature (comme la plupart des enfants traités pour de telles pathologies). Il arriva néanmoins en chirurgie où, face à son obstination, on le renvoya en médecine pour que ses soignants lui

fassent comprendre et accepter le « bon chemin ». Mais le petit et sa famille résistèrent malgré le renfort d'un psychologue. C'est alors que sa maman découvrit l'existence de notre unité, grâce à une indiscretion d'une âme bienveillante du service en question qui lui souffla notre adresse, très bas par peur des représailles. Elle amena Fabien en consultation et là, surprise, moi qui m'attendais à une jambe énorme, je découvris une petite tumeur bien refroidie par la chimiothérapie. Pourquoi l'amputer ? Parce que c'est difficile de lui conserver sa jambe ? Parce que les prothèses de croissance sont chères ? Parce qu'on n'a pas l'habitude d'en implanter chez les petits ? Parce que les budgets sont épuisés ? Je ne sais toujours rien des raisons profondes qui ont poussé plusieurs staffs multidisciplinaires à conclure à l'impossibilité de conservation de la jambe. Je me suis précipitée pour obtenir une consultation chez le chirurgien orthopédiste de l'équipe car il n'y avait plus de temps à perdre. La tumeur était en place depuis sept mois et même si elle semblait refroidie, s'il demeurait des cellules vivantes, elles pourraient essayer dans tout l'organisme. Le chirurgien confirma notre avis : nous allions sauver la jambe de Fabien. Il fallut poursuivre pendant quatre semaines la chimiothérapie, le temps nécessaire à la fabrication sur mesure de la prothèse de croissance qui remplacerait l'os malade et pourrait être allongée progressivement au fil des années en fonction de la croissance du garçon. Nous nous mîmes d'accord avec la mère pour une hospitalisation dans les trois jours, le temps de régler les problèmes administratifs propres à notre unité. Grâce à la compréhension du coordinateur responsable des dérogations, j'obtins rapidement un feu vert. Trop beau ! Dans le même temps, la mère reçut un coup de téléphone de son hôpital d'origine la prévenant que si elle ne présentait pas son fils le lendemain dans « son » hôpital, un signalement au juge serait immédiatement déposé. Affolée, elle m'appela et je la rassurai, lui expliquant que dans la mesure où son fils serait admis chez nous, dans un hôpital public

universitaire de Paris, il n'y aurait aucun problème. Mais le signalement allait vite, très vite. Le père de Fabien, rentré dans sa ville d'origine, était déjà recherché par la police pour être présenté devant un juge. Heureusement, nous pûmes joindre le procureur de la République avant que son avion atterrisse, en lui expliquant que l'enfant n'était pas dans la nature mais attendu dans notre service. La procédure s'arrêta. Mais que de frayeurs inutiles pour les parents ! Certains de mes collègues ont-ils conscience qu'en agissant de la sorte, ils fabriquent des infarctus, des crises cardiaques ou des dépressions ? Pas sûr...

Fabien a été opéré. Il a conservé sa jambe et marche de mieux en mieux. Mais sa crainte d'une amputation ne l'a pas quitté jusqu'à son réveil suivant l'opération, et son angoisse a persisté de très longs mois, perturbant considérablement sa rééducation. S'il a pu retourner « normalement » à l'école, il commence seulement à reprendre confiance en la vie. Toute cette violence psychologique, cette pression est indigne de notre pays ! Le drame engendré par un cancer est toujours amplement suffisant. Pourquoi vouloir lui imposer cette amputation ? À quoi servait le signalement ? À obtenir une amputation sous tutelle ? Quelle honte, quelle aberration de rencontrer de telles situations vingt ans – vingt ans ! – après l'opération et la pose d'une prothèse dans un cas similaire chez un enfant de quatre ans. Opéré en 1986, ce garçon est devenu un superbe adulte de vingt-trois ans qui vient d'achever ses études de vétérinaire. Il était venu d'Italie pour conserver sa jambe et... il n'a jamais regretté son voyage ! Comment pourrait-on soigner plus mal deux décennies plus tard ? Qui a eu raison dans l'affaire de Fabien ? L'enfant et ses parents ou « ses » médecins qui voulaient l'amputer ? Comment ces thérapeutes ont-ils pu en arriver à cette extrémité ? Il n'y a pas de hasard !

Ces situations répétitives, dignes des pays totalitaires, semblent être le nouveau mode de réaction d'une nomenclature médicale face à des parents qui refusent d'accepter

intégralement ses décisions. Or, cette manière autocratique d'exercer notre métier s'oppose absolument à l'esprit et à la lettre du code de la Santé publique en vigueur dans notre pays et qui affirme notamment (article R.4127-60) que : « Le médecin doit proposer la consultation d'un confrère dès que les circonstances l'exigent ou accepter celle qui est demandée par le malade ou son entourage. Il doit respecter le choix du malade et, sauf objection sérieuse, l'adresser ou faire appel à tout consultant en situation régulière d'exercice. »

Nous devons en finir au plus vite avec ces histoires aberrantes de passage à l'acte judiciaire. Il faut d'urgence revenir à une pratique humaine en accord avec le code de déontologie, le code de la Santé publique, la loi Kouchner et « l'éthique ». Réfléchissons tous aux conséquences d'un appel au juge, décidé sous l'effet de la colère, du sentiment d'impuissance voire par bonne foi ? Combien de fois dans l'exercice de notre métier, pouvons-nous être vraiment sûrs d'avoir « raison » ? À mon avis, jamais ! Et même dans les cas où nous aurions « scientifiquement raison », nous pouvons avoir tort dans la manière de l'exprimer. L'une des qualités essentielles du médecin est l'humilité, mais cette inestimable valeur semble de plus en plus remise aux oubliettes de notre profession. Serait-elle remplacée par l'orgueil, le péché préféré du diable, dit-on ?

Pour finir, je citerai ce commentaire du psychiatre Jacques de Person, publié⁷ au moment de l'affaire Alexandre, évoquée au début de ce chapitre : « L'important, hormis le cas présent individuel, dans la jurisprudence de cette affaire, nous semble être la croissante faiblesse de l'autorité parentale, face aux autres institutions sociales [...]. Maintenant, il semble que ce soit le juge, à qui l'on demande de trancher parmi les choix médicaux des parents [...]. Décidément,

7. Jacques de Person, « Terres d'asiles psychiatriques : des lieux pour les non-lieux des lois. Étude critique du système psychiatrique français », sur le site <http://jdeperson.free.fr/index.htm>.

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-cratisation. 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.