

**DEA ETHIQUE MEDICALE ET BIOLOGIQUE
PROMOTION 1995-1996**

ETUDES RANDOMISEES CLINIQUES : QUESTIONS ETHIQUES

Elisabeth LUCCHI

soutenu le 27/06/1996

*Ce mémoire est dédié à Jean-Pierre Ancel, qui tout au long de mes études m'a encouragée
à développer une approche multidisciplinaire, et ouverte.
Puissè-je me montrer digne de son estime tout au long de l'exercice de mon art.*

INTRODUCTION

METHODOLOGIE

I. LA CANCEROLOGIE VERS UNE SCIENCE EXACTE ? UN RAPPEL D'HISTOIRE

A La cancérologie en France: une histoire relativement récente

B La chimiothérapie

II- LE MEDECIN-CERCHEUR ET SON MALADE

A Le malade, objet d'expérience de la médecine de pointe

B. L'autre souffrant, objet de soins

C. Le malade collaborateur.

III. DES ETUDES RANDOMISEES CLINIQUES

A Les critères qui "rendent un essai éthique" : une revue de la littérature spécialisée.

B. Les essais en question: l'autre regard de la littérature spécialisée

IV. L'ANALYSE DES ENTRETIENS

A L'exemple de P.E.G.A.S.E

B Avec quels essais choisissent-ils de travailler ?

C Que représentent les protocoles ?

D Quels éléments les retiennent d'en élargir la pratique ou "pourquoi non ?"

V. DISCUSSION ET CONCLUSION

VI. BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

* ANNEXE 2 : PREMIERES DIRECTIVES D'ETHIQUE (1931, ALLEMAGNE)

* ANNEXE 3 : LE CODE DE NUREMBERG (1947)

* ANNEXE 4 : les qualités du chercheur selon Albright

* ANNEXE 5 : P.E.G.A.S.E

INTRODUCTION

L'ontologie est une discipline où les traitements sont très souvent "protocoles", c'est à dire pour la plupart des phases III voire II.

Nous laisserons de côté les essais de phase I pour la construction de ce mémoire. Ils procèdent d'une démarche différente, en ce sens qu'ils expérimentent l'introduction de nouvelles drogues chez des sujets malades, volontaires, auxquels aucune thérapeutique active ne peut plus être proposée. Leurs objectifs primaires portent sur la détermination de la dose maximale tolérée et des effets secondaires dont ils cherchent à savoir s'ils sont prédictibles, tolérables, réversibles, tandis que le bénéfice en terme d'efficacité est aux alentours de 5 %. Ils posent ainsi des problèmes tout à fait spécifiques.

Les essais de phase II évaluent l'intérêt thérapeutique d'une substance, en général sur de petits effectifs, homogènes. Les essais de phase III utilisent ces traitements sur de plus grands nombres de malades, s'intéressent à la représentativité des groupes. Ce sont eux également qui comparent une ou plusieurs drogues ou associations de drogues entre elles ou face à un traitement dit de référence. Le choix de ce traitement peut être comme nous le verrons extrêmement difficile voire controversé. Ce sont surtout ces essais de phase III qui nous intéresseront au cours de ce travail. Nous nous limiterons pour la clarté de l'exposé à parler le plus souvent en terme d'essais à deux bras.

En tant qu'essais à bénéfice présumé direct, ils sont soumis à la loi, à la rigueur scientifique, et dans une certaine mesure aux conditions économiques particulières du pays dans lequel ils prennent naissance. En tant que proposition thérapeutique, ils restent soumis à l'appréciation du clinicien et sa relation au malade, ce dernier étant l'objet partiel de la recherche tandis qu'il est l'objet central des soins.

Il paraît nécessaire de distinguer deux cadres très différents dans leur champ d'application.

D'une part la situation curable; la finalité des essais y est soit d'augmenter le taux de curabilité éventuellement au prix d'une augmentation du risque thérapeutique, celle ci étant à apprécier, soit de réduire ce risque, pour un taux de guérisons au moins égal.

D'autre part la situation palliative, qui reste fréquente et recouvre pour certains cancers la situation métastatique. Ici la finalité des essais peut être soit la recherche d'un moyen de guérison, là encore au prix d'une toxicité et d'un investissement à discuter, soit d'augmenter le confort des patients (préserver une fonction, ou faire disparaître des symptômes etc....)

Pendant longtemps un reproche d'ordre méthodologique a été adressé aux "protocoles", comme l'absence de rigueur dans les critères d'inclusion ou l'absence de randomisation. Nous verrons comment les études randomisées cliniques (ERC) tentent d'y remédier et comment elles se sont imposées dans un domaine où les thérapeutiques initialement peu nombreuses se sont développées en concurrence et le plus souvent autour de la recherche.

Jeune médecin découvrant l'arsenal thérapeutique de la cancérologie, j'ai pu observer une certaine discordance entre une présentation des essais sur le mode de l'évidence par certains médecins tandis que d'autres semblaient plus gênés par leur utilisation, entre la rapidité avec laquelle certains protocoles étaient utilisés et au contraire le retard d'inclusion que d'autres subissaient. J'ai pu également observer les controverses qui naissent des résultats de certaines études, très peu d'entre elles semblant parvenir à créer un consensus.

Par ailleurs l'absence d'enseignement des chimiothérapies si ce n'est sous un angle pharmacologique (classification, effets sur la cellule tumorale, effets indésirables et leur surveillance) surprend le futur oncologue qui découvre que les services fonctionnent avec des protocoles différents, et qui doit se faire une idée en quelques années des différents traitements qu'il aura à proposer à ses patients.

Cette "idée" se construit donc sous l'influence des médecins avec lesquels il travaille, des lectures vis à vis desquelles un certain esprit critique lui est demandé, sans qu'il ait été toutefois formé sur la méthodologie des essais et la reconnaissance de leurs valeurs et de leurs biais, enfin sur l'expérience retransmise et acquise.

Pouvait-il y avoir un lien entre ces différentes observations et lequel ?

Où et comment se développe la relation médecin-malade dans cette médecine "protocolaire"?

Où et avec quelles qualités le médecin y exerce-t-il?

Ces observations m'ont conduite à débiter ce travail, finalement autour de la question suivante:

Dans le cadre actuel de l'oncologie médicale, qu'est ce qui fait obstacle à une plus grande unification des pratiques alors que tous les médecins s'accordent sur le principe d'une recherche à développer en liaison avec la clinique?

Qu'est ce qui est engagé derrière l'utilisation des ERC et comment cela s'articule-t-il avec la relation médecin-malade?

Nous essaierons de voir la part:

* des éléments structurels. Nous verrons comment la cancérologie s'est individualisée et dans quels lieux, et si cela peut être un obstacle au travail en commun.

* des éléments dus au thérapeutes eux mêmes . y a-t-il une obligation morale à inclure des patients dans un protocole activé?

Quelles réticences peuvent-elles s'exprimer? Ne pas inclure est-ce faire perdre une chance au malade ou est-ce préserver la qualité du soin personnel qui lui est proposé? Est-ce éviter pour le médecin de se heurter à de nouvelles difficultés, ou est-ce un moyen de conserver sa relation au malade?

des éléments dus aux protocoles ces réticences ont-elles trait à la méthodologie des essais, ou à leur fonction même. Nous nous appuierons particulièrement sur trois protocoles d'un récent programme à visée nationale, appelé P.E.G.A.S.E. pour discuter les éléments liés aux protocoles en élargissant la discussion à d'autres exemples pris par les thérapeutes.

METHODOLOGIE

Pour informer ces questions j'ai dans un premier temps cherché à voir comment la cancérologie s'était individualisée en France et comment les ERC s'étaient imposées comme standard méthodologique.

Dans un second temps, j'ai établi l'état actuel de la littérature spécialisée, afin de voir sous quels angles était discutée la question éthique relative aux ERC.

Dans un corpus d'articles relativement nombreux, j'en ai retenu quelques uns qui *soit* illustrent le mieux l'état actuel de la question' soit prennent une position particulièrement intéressante à discuter.

Enfin j'ai interrogé huit praticiens en entretiens semi-dirigés, après m'être entretenu du sujet du présent mémoire avec deux autres praticiens et un statisticien.

Ces médecins exercent soit en centre anticancéreux, soit en hôpital, soit en libéral, en région parisienne ou en province.

Il était impossible d'interroger "tous" les cancérologues, ni même de chercher un "échantillon" qui aurait eu la prétention de représenter la cancérologie française. J'ai donc pris comme cadres un programme récent à visée nationale, relatif aux cancers du sein, et sélectionné des médecins qui avaient participé à son élaboration, et des médecins qui s'y conformaient ou au contraire qui n'entraient pas dans ses protocoles.

Je n'ai reçu aucun refus de leur part, et les entretiens ont duré de 35 à 90 minutes. Ils étaient tous au courant de la nature du travail pour lequel ils étaient interrogés, et préférant ne pas enregistrer les entretiens, j'ai pris des notes et retranscrit de façon différée leurs interventions. Ils étaient tous assurés du respect de l'anonymat de ces données.

Je ne leur ai pas demandé de me parler "d'éthique", préférant les inciter à parler de leur pratique des essais, de leur relation au malade dans le cadre d'ERC, et de la place des essais et de la recherche clinique dans leurs propositions thérapeutiques. C'est bien au niveau de cette interface entre le discours et la pratique que se situe la question éthique.

Avec quels protocoles travaillent-ils? (pourquoi certains et pas d'autres)

Comment les présentent-ils aux malades? (peut-on inclure tout patient incluable, et si non pourquoi)

Quels intérêts et quelles difficultés rencontrent-ils au cours de ces pratiques?

J'ai par ailleurs recueilli leur traitement de première ligne ou leur stratégie dans les cancers du sein métastatiques, afin d'illustrer la diversité des pratiques.

Ils ont par ailleurs répondu à un questionnaire (voir annexe n.1) visant à cerner l'importance des essais dans leur pratique et l'intérêt du malade, et à leur poser des questions courtes sur par exemple leurs attentes et leurs espoirs en matière thérapeutique. En dernière position de ce questionnaire apparaissait la question d'une éventuelle différence entre l'éthique du médecin et celle du chercheur.

J'ai fait des entretiens une analyse thématique, pour laquelle j'ai tenu compte de l'état de la question dans une autre sorte de littérature, en particulier sociologique.

La critique venue de l'extérieur est souvent plus acérée que celle qui vient de l'intérieur. Elle n'hésite pas à mettre en lumière d'autres éléments, parfois plus dérangeants, et à poser la question des mécanismes qui sous-tendent les pratiques.

Elle risque en cela de n'être pas entendue par la communauté qu'elle vise pourtant à éclairer, et il m'a paru utile de lui faire une place ici.

Plutôt que de la présenter en tant que telle, j'ai préféré inclure les éléments de réflexion qu'elle propose dans l'analyse des entretiens.

J'ai pris conseil à plusieurs reprises auprès de Mme Huguet et de M. Pinell, que je tiens tout spécialement à remercier ici, ainsi qu'I. Löwy dont j'ai également bénéficié des conseils et des travaux.

Je voudrais également exprimer ma gratitude au Dr. Varette qui m'a beaucoup encouragée dans cette démarche, et dont les qualités médicales ont toujours été un exemple.

Le plan de ce mémoire se trouve donc être le suivant:

I. La cancérologie vers une science exacte ? un rappel d'histoire

A. La cancérologie en France: une histoire relativement récente

B. La chimiothérapie

- 1 De nouvelles drogues
2. Un courant de médecine scientifique
 - a: le rapport Flexner
 - b: l'arrivée des statistiques
3. Les controverses
4. L'exportation du modèle américain

II. Le médecin-chercheur et son malade

- A Le malade, objet d'expérience de la médecine de pointe
- B L'autre souffrant, objet de soins
- C. Le malade collaborateur.

III. Des études randomisées cliniques

- A Les critères qui "rendent un essai éthique": une revue de la littérature spécialisée.
- B. Les essais en question: l'autre regard de la littérature spécialisée
 - 1 Deux articles de référence
 2. L'opposition médecin chercheur
 3. Des modifications de la relation médecin-malade

IV. L'analyse des entretiens

- A. L'exemple de P.E G.A.S
 1. Présentation de P.E G A S E
 2. Entre critiques et louanges
- B. Avec quels essais choisissent-ils de travailler ?
- C. Que représentent les protocoles ?
 1. Une approche scientifique du cancer
 2. La possibilité d'un travail en commun et d'un partage de savoir-faire
 3. Le médecin rassuré
 4. Un intérêt personnel au sein d'un plan de carrière
 - 5 Un intérêt financier?
- D. Quels éléments les retiennent l'en élargir la pratique ou "pourquoi non ?"
 - 1 Des questions de méthode
 2. Un travail loin de la médecine
 3. Les modifications de la relation médecin-malade

V. Discussion et conclusion

VI. Annexes

1. Questionnaire
2. Les premières directives d'éthique médicale (1931)
- 3 Le code de Nuremberg
4. Les qualités du chercheur selon Albright
5. Le programme P E G A S E (maquettes)
- 6 . Arbre-guide à l'usage des cliniciens (Sheldon et al)

I. LA CANCEROLOGIE VERS UNE SCIENCE EXACTE ?

Un rappel d'histoire.

Il n'entre pas dans mon propos de tracer un historique de la cancérologie, mais de chercher des éléments, des repères utiles à l'interprétation des pratiques que ce mémoire entend interroger.

A. LA CANCEROLOGIE EN FRANCE: UNE HISTOIRE RELATIVEMENT RECENTE

J'emprunterai pour ce rappel beaucoup au livre de P.Pinell sur le sujet (réf. 1), mais là encore plus aux repères historiques qui me semblent pertinents pour mon propos qu'à son analyse de la "naissance d'un fléau" et des processus mis en jeu et qui ont abouti à la nécessité de la lutte contre cette maladie et à la mise en place de moyens pour tenter d'y parvenir.

Le premier hôpital pour cancéreux est créé en 1742, par le chanoine Jean Godinot, dans le but de "recueillir les cancéreux pour soulager leur douleur physique et morale". Il est intéressant de noter qu'il est construit en marge de la ville (tant sur le plan géographique que sur le plan de l'accueil qui lui est réservé), parce qu'il présente un intérêt financier (dont l'absence aurait peut-être conduit à en oublier le projet), et pour des incurables vis à vis desquels il n'est pas question de médecine, même celle de l'époque avec ses moyens propres (une visite médicale par an).

Ce projet reste sans suite dans sa spécificité et s'inscrit ainsi plutôt dans la continuité des hospices. Ce constat n'est pas étonnant si l'on se réfère à la médecine de l'époque. Seule la médicalisation des hôpitaux, faisant suite à la crise révolutionnaire (et analysée par M. Foucault, voir réf. 2), pourra permettre d'ouvrir de nouveaux champs de recherches et de pratiques, dans lesquels les nouvelles spécialités pourront ultérieurement prendre place.

La perception du cancer comme une maladie évolutive, et l'arrivée de certains progrès techniques (comme l'asepsie) vont permettre son entrée dans une nouvelle aire de préoccupations: il peut enfin être question de "guérisons", comme l'attestent les succès obtenus par Billroth, Wertheim, Halstedt au tournant du siècle, pour ne citer que ces noms qui restent encore attachés de nos jours à des interventions en chirurgie cancérologique.

Notons l'intrication d'emblée de l'espoir médical le plus grand (la guérison! et de déceptions dont l'explication échappe le plus souvent aux thérapeutes, ce qui ne peut pas être sans effet sur leur pratique.

Les "rayons" font également leur entrée au début du siècle, et la découverte de leurs effets sur les tissus, découverte "accidentelle" par le biais d'effets inattendus sur des personnes "radiodiagnostiquées" ou manipulant, entraîne elle aussi des modifications du champ d'action possible autour du cancer, où vont cohabiter l'espoir et le scepticisme.

En dehors de la dermatologie, où elle est utilisée à des fins thérapeutiques, la radiothérapie pénètre peu à l'hôpital. Il n'existe avant la première guerre mondiale à Paris que quatre services qui la développent. Ce nouvel espoir est donc initialement dans d'autres lieux et dans les mains de chercheurs, de "fondamentalistes", que de nombreux éléments séparent des chirurgiens qui commencent à traiter les cancéreux. (voir réf. 1: le système hospitalo-universitaire français: dominants et dominés, p.81 à 85 et p. 104).

Le développement expérimental de la radiothérapie sur des incurables va permettre de mieux définir l'action des rayons sur les tissus, de codifier leur utilisation et de parvenir à l'individualiser en tant que thérapeutique.

Ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale que la section biologique de l'Institut du radium créée en 1913 et initialement dévolue à la recherche sera rattachée à l'Institut Curie.

A ce moment, les Centres Anti-Cancéreux (C.A.C) seront des centres de traitement du cancer où la radiothérapie occupera une place centrale, devant la chirurgie.

Tandis que la faculté de médecine s'intéresse peu à cet institut au moment de sa création, les hospitalo-universitaires s'intéressent à la pathologie cancéreuse.

L'association française pour l'étude du cancer (AFEC) voit ainsi le jour en 1906; elle regroupera des scientifiques et des médecins pour un travail durable.

Une autre naissance de la cancérologie se situe autour de la première guerre mondiale. Plusieurs facteurs sont là encore déterminants, parmi lesquels

- une prise de conscience de l'Etat "maladies sociales" et son implication dans leur prise en charge-

- la création de trois services pour cancéreux des armées en 1917. Ce sont les premières structures spécialisées, et une réelle collaboration y est rendue possible par les circonstances, collaboration de fait de la médecine clinique, sociale et expérimentale.

- la création, dans ce mouvement qui tend à reconnaître au cancer une dimension sociale, de la Ligue contre le cancer, va permettre de pérenniser les lieux à l'origine de centres anticancéreux. La collaboration des différentes disciplines y restera possible, même en temps de paix.

Conseiller politique, groupe de pression (regroupant des personnalités influentes d'horizons multiples), instrument de propagande et "d'éducation" de la population, œuvre philanthropique d'un nouveau genre, la Ligue devient un point d'ancrage de la lutte contre le cancer en France et de l'organisation des institutions.

Les trois services des armées obtiennent un statut spécifique, la fondation Curie est ouverte sous la tutelle de l'Institut Pasteur (voir réf. 1 : p. 150 à 155 pour son fonctionnement particulier), un service est créé à Paul Brousse par G.Roussy en 1921.

A cette date il existe cinq services à Paris, subordonnés à la chirurgie et quasiment sans lien avec la recherche, et des équipements lourds à Strasbourg. C'est à ce moment qu'arrive le projet Bergonié de création d'un réseau de lutte contre le cancer, basé sur des centres pour malades curables.

Un compromis est trouvé entre les services qui veulent se spécialiser, le nombre forcément restreint de centres anticancéreux reconnus par l'Etat, le coût des nouvelles techniques, et la défense de la médecine libérale: les centres seront dévolus aux patients qui peuvent bénéficier de la radiothérapie, le reste est laissé aux différents services.

Une controverse sur l'enseignement et la "stabilité des connaissances" est soulevée (voir réf. 1, p.195): soit il s'agit d'une recherche expérimentale et seuls les médecins engagés dans la recherche peuvent en faire bénéficier leurs malades, soit il s'agit d'une connaissance stable, enseignable, et donc diffusable.

Deux autres points méritent à ce stade de retenir l'attention:

- la disparité des soins et traitements dispensés sur le territoire national dans ce premier exemple de médecine lourde et coûteuse

Ayant trait au développement d'une médecine scientifique et au devoir de soin des médecins, cette question est au centre de la définition de la médecine hospitalière.

- la question des incurables qui demeurent tenus à l'écart des services spécialisés, et tiennent une part importante du discours de la Ligue et de ses efforts.

" Il n'y a donc plus lieu de ranger dans une classe à part et à l'écart des autres malades le cancéreux dit incurable...Nos connaissances sur l'état des cancéreux aux périodes avancées de la maladie se sont considérablement précisées et il est devenu inhumain de les considérer comme des réprouvés qu'on doit abandonner à leur triste sort. Au contraire il est démontré que ce sont des malades comme les autres qu'on peut soulager et dont on peut prolonger l'existence" (T. Marie "sur la nécessité de la création d'établissements pour cancéreux dits incurables", cité par P. Pinell réf. 1 p. 246) " C'est d'abord la dénomination d'incurable qu'il faudrait supprimer. Que la maladie soit ou ne soit pas guérissable le médecin lui doit des soins.../Le médecin abandonne-t-il un malade lorsqu'il sait qu'il ne peut sauver son existence? Pourquoi en serait-il différemment en cas de cancer?"

Pour les cancéreux le médecin peut toujours quelque chose. Ce sont les pansements ce .sont les .soins qui atténuent la misère ce .sont .surtout les remèdes contre la douleur. C'est aussi l'apaisement moral Les moyens thérapeutiques actuels par les rayons donnent des possibilités nouvelles Combien de malades peuvent être soulagés et prolongés! Il n'est plus possible de faire une démarcation entre les cancéreux curables améliorables et désespérés.

La question? des incurables sera résolue le jour où /..les hôpitaux publics considéreront comme un devoir de recevoir les cancéreux qui .sont de leur région quel que soit le stade de leur mal et où les centres anticancéreux accueilleront ceux qui se présentent à leur consultation et qui nécessitent des soins impossibles à assurer chez eux et aussi ceux qui reviennent après un premier traitement en état de récurrence. " (réf. 1 p. 248)

Après ce bref exposé, on voit apparaître différentes modalités qui jusqu'à la seconde guerre mondiale régissent le fonctionnement des centres et des différents services hospitaliers? et leur séparation.

Notons l'importance des " personnalités " qui ont permis leur élaboration.

Cette discipline, construite en marge des spécialités établies et de la faculté, apparaît d'emblée liée à la recherche fondamentale.

L'après seconde guerre mondiale marqué par le développement des chimiothérapies verra s'accroître son désir de “ scientifique ”.

B. LA CHIMIOThERAPIE

1. De nouvelles drogues

Suite à des découvertes aux Etats-Unis pendant la guerre sur les gaz toxiques et la nutrition, on découvre des substances capables de faire régresser des lymphomes et de mettre en rémission des leucémies.

En 1945, Sloan (directeur de la General Motors) subventionne la création d'un institut de recherche sur le cancer où seront appliquées les méthodes de la recherche industrielle et place à sa tête C.Rhoads, ancien directeur de la division médicale du département de guerre chimique.

Un criblage des molécules est alors mis en place, doublé d'un programme similaire du National Cancer Institute.

Parallèlement est créée une agence gouvernementale, le Cancer Chemotherapy National Service Center (CCNSC), pour coordonner les activités des organismes impliqués et standardiser les méthodes d'évaluation des substances. Elle apporte un financement important, que seuls les Etats-Unis peuvent se permettre à l'époque, et un haut degré de coordination administrative, qui permettent de développer autour d'essais thérapeutiques une nouvelle spécialité médicale, l'oncologie, organisée en réseau, liée à l'industrie et à la recherche.(réf: 3).

La chimiothérapie est ainsi permise par la rencontre entre un programme gouvernemental, des préoccupations médicales, et des intérêts industriels.

2. Un courant de médecine scientifique

Pour Jean Bernard (réf. 4), la médecine est entrée dans sa cinquième phase, scientifique. Après avoir été magique, puis contemplative elle a commencé à devenir un peu efficace, puis efficace mais de façon empirique. Actuellement, elle rationnelle, rigoureuse, fondée sur la biologie moléculaire et souvent efficace. Elle devrait conduire, si nous suivons la logique du Pr. Jean Bernard, à une médecine préventive.

En tous cas elle utilise d'autres sciences (mathématiques, biologiques etc.) pour se donner l'allure d'une science.

Ce désir de scientificité se retrouve à plusieurs niveaux et a été encouragé par plusieurs événements. Nous nous intéresserons au rapport Flexner et à l'utilisation de méthodes mathématiques en médecine.

a: le rapport Flexner

En 1910 aux Etats-Unis Flexner établit un rapport sur la médecine, à la demande des pouvoirs publics, dans le but de réformer l'enseignement. Outre certains aspects ressortissant d'une idéologie bien particulière (élimination de fait de l'accès aux études des minorités, des plus pauvres et des femmes), ce rapport fait état d'une médecine non scientifique et propose un réaménagement scientifique des pratiques et de l'enseignement. Les médecins y seraient hautement qualifiés et sélectionnés, auraient travaillé au moins deux ans dans un laboratoire, utiliseraient des méthodes scientifiques et feraient eux-mêmes de la recherche pour pouvoir l'enseigner. L'hôpital y est conçu comme un laboratoire d'investigation clinique.(réf. 5 p. 169).

Son second rapport (1910-35) établit la base d'une réforme hospitalière, visant à établir le “plein temps”, transformer l'hôpital en une unité centrale de soins et de recherche, -véritable “usine de transformation de malades non productifs en citoyens productifs” - et standardiser les méthodes.

A la même époque en Europe sont élaborées les premières directives visant à encadrer l'expérimentation sur l'être humain et à en introduire les principes et les méthodes dans l'enseignement.

b: de l'utilisation des statistiques

L'apparition des statistiques, remonte au XVIII^e. siècle (réf. 6, 7), et a occupé une place importante dans les années 1850, mais leur utilisation et leurs théories se trouvent renforcées au XX^e. siècle. De la même façon, la randomisation, nabot à la fin du siècle dernier et prend son essor dans la seconde moitié du XX^e. siècle dans les études randomisées cliniques (ERC), qui deviennent un moyen d'augmenter la qualité de la thérapeutique.

Il est impossible de passer sous silence les travaux de Fisher (réf. 8) qui restent cependant étrangers au milieu médical jusque dans les années 40. Les défenseurs des ERC étant dans une position de persuasion, il y avait peu de place pour expliquer à des non mathématiciens la subtilité et la complexité de ses travaux.(réf. 8 p.21).

C'est dans ce contexte de persuasion que les travaux de B. Hill (qui ont présidé au grand essai sur la streptomycine en 1948) trouvent un écho plus favorable, tandis que de nouvelles drogues arrivent sur le marché. Les ERC apparaissent ainsi comme

le moyen objectif de discriminer les différentes drogues en compétition, de modérer l'enthousiasme qu'elles font naître, et de guider leur prescription.

La relative simplicité des théories de Hill a permis de convaincre les médecins de leur valeur scientifique et ainsi autorisé la percée des ERC, qui survient dans les années 60.

Par ailleurs en instituant comme loi les idéaux méthodologiques de la communauté de recherche la FDA a stimulé l'accroissement des compétences statistiques dans l'industrie pharmaceutique (Marks, réf. 6, p.12). De plus en plus de statisticiens concourent à l'élaboration, la conduite, et l'analyse des essais, ce d'autant que le NIH entend (dès 1953) former des statisticiens intéressés en médecine et offrir aux médecins des formations d'été en statistiques, et fait un effort financier important.

La littérature des années 50 montre indirectement l'effort de persuasion et de réorganisation autour des ERC (réf 8, bock V "Managing chance: statistics and therapeutic experimentation after world war II", p.36): leur procédure n'était pas familière, mais les réformateurs insistent sur le fait qu'il n'existait pas de différence de fond, que la rigueur des ERC permettait au contraire une meilleure recherche que les anciennes pratiques, plus transparente, et plus efficace..

Inclure dans les ERC, c'était aussi accepter de reconnaître les limites des connaissances médicales. Les essais devaient être mis en pratique précocement, avant que les médecins ne croient en un traitement donné. Ils permettaient aussi que la responsabilité thérapeutique du médecin soit éclairée scientifiquement, et non plus par l'autorité dont jouissaient certains d'entre eux, ou l'information industrielle, ou le désir des malades...

C'est en partie ce qui expliquera les controverses qui naîtront autour des ERC quand elles se seront plus largement développées.

3. Les controverses

Elles apparaissent dès les années 60, dues aux nouveaux développements de la théorie des statistiques. et aux résistances de certains médecins à la prééminence des ERC.

Certains réclament de nouvelles techniques qui incorporeraient l'expérience acquise au lieu de l'exclure arbitrairement.

La randomisation comme moyen de rendre une étude fiable est remise en question.

Un débat s'ouvre sur l'apport des ERC dans la pratique: les prescriptions médicales mettent en jeu toute une palette d'éléments, qui ne recouvre pas seulement les critères donnés par les résultats des ERC, dont l'influence ne peut donc pas être absolue. Pour H.Marks, les réformateurs ont raté l'occasion d'expliquer la fragilité du nouveau système à produire des données fiables et qui feraient autorité (réf. 8, p. 35).

C'est l'incertitude liée aux maladies chroniques et plus particulièrement aux cancers qui rend possible les controverses. Nous en développerons plusieurs aspects ultérieurement.

Ce qui semble intéressant, c'est que leur critique débute tôt, qu'elle est le fait de gens compétents et qui les pratiquent, qui ne nient pas leur apport à la médecine moderne mais insistent sur leurs limites et la nécessité d'une réforme.

Il se trouve actuellement, dans la littérature comme dans les services, des défenseurs farouches des ERC et d'autres qui sont dans le courant sus-cité, souvent associés à des propositions méthodologiques alternatives. Celles-ci sont souvent plus complexes, encore peu diffusées, peu entendues, dans un monde où la reconnaissance par les pairs, comme le dit I Löwy (réf. 9 p.15), rend malaisée "l'opposition à un consensus, fut-il temporaire et fragile".

4. L'exportation du modèle américain

Il n'existe pas d'étude comment en France a été importé ce modèle, mais il existe des études sur son exportation dans d'autres pays, en particulier l'Angleterre, ou sur leur rôle dans la profession médicale.

Suivre le modèle des ERC comme il s'est construit aux Etats-Unis, c'est faire l'impasse sur les différences culturelles et institutionnelles qui existent entre les différents pays. Or, du débat éthique, il est difficile d'exclure les références à l'environnement et aux préférences culturelles des médecins et des patients. Nous utiliserons plusieurs travaux pour la construction de ce chapitre (réf. 8, 9, 10, 11)

- Aux Etats-Unis, la cancérologie s'est construite autour de médecins référents, nombreux, qui croient en l'agressivité des traitements et en l'utilité de l'expérimentation pour lutter contre la maladie. Il est parfois des centres où au lieu de signer pour

chaque essai, le patient entre et signe un consentement à la recherche, reconnaissant par là qu'il est dans un centre de recherche, et qu'il entend y participer.

Les médias parlent des nouvelles drogues, ou procédés, il existe une compétition directe des médecins entre eux dans un système de soins libéral, l'entrée dans un essai peut être un moyen d'accès à la gratuité des soins, le pays a pu fournir un effort organisationnel et financier considérable. La spécialité s'est numériquement développée (quasi doublement entre 1981 et 1985).

- En Angleterre par exemple (voir réf. 10) les oncologues sont plutôt des consultants, qui donnent leur avis sur le traitement mais ne l'effectuent pas, ils sont peu nombreux (40 à 50 en 1981 et 1985, soit 1/10 proportionnellement à la population par rapport aux États-Unis), émettent des doutes quant à la nécessité de développer des thérapeutiques agressives dans les cancers avancés ou métastatiques et également quant à la nécessité de développer massivement les essais selon le modèle américain. ("The improvement in the results of cancer treatment in the past decade, although stimulating is modest in relation to the extent of the problem. They are a stimulus for endeavour, but hardly justify the massive expansion of clinical effort such as has occurred in the United States, where the proliferation of medical oncology surely have provided food for thought even for those who rejected the critics of Illich.", Peckham M. cité dans réf. 10), accordent une place de choix au confort du malade et à sa qualité de vie (dont témoigne l'effort réalisé précocement dans les soins palliatifs et le traitement de la douleur). Par ailleurs les médias sont plus discrets, le système moins libéral et les choix de santé publique assez prédominants pour que la question du coût des traitements soit au centre de certaines décisions.

On aboutit ainsi à une différence de traitement par chimiothérapie de l'ordre de 5 à 6 pour 1 entre ces différents pays.

II. LE MEDECIN-CHERCHEUR ET SON MALADE

Comme nous l'avons vu plus haut, le cancérologue est un médecin particulier par l'arsenal qu'il propose, qui a toujours été lié à la recherche.

Nous laisserons de côté la chirurgie, pour la clarté de l'exposé et l'homogénéité des sujets interrogés, bien qu'une forme de recherche s'y exprime également depuis les grandes innovations de la fin du XVIIIe siècle, explorant à leur tour la survie, la morbidité et la qualité de vie des patients selon les différentes techniques chirurgicales employées et les innovations qui s'y rattachent.

La cancérologie n'est certes pas l'unique lieu de la rencontre entre la recherche et la médecine, mais elle est en tous cas un domaine où la "recherche clinique" est omniprésente, mettant en scène des techniques lourdes (associations radiochimiothérapeutiques, intensification thérapeutique avec autogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, immunothérapies par exemple) face à des patients fragilisés par une maladie qui n'est jamais anodine tant sur le plan physique que sur le plan psychique.

Elle n'est pas non plus l'unique lieu d'une relation médecin malade forte et importante, difficile aussi, mais l'investissement, l'intersubjectivité, la dimension émotionnelle y sont certainement exacerbés.

Les centres anticancéreux se sont dotés d'"attachés de recherche clinique"-que certains services hospitaliers leur envient en attendant leur tour -médecins certes mais spécifiquement attachés à la connaissance des protocoles et au recueil des données. Il est intéressant de noter que leur activité clinique n'a d'ailleurs pas de valeur légale.

Nous pourrions présenter sous trois angles cette relation du médecin-chercheur à son malade, en précisant qu'aucun n'est là encore propre à la cancérologie: le malade objet d'expérience, le malade souffrant, objet de soins et d'attentions particuliers, enfin le malade collaborateur du médecin et de la recherche.

A. LE MALADE OBJET D'EXPERIENCE DE LA MEDECINE DE POINTE

En des termes parfois très peu euphémisés, le patient peut être considéré comme un sujet d'expérience, le "*meilleur animal de laboratoire*" (Albright).

Aucun modèle expérimental ou animal n'est certes capable de reproduire les caractéristiques et réactions de ce qu'il est censé représenter. Les exemples ne sont pas rares d'effets primaires ou secondaires découverts seulement après l'étape de l'expérimentation animale. Citons pour rester dans notre sujet le syndrome de fuite capillaire et certaines toxicités cardiaques de l'interleukine 2.

Et plus encore que le malade tout venant et payant, historiquement c'est le patient hospitalisé qui est ainsi considéré. Foucault résume en ces termes cette interrogation propre à la médecine clinique et qui s'est seulement transformée: "*le problème moral le plus important que l'idée clinique avait suscité était celui-ci: de quel droit pouvait-on transformer en objet d'observation clinique un malade que la pauvreté avait contraint à venir. demander assistance à l'hôpital? Il avait requis une aide dont il était le sujet absolu dans la mesure où elle avait été conçue pour lui; et on le requiert maintenant pour un regard dont il est l'objet et l'objet relatif puisque ce qu'on déchiffre sur lui est destiné à mieux connaître les autres. Il y a plus: la clinique en observant recherche; et cette part qu'elle fait à la nouveauté l'ouvre sur le risque.*" (réf. 2, p.84)

L'oncologie médicale n'a pu progresser qu'au prix d'expériences, dont on connaît au moins certaines conséquences néfastes, y compris sur les expérimentateurs eux-mêmes. La forme actuelle la plus répandue de ces expérimentations est représentée par les essais thérapeutiques.

Cette vision du malade est parfois reprochée dans certains discours tenus à l'encontre des médecins, incluant les spécialistes en cancérologie et il est impossible de nier qu'elle prend naissance au moins en partie dans le comportement de certains médecins.

Analysons à titre d'exemple les propos rapportés d'un patient atteint d'une maladie de Hodgkin (réf. 13). "*Je m'aperçois que dans les hôpitaux on est pratiquement traité comme des bêtes il y a trois ans on me faisait une chimio qui ne me convenait pas.*"

Depuis un an et demi les médecins ont essayé une nouvelle chimio qui me réussit parfaitement et voilà que depuis un mois ils ont tout arrêté et ils veulent recommencer encore un nouveau traitement... Je ne comprends pas pourquoi nous malades de toutes sortes de cancer on nous compare à des bêtes ou à des cobayes...".

Il y aurait beaucoup à dire sur ce discours que chacun d'entre nous a pu entendre, particulièrement en cas d'échec du traitement. Insistons sur quelques aspects qui conduisent à fausser la relation du malade au médecin, à altérer sa confiance et à rapprocher effectivement le patient de quelqu'un qui subit: " une chimie qui ne me convenait pas à ", entendons par là une chimiothérapie aux effets secondaires particulièrement bruyants pour le malade, qui n'en avait certainement pas été prévenu attentivement ou dont les plaintes quant à son inconfort n'ont pas été prises en compte (parce qu'il répondait au traitement?), l'hypothèse d'une alternative thérapeutique ne pouvant pas à cette époque ne pas avoir existé. " Maintenant ils arrêtent alors que le traitement / lui / convient ", et l'on peut supposer que s'il n'a pas beaucoup d'effets secondaires, il n'a pas chez lui d'efficacité non plus, ce que le patient ne sait pas. Comment peut-il alors adhérer et comprendre?

Enfin il y a "eux" et "nous", deux univers bien séparés, le monde de ceux qui savent et le monde de ceux qui subissent, sans le partage du doute, des alternatives thérapeutiques, et parfois des impasses.

C'est cette même image qui prévaut dans la littérature (citons pour ne pas quitter notre domaine la présentation aux étudiants de la tumeur de la mère dans "seules les larmes seront comptées", d'H. Biancotti)

Cette Crainte d'une médecine "déshumanisée" se retrouve également chez certains médecins (voir Smith plus loin ou plus globalement la nouvelle version du code de déontologie, qui, si elle insiste tant sur certains points montre par là même indirectement qu'il en est encore besoin, qu'ils ne sont pas acquis...)

Une des revendications de la médecine oncologique moderne est sa part scientifique, qui se veut rassurante, seule capable de mener à des réalisations thérapeutiques convaincantes. Cela inclut le risque pour le médecin de se penser face à un sujet d'expérience.

" Or à revendiquer la scientificité la médecine se trouve aux prises avec une contradiction énorme . considérer soit objet de manière neutre, ou considérer l'humain et sa relation à celui-ci. Comment donc concilier la relation et son contraire? Question qui nous montre sans doute la possibilité d'une évolution médicale à deux vitesses: la première où les médecins seront auprès des malades dans la relation humaine et thérapeutique la seconde débarrassée de ces procédures et pour laquelle seul l'objet d'étude sera pris en compte le matériel humains étant dépourvu de toute ambiguïté subjective.

Le spécialiste ne sera plus aux prises avec ses contradictions pénibles: le système hospitalier permet et prédispose à ce type de relation, l'individu reste anonyme pétri d'ignorance dans son humilité de simple humain dépourvu de savoir mais joue désormais un rôle dans l'avenir de la discipline: en tant que "cas" il peut être exemplaire. " (réf. 14 p.121)

Dans un cadre de recherche où l'objet d'expérience est l'être humain, a émergé, devant la crainte d'abus possibles, la nécessité d'un encadrement. Celui-ci vise à protéger les sujets qui se soumettent à des expériences.

Parfois il a visé également à développer chez les expérimentateurs des connaissances jugées indispensables à la pratique de la recherche sur l'être humain.

La communauté médicale s'est ainsi dotée, à côté de la déontologie proprement dite, d'un code éthique, et s'est vue progressivement assigner des lois et des textes de loi.

Rappelons rapidement la chronologie de ces événements:

le code de **déontologie médicale**: il n'est pas besoin de rappeler que son existence est aussi ancienne que la médecine elle-même, avec pour les pays occidentaux l'héritage de la médecine hippocratique et le serment d'Hippocrate, actuellement modifié. Cependant, il est intéressant de rappeler que certaines entorses ont pu lui être infligées au nom d'une certaine "morale de l'utilité". Citons par exemple la greffe en 1891 d'un cancer du sein sur le sein controlatéral lors de l'intervention sur la tumeur primitive, qui a certes choqué la communauté médicale (séance du 23.06 1891 de l'Académie de médecine) mais n'en a pas moins été utilisée à la compréhension des phénomènes cancéreux. Même si nous nous gardons d'interpréter ce geste à la lumière de l'actuelle déontologie médicale et de l'état présent des connaissances, il nous incite néanmoins à réfléchir.

le premier code **d'éthique** médicale, lui, a été créé en 1931, sous la forme d'une circulaire du ministère de l'intérieur, en Allemagne. Il faisait suite aux directives du ministère des affaires spirituelles en Prusse, en 1910. (voir annexe 2). Plusieurs points sont à noter dans ces premières directives thérapeutiques et scientifiques quant à l'expérimentation sur l'homme: la "proportionnalité" escomptée entre les bénéfiques et les effets secondaires attendus, l'importance accordée au consentement du patient (son absence interdisant la pratique de l'expérimentation sur le sujet considéré), au traitement des données, au suivi par un médecin habilité et la nécessité d'enseigner dès l'université les devoirs du médecin se rapportant aux expérimentations sur l'être vivant.

La charte éditée, elle, en 1935 par l'association professionnelle internationale des médecins se rapporte plus à la déontologie qu'à l'éthique, et laisse en particulier de côté les questions de l'expérimentation sur l'homme.

Il faut ensuite attendre la fin de la deuxième guerre mondiale, la révélation des crimes perpétrés par les nazis, et leur (premier) jugement lors du procès de Nuremberg pour aboutir à dix principes d'éthique médicale en 1947 (voir annexe 3).

les **textes légaux et les directives internationales**: Il aura fallu enfin attendre l 964 pour parvenir à la déclaration d'Helsinki et à des législations particulières à chaque pays, avec en France un texte de loi visant la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales en 1988, puis les récentes lois dites de bioéthique.

B. L'AUTRE SOUFFRANT OBJET DE SOINS

Il me semble essentiel de s'attarder sur cette vision là du malade, celle qui convoque auprès de lui, qui fait qu'on l'écoute, qu'on cherche à le comprendre, à l'aider.

C'est aussi cette approche qui peut faire que le médecin ne l'entende pas, parce qu'il a également une histoire qui entre en résonance avec la sienne, parce qu'il a un désir d'aide, parce qu'il est plus ou moins humble dans ses choix, parce qu'il tente de se protéger. Il peut alors parfois se retrancher derrière une image de malade, en quelque sorte.

“ C'est en pénétrant dans les asiles où languissent la misère et la maladie réunies qu'il sentira ces émotions douloureuses; cette commisération active, ce désir ardent de porter le soulagement et la consolation, ce plaisir intime qui naît du succès et que le spectacle du bonheur répandu augmente. C'est là qu'il apprendra à être religieux, humain, compatissant”: on trouve ces mots dans un ouvrage de la fin du XVIII^e siècle qui porte (déjà...) le titre significatif ci “<essai sur les moyens de former de bons médecins” (Menuret, Paris)

Plus près de nous, Robert Le Bret, secrétaire général de la Ligue contre le cancer rappelait les devoirs du médecin envers le malade, permettant de conjuguer “ *l'idéal scientifique et l'idéal chrétien* ” (réf. 1)

L'approche de l'autre souffrant ne peut être qu'une démarche volontaire et responsable.

Il y a des pièges à éviter, la fusion comme l'indifférence (les deux anéantissant l'autre comme le remarque fort justement Marie-Jo Thiel, réf. 15), et dans ce juste milieu à trouver avec chaque patient, une réflexion personnelle à mener.

L'émotion ne peut pas être niée dans la relation cancérologue-patient, elle entraîne des interactions difficiles mais non évitables avec le patient au courant de sa maladie. Cette relation à l'autre nous contraint à accepter d'aborder avec lui des questions fondamentales, également autour de l'arrêt des traitements curatifs, ou de la mort.

En 1992 Smith (réf. 16 p.625) appelle à plus d'humilité et de tolérance et insiste sur l'importance de cette relation, qu'il invite à nouer également avec certains patients qui nous dérangent. Il rappelle également que nous ne pouvons pas nous épargner à nous mêmes ces su jets qui nous dérangent.

La richesse de l'expérience humaine perçue au contact des patients atteints de maladies graves, évolutives ou chroniques apparaît rapidement. C'est peut être dans cette tradition qu'il faut chercher le refus de certains médecins à imposer tel ou tel traitement, en fonction de critères somatiques ou psychologiques, ou à le suspendre rapidement en cas d'effet secondaire jugé gênant par le patient lui même, fut-il objectivement peu marqué.

Certains parleront de manque de conviction, voire de connaissance, cherchant à éviter peut-être d'autres interprétations moins univoques.

La relation du médecin au patient se fonde sur des convictions intimes qui prennent racine dans sa philosophie de la vie et du rapport à l'autre, sa sensibilité tout autant que dans son intellect et ses connaissances.

“L'individu s'est dressé comme un obstacle à la constitution d'une science médicale”. J'emprunte ces mots à C. Sinding (réf. 5). L'individu, oui, mais des deux côtés : médecin et malade.

C. LE MALADE COLLABORATEUR

Avec l'apparition des grandes innovations médicales (dialyse, cœur artificiel, greffes d'organes, apport de nouvelles molécules...), un rapport particulier liant le médecin à son malade a pu être analysé, tenant compte que tous deux étaient en situation d'incertitude. Rapport particulier par l'instauration de défenses face à cette incertitude.

La position du chercheur, visant à faire avancer le savoir médical, et celle du clinicien, visant à prodiguer les meilleurs soins, ne s'accordent pas toujours, mais sont en permanence impliquées l'une et l'autre dans les domaines hautement évolutifs, face à un patient auquel le choix peut être donné de devenir un réel collaborateur.

C'est ainsi que nous retrouvons l'exemple de patients, très au courant de leur maladie et ayant bénéficié tout autant que subi les innovations, mis en valeur par leur médecin (remerciés sur les publications, loués pour leur participation et cette forme d'altruisme dont ils avaient fait preuve), médecin, rappelons-le, qui leur avait fait partager ses incertitudes, et le poids de certaines questions.

Citons encore Albright et d'une toute autre façon Ceci est rendu possible par le fait qu'il se définissait lui-même comme un chercheur et un clinicien, ou plutôt comme un investigateur clinique, et qui au cours de ses travaux sur le rachitisme a représenté cette dualité d'une "médecine en train de se construire".

Il intègre dans sa pratique l'équivalent d'un consentement éclairé, avant la lettre, qu'il considérerait comme normal dans sa relation au patient, et mettait en avant que la science avait " *autant progressé grâce aux malades qu'aux chercheurs.* "

Il n'est pas sans intérêt de relire les qualités qu'il pense devoir être celles du chercheur clinicien. (voir annexe 4)

Une réaction au "malade-objet", venue souvent, comme nous l'avons vu, des milieux juridiques a progressivement conduit à une autre image du malade, cette fois-ci "collaborateur" du médecin et de la science.

Cette image, sous-tendue par le concept de "l'homo medicus" n'est pas non plus le patient, la personne malade.

Dans ce glissement le médecin abdique une part de sa responsabilité, comme si celle qu'il suppose au malade le dégageait d'une partie de la sienne.

Serait-ce propre à la médecine de "l'après toute puissance"?

En effet les médecins en découvrant l'efficacité se sont peut-être autorisés à "choisir pour le bien du malade", persuadés d'être dans le juste, sinon le vrai. Si nous restons dans le domaine du cancer, il est difficile de voir la médecine comme nos aînés, c'est à dire comme progressant de façon rapide vers l'aboutissement, et le retour de l'échec a peut-être contribué à mettre en place des mécanismes de défense, dans lesquels s'inscrit peut-être cette image nouvelle du malade.

Et si "le malade collaborateur" est une expression à la mode, il me semble nécessaire dans une réflexion éthique de prendre garde à ce qu'elle peut masquer, et de s'interroger sur sa fonction. Derrière les mots "information", "collaborateur", "dignité", "autonomie", se cache le risque de masquer une dimension essentielle de la relation médecin-malade, essentielle même de la relation à l'autre, et que l'éthique médicale fonctionne comme une réponse.

En s'interrogeant sur les limites de ses pouvoirs ou sur leur répartition (celui de guérir et celui d'aider par exemple), sur les avancées technologiques (moyens ou fin en soi?), sur la complexité des rapports de personne à personne (ce qui est impossible sans s'interroger sur ce que renvoient les patients et sur les moyens également techniques, mis en œuvre en réponse à cela), le médecin trouvera peut-être le chemin d'une autre pratique autour des maladies chroniques, graves ou létales.

III. LES ETUDES RANDOMISEES CLINIQUES (ERC)

Nous avons vu comment les essais s'étaient développés aux Etats-Unis (avec un apport méthodologique anglais), puis répandus vers d'autres pays.

Avant de nous interroger sur les divergences qui peuvent exister au sein de la communauté cancérologique française, il apparaît important de revenir sur la présentation des essais en cancérologie, dans la littérature spécialisée, tout d'abord

Qu'est-ce qu'un essai éthique?

Quelles questions soulèvent-ils?

Quelles réponses sont-elles données?

Quels éléments peuvent contribuer à ralentir leur extension et conduire à des taux d'inclusion inégaux et globalement faibles? (entre 5 et 30 %, voir réf. 17).

A LES CRITERES QUI "RENDENT UN ESSAI ETHIQUE"

Pratiquer une inclusion n'est pas totalement un acte de routine, ce qu'atteste le nombre des publications autour de "l'éthique des ERC" dans les revues spécialisées en cancérologie. Il est encore question de convaincre, parfois d'y débattre, parfois de juger. Au sein d'un ensemble d'articles, nombreux sans être toujours variés, j'ai retenu un nombre plus restreint d'articles "exemplaires" en quelque sorte des préoccupations médicales et de certaines opinions également.

"L'éthique" y est constamment présente, mais il s'agit parfois d'une éthique considérée comme une réponse, volontiers collective (et l'esprit de système qui y règne parfois éloigne la réflexion...), et parfois au contraire il est réellement question d'éthique.

Tout d'abord il faut remarquer que les articles actuels font référence à l'essai randomisé, la question de la randomisation elle-même étant soit traitée à part, soit éludée, en ce sens que, s'imposant comme une composante inévitable des essais, elle n'est plus discutée.

Alors que la discussion porte volontiers sur le fait de savoir s'il faut dire ou non, au malade, et comment, qu'il est dans un protocole de recherche, la question de savoir s'il faut parler ou non de la randomisation n'apparaît pas.

Ceci recoupe les observations historiques développées par H. Marks (réf. 6, p.7), qui note qu'initialement les études se sont déroulées à l'insu des malades.

Un article paru dans *Cancer* en novembre 1993, sous la plume de Kaufman (réf. 18)) est un bon exemple de ce qui est donné comme éthique en ce qui concerne les ERC.

La conclusion est à la dixième ligne de l'article: "*si une ERC regroupe des standards très rigides médicaux, scientifiques et éthiques, il devrait y avoir un consensus entre les différentes factions, quelles que soient leurs perspectives, autour du fait que l'ERC est de la bonne médecine. (if a RCT meets very rigid medical, scientific, and ethical standards, there should be consensus among the different factions regardless of their perspective, that the RCT is Good Medicine)*"

Suit une présentation des ERC comme étant face à l'accroissement des coûts des soins, une phase obligatoire du développement de nouvelles thérapies, dont elles sont la preuve de l'efficacité.

Quels sont donc ces "critères rigides"?

La **réalité de l'hypothèse nulle**, au départ de l'étude.

Cet élément est discuté dans la plupart des articles (18, 19, 20, 21, 22, 23), il fait référence au concept d'équivalence ("equipoise", voir réf. 24).

Il faut distinguer deux concepts d'équivalence: l'équivalence théorique, présentée par Fried, et l'équivalence clinique, proposée par Freedman.

La première naît de sources variées (littérature, expérience, sciences fondamentales, intuition). Elle peut être assez rapidement déséquilibrée au cours d'une étude, par exemple si la qualité de vie se révèle différente entre les différents bras. Freedman rappelle la fonction première des études: résoudre un conflit (a "honest conflict" qui a pris naissance dans la communauté cancérologique, lorsque des experts ne s'entendent pas sur "le meilleur traitement". L'équivalence-clinique permet donc de débiter des études.

Elle persiste tant que les résultats sont trop faibles pour influencer la communauté médicale, quelles qu'en soient les raisons. ("clinical equipoise persists as long as those results are too weak to influence the judgment of the community of clinicians").

Leur qualité dépend de leur capacité à résoudre ce conflit, à convaincre.

Parvenir à ce contexte d'équivalence implique que le médecin reconnaît aux autres praticiens la responsabilité et la compétence qu'il s'accorde à lui même (réf. 19, p.2807).

La **promesse théorique de modifier l'expérimentation en cours** si de nouvelles informations modifient cette hypothèse nulle de façon certaine (voir aussi les articles 20, 23, 25)

La **nécessité de L'ERC** considérée et l'**importance de la question posée** par rapport la pratique clinique et au devenir des malades.

La **rigueur méthodologique**. Sinon c'est seulement, nous dit Kaufman, "an expansive busy work". (voir aussi 20, 23, et 21, où la valeur scientifique a valeur éthique). Cette rigueur scientifique regroupe la nécessité d'un seul point d'évaluation, la minimisation des biais, l'assignation prospective du traitement et sa randomisation, le nombre de patients, suffisant pour pouvoir répondre de façon significative, l'équilibre des autres facteurs (âge, indice de performance, sexe, "race **", statut socio-économique, stade, grade, localisation et biologie de la tumeur), un suivi assez long pour détecter des rechutes tardives et des toxicités retardées. Tout ceci doit parvenir à répondre à la question posée et imposer des conclusion fiables.

* ce critère n'apparaît pas en Europe

Une ERC qui respecte tous ces critères, et c'est nous dit l'auteur le cas de tous les essais financés par le NCI, est le meilleur traitement ("state of the art therapy") que nous pouvons offrir à nos patients. Il n'est alors nul besoin de faire appel à leur altruisme pour les convaincre d'y participer et le proposer est une "obligation éthique" du médecin ("*the physician should feel ethically obligated...*"p.2804).

Parmi ces articles, un est particulier (réf. 26) qui fustige les médecins qui n'incluent pas leurs malades dans les protocoles en cours, c'est à dire acceptés par le comité d'éthique et l'institution où ils exercent. L'auteur va jusqu'à proposer un refus de consentement, à signer par le médecin et le patient. Celui ci égaliserait pour l'auteur les deux systèmes thérapeutiques, faisant disparaître l'impression d'être un cobaye pour les patients inclus. Il éviterait certains biais, désengagerait la responsabilité des médecins en cas de supériorité d'un bras et engagerait plus celle du patient si celui-ci exige d'être traité d'une façon particulière dont l'avenir peut révéler la toxicité ou l'inutilité.

Pour cet auteur les raisons qui poussent les médecins à refuser l'inclusion sont fallacieuses: soit ils pensent que le patient ne peut pas comprendre et il réfute cet argument puisqu'il bien leur expliquer le traitement qui va leur être proposé, soit ils se plient aux préférences des malades ou ont eux mêmes la conviction de la supériorité d'un traitement et il juge cette attitude non scientifique et donc condamnable. Il nous dit les avoir interrogés dans son service, mais nous n'avons pas sa propre méthode pour parvenir à cette critique en trois points.

C'est une attitude qui gomme la différence de présentation au patient du traitement qu'il va recevoir selon que celui-ci est ou non protocolaire, ainsi que l'appréciation par le médecin de l'état psychologique du patient, et somme toute une vision assez dépersonnalisante, tant pour le patient que pour le médecin.

Cet auteur suppose les problèmes résolus, et la pratique des essais entrée dans les mœurs du public. Il s'agit pour lui d'une obligation quasi-policière et non d'un devoir moral comme c'était le cas chez Kaufman. C'est cependant un exemple rare dans la littérature, tant par son ton que par sa position.

Il me semble important de noter que les articles évoqués dans ce chapitre font rarement la différence entre les essais proposés en adjuvant et en métastatique, ni à la ligne de traitement qu'ils constituent en métastatique.

Ainsi dans la plupart des articles que nous pourrions dire écrits par et pour des oncologues, l'ERC est considérée comme la bonne pratique médicale. C'est surtout leur méthodologie qui conduit à les considérer comme << éthiques "

La littérature française étant singulièrement peu présente, il m'est impossible de présenter les critères qui seraient mis en avant pour supporter les ERC. La cancérologie française s'appuie également sur des ERC, dont peu semblent capables d'entraîner une adhésion massive. Faut-il en conclure que peu atteignent cette perfection de méthode, ou que le "sentiment éthique" qui devrait inciter les médecins est insuffisamment développé? Ou chercher plutôt ce qui le contrebalance?

L'hypothèse d'un élément structurel (rappelons que 20 % des patients sont traités en centre anticancéreux, 30 % en libéral et 50 % à l'hôpital), faisant obstacle a une adhésion massive de ces différents professionnels à des protocoles que seuls quelques uns d'entre eux auraient mis sur pied, semble intéressante à interroger.

B. LES ESSAIS EN QUESTION: l'autre regard de la littérature spécialisée

Analysons un autre type d'articles, où l'éthique est question, et non obligation d'aval, les questions d'amont étant supposées réglées, soit par la rigueur scientifique, soit par les instances qui ont donné leur accord. Nous commencerons par la présentation de deux articles souvent cités en référence par les autres auteurs, puis nous présenterons de façon plus synthétique les points qui posent question à des médecins qui pratiquent les ERC.

1. Deux articles de référence

Il m'a paru utile de les reprendre linéairement. Ce sont deux articles de grande qualité et auxquels il est quasiment toujours fait référence par les autres auteurs.

Le premier est paru en 1983 sous la plume de A.R. Feinstein (réf 27) et fait partie d'un ensemble de quatre articles regroupés sous le titre "an additional basic science for clinical medicine".

Il n'est pas question pour l'auteur de dénigrer l'apport des ERC à la médecine moderne, mais d'en voir les limites dans la pratique médicale où elles s'imposent par leur attrait scientifique alors qu'elles ne peuvent pas répondre à l'ensemble des questions qui se posent dans la prise en charge globale des patients, et ou, s'étendant depuis 35 ans, elles occultent d'autres méthodes.

Nous sommes en face d'un débat constructif, avec la présentation de méthodes alternatives.

Plutôt que d'opposer le médecin au chercheur, ou la clinique à la recherche, Feinstein développe deux approches: l'une qu'il qualifie de "fastidious", et l'autre de "pragmatic", qui s'excluent actuellement l'une l'autre sans qu'il y ait moyen de penser que l'une soit meilleure ou plus vraie que l'autre.

Cette exclusion en revanche rend toute tentative de consensus impossible quant aux conclusions offertes par l'une ou l'autre des deux approches, les tenants de chacune refusant le bien fondé de l'autre méthodologie et donc les conclusions qu'elle présente.

La première approche débarrasse les études du côté hétérogène de la population concernée (groupes sélectionnés selon l'âge, la coopération prévisible, l'absence de maladie associée etc.) et permet ainsi à l'étude de répondre à la question posée sans être parasitée par l'hétérogénéité du groupe. Elle fournit donc une "clean answer", qui bien souvent n'est pas applicable en pratique, où justement les patients forment un groupe hétérogène.

Il soulève également:

- le problème du bras témoin, qui ne correspond pas forcément à la pratique médicale. Les pragmatiques souhaiteraient des bras témoins qui mimeraient l'actuelle pratique, et leur permettraient ainsi de la modifier en se référant à elle,
- le problème des posologies fixées avec des paliers beaucoup plus arbitraires que dans la pratique,
- et enfin l'absence de données dites "molles" dans les évaluations et les biais que cela entraîne dans l'interprétation des résultats.

On retrouve cette nécessité d'inclure plus la pratique médicale et les données "molles" dans d'autres articles et B.A. Stoll en 1988 a également souligné cet échec des ERC à imposer leurs conclusions dans la pratique.(réf. 11).

Feinstein suggère la possibilité d'un compromis, qui serait accepté par les deux groupes et permettrait ainsi un consensus sur les réponses. D'autres auteurs avec lui présentent des méthodes " alternatives " aux ERC.

En démasquant l'inadéquation du système choisi (les ERC) par rapport à son but avoué (améliorer la qualité des soins dans la pratique), il soulève une question éthique fondamentale: quel sens peut-il y avoir à poursuivre une démarche qui, une fois évaluée, s'avère ne pas rencontrer le but qu'elle s'était donné?

Nous sommes à treize ans de la publication de cet article...

Le second, présenté par S. et D Hellman en 1991 (réf. 22) se situe également à ce niveau de réflexion, et avance également des propositions alternatives.

Faisant appel aux différents systèmes philosophiques qui sous-tendent l'opposition médecin-chercheur (les théories du droit selon Kant et Rawls, et l'utilitarisme de Bentham et Mill), les auteurs retracent les lignes de la relation médecin-malade qui suppose une sympathie.

Cette relation requiert du médecin une reconnaissance de droits inaliénables au malade ("*in essence the doctor-patient relationship requires doctors to see their patients as bearers of rights who cannot be merely used for the greater good of humanity.*" p.1586)

Dans cette optique le médecin doit produire un soin individuel pour un patient qui réclame de lui une connaissance et un jugement basés peut être sur d'autres formes d'acquisition du savoir que celui des essais, l'expérience, par exemple. Le patient peut décider (si l'on considère qu'il peut décider) d'aliéner certains de ses droits par altruisme par exemple, mais il n'appartient pas au médecin de le lui demander.

Cet article se retrouve régulièrement critiqué au nom d'une philosophie utilitariste, comme c'est le cas dans un ouvrage paru en France en 1995 sur les essais en France. (réf. 28)

Les problèmes soulevés par S. et D. Hellman sont de deux ordres:

- Tout d'abord autour de l'hypothèse nulle, où n'entre pas le savoir-expérience du médecin.

En effet lorsqu'un essai débute, il faut que "rien n'ait fait la preuve" de la supériorité de l'un ou l'autre des bras, ce qui en clair signifie qu'aucune étude randomisée bien conduite n'a montré au jour du début de l'essai la supériorité significative de l'un des deux traitements.

La question se pose (nous le verrons dans l'analyse des entretiens) particulièrement lorsqu'un traitement a montré la preuve de sa supériorité en situation métastatique et que les essais reprennent en adjuvant. Le médecin peut estimer que la situation d'équivalence est faussée et ne pas participer à l'étude. La validation du savoir par les ERC uniquement exclut toute autre forme de raisonnement ou de connaissance, qui participent pourtant d'une démarche logique et en tous cas médicale.

- Ensuite autour de la nécessité de confirmer les résultats d'une étude, même bien menée, pour aboutir à des résultats consensuels, les ERC étant un moyen de réduire l'incertitude mais non de l'abolir, malgré la présentation qui en a été faite depuis leur percée. (voir aussi réf. 25 p.2817)

La cancérologie étant un domaine où peuvent être réunies les trois conditions qui permettent de proposer d'autres méthodes (pronostic pauvre, espoir d'un bénéfice réel sans toxicité excessive, et absence de traitement contrôlé efficace), urgent pour les auteurs de sortir du dogme des ERC pour redonner une place aux patients et aux pratiques des médecins.

2. L'opposition médecin-chercheur

La pratique clinique vise au mieux-être d'un patient pris individuellement, la recherche, elle, est une activité contribuant à l'augmentation des connaissances. Dans un domaine où les progrès existent mais où la "guérison" est attendue et promise depuis un siècle, les thérapeutes sont souvent dans une position de chercheurs, ce qui n'est pas sans question ni difficulté.. Soulevée dans de nombreux articles (pour ceux que nous retiendrons 17, 19, 22, 25, et 29), et recoupant une opposition claire dans la loi.

Cette opposition, qui dessert patients et médecins (réf. 29 p.2815) peut être dépassée si un certain nombre de questions sont envisagées et les droits de chacun respectés.

les modifications apportées à l'hypothèse nulle

Que faire si un bras se révèle supérieur ?

Il est clair qu'un arrêt en cours d'étude va en modifier la valeur scientifique, cependant il n'est plus possible, pour certains médecins d'inclure des malades dans un bras dont l'efficacité semble moindre ou la toxicité majorée sans augmentation du bénéfice.

Il y a bien là une opposition de logique entre les deux démarches, celle du médecin et celle du chercheur. Remarquons par ailleurs que c'est bien la logique médicale qui préside à l'arrêt en cas de toxicité trop sévère, jugée inacceptable au même titre qu'elle préside à l'arrêt d'un traitement dit usuel.

A quelle valeur peut-on arrêter?

Est-ce la même qui "prouve" la significativité et qui incite le médecin à ne plus inclure quand un bras "semble" différent ?

Probablement pas. Pour certains auteurs un "p" statistique moindre de l'ordre de 0.2 ou 0.3 paraît suffisant dans ce second cas. (voir article 25).

Qu'y a-t-il derrière nos comportements de poursuite si un bras semble moins efficace?

Le besoin de poursuivre pour ne pas avoir à expliquer au patient ce qui se joue?

La conscience obscure que "perdu pour perdu autant que cela serve à quelque chose", somme toute peu différente de la démarche présumée du chirurgien que nous avons cité plus haut ?

La confiance en la nécessité de poursuivre parce que "il semble" n'est pas un argument scientifique?

La conviction que "ça semble moins bien mais pour ce patient ce sera mieux"?

La difficulté trouver un moyen fiable pour pouvoir arrêter sans état d'âme, ni sur le plan humain, ni sur le plan scientifique?

le pourcentage élevé d'échecs

67 % aux Etats-Unis selon différents auteurs (réf. 17, 25). Ceci montre l'importance de la question, outre les implications financières qui ne seront pas débattues ici.

Avec cette donnée en tête il semble difficile de continuer à parler de "meilleur traitement possible" (comme c'est souligné dans la réf. 17, p.2856). Là encore, il y a une différence de logique entre les deux positions. Pour un chercheur, un essai manqué, c'est un essai à refaire. C'est aussi comprendre pourquoi l'échec. Pour un médecin, c'est risquer une perte de chance pour un malade, et il peut lui sembler préférable de ne pas prendre ce risque.

La littérature spécialisée montre plus facilement les essais positifs - et encore beaucoup se terminent-ils par la nécessité de confirmer les résultats obtenus – fussent-ils peu significatifs ou sur un petit nombre de malades, ou redondants. Nous touchons là un point important de dysfonctionnement que le Pr. Lazar a souligné et regretté dans une récente conférence. (14 février 1995)

Un autre élément de réflexion est le retard volontairement pris par certaines firmes à accepter la publication de résultats négatifs autour de nouvelles drogues et à proposer de plus larges essais à partir du moment où la toxicité le permet sans toutefois que l'efficacité soit réellement démontrée par rapport aux "standards".

des intérêts divergents

Les intérêts des médecins et des chercheurs ne sont pas forcément convergents: la part d'ambition personnelle, de promotion dans une institution (réf. 17, p.2856), de risque encouru à être exclu d'une communauté (réf. 19), d'intérêt financier (réf. 17, 19), peut être très différente pour un médecin hospitalier ou un médecin libéral, qui accorderont peut-être une place différente à la recherche clinique dans leurs pratiques. La reconnaissance par les pairs ne s'obtient pas sur les mêmes critères que la reconnaissance des patients...

3. Des modifications de la relation médecin-malade

"The question of what constitutes good, compassionate care is inescapable and cannot be answered without careful analysis of the value bases of medicine in general and the cancer experience in particular"

D.H.Smith

Cette question est également soulevée par plusieurs auteurs.

Pour certains (réf. 19, p.2809), il faut s'assurer de la coopération du médecin traitant, qui représente le mieux cette relation au patient, et qui peut lui expliquer plus longuement le traitement qu'il a été décidé de lui proposer. Pour d'autres (réf. 22) c'est au oncologue lui-même qu'il incombe de renforcer sa relation au malade et d'être celui qui le traite et celui qui peut répondre à ses questions.

De nouveaux éléments difficiles à dire au malade: en quelques années l'information donnée au patient s'est modifiée au moins dans les pays anglo-saxons (réf. 20 et 29) en ce qui concerne l'annonce du diagnostic, sans toutefois que le pronostic soit toujours dévoilé. Une des rares communications sur ce sujet en France relie la possibilité voire le devoir de dire son pronostic au malade aux progrès effectués en oncologie (réf. 23). Dans le questionnaire qui accompagnait les entretiens de ce travail, un seul médecin dit donner leur pronostic aux patients. Les autres donnent un critère de gravité en quelque sorte, sauf dans des cas très particuliers. Ces modifications accompagnent comme le souligne Smith des transformations de la société elle-même, le renforcement de l'individualisme conduit à ne plus accepter l'autorité d'un autre sans avancer ses propres droits, son autonomie etc. Dans ce contexte, la pratique des ERC introduit de nouveaux paramètres. Outre la question de l'information relative à la maladie se pose la question de celle relative à la recherche.

Prestifilipo (réf. 25, p.2817) insiste sur ce point. Il prend comme exemple la randomisation entre une technique mutilante et une technique conservatrice, ou entre un traitement palliatif et un autre potentiellement plus risqué mais potentiellement curatif: Pour lui il est légitime de faire ce type d'étude, à la condition d'expliquer au patient ce qui se joue dans le choix du traitement. Expliquer, c'est à dire revenir sur l'information donnée, contrôler ce qui en a été retenu et compris, expliquer clairement les risques, et les bénéfices attendus, et surtout prendre en compte les valeurs réelles du patient, et ce que lui est prêt à risquer pour avoir peut-être une chance de guérir.

D'autres auteurs (réf. 19, 20, 29 p.2809), insistent également sur l'avis réel du patient et non présumé par le médecin. Le but réel du traitement doit lui aussi être expliqué: conserver une fonction, obtenir une rémission, s'assurer d'un confort maximal...

Il est intéressant de constater qu'au dernier congrès de l'American Society of Clinical Oncology quelques communications avaient trait à la relation médecin-malade. La nécessité de passer du temps à expliquer au patient les démarches qui guident les choix thérapeutiques y a été rappelée. (educational symposia S. 4 and S. 5, may 1996)

Pour tous ces auteurs, c'est au prix du temps passé à expliquer tout cela au patient, à décrypter sa demande d'information et sa prise de risque personnelle, à s'y conformer que le médecin peut légitimement faire de la recherche clinique sans porter atteinte au malade.

L'incertitude du médecin.

Elle apparaît beaucoup plus clairement dans la pratique des ERC.

En proposant un traitement usuel, il est possible de dire qu'il ne sera pas forcément efficace, de laisser la place à l'échec, mais ce traitement proposé est supposé être le même pour tous les patients dans la situation concernée, et ses propriétés sont aussi connues que ses limites.

Avouer qu'il est nécessaire d'évaluer tel ou tel traitement par rapport à tel autre, reconnaître qu'il n'est pas certain qu'il y ait un bénéfice supplémentaire, ajouter que tous les effets secondaires ne sont pas encore connus, voilà une démarche bien particulière pour un médecin qui cherche à rassurer son patient et à le convaincre de se laisser ainsi traiter.

Des études portant sur ce sujet ont été conduites auprès des médecins et du public (réf. 11, 30), peu auprès de patients et encore moins auprès de ceux qui avaient refusé d'être inclus.

La crainte la plus souvent retrouvée est d'altérer la confiance que le patient accorde au médecin, si celui-ci lui fait part de l'incertitude nécessairement liée à l'hypothèse. (réf. 11 et 30)

Ceci peut être d'autant plus difficile que le patient ne se sent pas malade, que les propositions sont multiples (réf. 20, p.2812), et qu'il peut en avoir eu connaissance par ailleurs de façon plus ou moins objective.

La vision du public semble plutôt favorable, tant aux Etats-Unis que dans les pays scandinaves ou l'Angleterre. Plusieurs études ont été conduites, dont une porte sur 1022 personnes représentatives de la population anglaise (réf. 31). Elles font état de la faveur du public, qui se présente favorable aux ERC dans 60 à 70 % des cas. Lorsqu'il s'agit d'études portant sur la comparaison de traitements précis (mastectomie versus quadrantectomie, ou amputation versus intensification dans les cancers osseux), 40 % se déclarent encore prêts à participer. Le jeune âge et le niveau d'éducation sont retrouvés comme facteurs opposant plutôt les sujets à la participation. Une certaine valorisation de la participation à un essai et de la part d'altruisme qu'elle peut comporter se dégage de ces articles, bien que le facteur principal soit un bénéfice personnel attendu. Il est possible de s'interroger sur leur corrélation à la vision des patients. Les quelques études conduites auprès de patients semblent faire état de chiffres différents.

L'adhésion du médecin au protocole qu'il propose joue peut-être un rôle également.

Une partition à plusieurs voix

Il y a un réel risque de dilution des responsabilités: les protocoles étant écrits par des experts, acceptés par des comités d'éthique, il est possible de se retrancher derrière leur utilité et acceptabilité globale, sans se demander si ce traitement peut être utile à ce malade à ce moment de son évolution, par exemple, ou les autres motivations possibles du patient. En effet, l'attrait d'un soin plus personnalisé (" The good of personal care ", réf. 6), le lieu des hospitalisations, le coût personnel ou financier surajouté, une information recueillie par les médias (réf. 25, p.28 17, la presse ayant tendance à condenser, distordre, banaliser des choses complexes et entretenir la controverse pour l'auteur, elle peut en tous cas être entendue par le patient et moduler sa demande) peuvent être autant de motivations du patient.

L'arrivée par ailleurs d'associations de malades peut modifier également la perception des patients et leur désir de prise en charge. Ceci ne semble pas être le cas en cancérologie, mais les controverses survenues récemment autour de la randomisation des traitements du SIDA laissent entrevoir la possibilité d'autres acteurs dans le choix des traitements ou des méthodes.

IV. L'ANALYSE DES ENTRETIENS

A L'EXEMPLE DE P.E.G.A.S.E

1. Présentation

P.E.G.A.S.E (programme d'étude des greffes autologues de cellules souches périphériques dans le traitement des cancers du sein), est un programme multicentrique à visée nationale. Il entend étudier l'apport des intensifications dans les cancers du sein. Il comporte quatre essais distincts.

Il a été initié par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer et la Société Française de Greffe de Moelle.

La Ligue contre le cancer est largement impliquée dans son financement, de même que trois firmes pharmaceutiques qui produisent des drogues importantes utilisées dans les protocoles de ce programme.

L'ARC n'a pas été contactée pour le financement.

Il est par ailleurs notable que la rémunération par malade entré est faible.

Pour la bibliographie de P.E.G.A.S.E, nous nous reporterons aux articles sélectionnés par les auteurs du programme. Seules quelques références seront notées dans la bibliographie de ce travail. (voir " bibliographie P.E.G.A.S.E ")

Nous ne discuterons pas de P.E.G.A.S.E 02, pour ne pas disperser le questionnement en multipliant les exemples techniques. Ce protocole concerne le traitement des cancers du sein inflammatoires non métastatiques par haute dose de chimiothérapie et injection séquentielle de cellules souches périphériques. Il devait concerner un petit groupe de malades initialement, et s'est secondairement élargi, du fait du taux d'inclusion élevé.

P.E.G.A.S.E 01 est un protocole qui vise à répondre à l'utilité de l'intensification thérapeutique ADJUVANTE dans des cancers du sein de mauvais pronostic (plus de 8 ganglions atteints au curage), chez des femmes de moins de 60 ans.(voir annexe 5).

Il comporte une chirurgie qui doit être curative, puis quatre cures de chimiothérapie par FEC 100 (Fluorouracile, ép Adriamycine 100 mg/m², cyclophosphamide) et une randomisation entre une radiothérapie loco-régionale et une intensification avec greffe de cellules souches périphériques.

Ses objectifs principaux sont l'étude de la survie à trois ans et de la survie sans rechute des malades en fonction du traitement reçu.

Ses objectifs secondaires sont l'étude de la morbidité et mortalité d'un tel programme, l'appréciation des contraintes en terme de qualité de vie et l'évaluation du rapport coût-efficacité de ce type d'approche.

Le support rationnel de cette étude est l'existence de rechutes à distance plus d'une fois sur deux dans les dix ans qui suivent le traitement conventionnel de cette forme de cancer du sein et la notion théorique de dose-intensité. Les auteurs se sont expliqués du choix du régime de chimiothérapie et du choix de la stratégie retenue (une forte dose unique).

Quel que soit le régime de chimiothérapie conventionnelle utilisé, la survie sans rechute est de 40 % et la survie globale de 50 % à 3 ans si l'envahissement ganglionnaire dépasse ou égale 10 ganglions. Des études rétrospectives ayant démontré que le pronostic était aussi mauvais avec huit ganglions atteints, c'est ce chiffre qui a été retenu comme critère d'inclusion.

P.E.G.A.S.E 03 et 04 sont des protocoles qui visent à connaître l'utilité de l'intensification chez des patientes METASTATIQUES en première ligne thérapeutique.

Depuis de nombreuses années le pronostic de ces tumeurs ne se modifie plus et reste sombre, avec une survie moyenne de 18 à 24 mois. Leur traitement optimal demeure quant à lui difficile à définir dans ses modalités et sa durée.

Des études pilotes portant sur les traitements intensifs ont montré un nombre plus élevé de réponses complètes et surtout un plus grand nombre de longs répondeurs; mais il n'existait pas à ce jour d'étude randomisée comparant les deux approches.

P.E.G.A.S.E 03 randomise une intensification thérapeutique après quatre cycles de FEC 100 (voir plus haut) et une surveillance simple jusqu'à rechute, chez des femmes répondeuses (partiellement ou complètement), de moins de 60 ans.

Les critères d'exclusion sont assez nombreux et comportent la présence de certaines localisations métastatiques si elles sont l'unique site (os, ascite, épanchement pleural, lymphangite pulmonaire ou cutanée), ainsi que les localisations cérébro-méningées; les autres concernent la conservation des grandes fonctions (foie, rein, cœur).

Les objectifs principaux sont l'apport en terme de survie à trois ans et les contraintes en terme de qualité de vie.

Les objectifs secondaires sont l'étude de la réponse tumorale et de la survie sans progression.

P.E.G.A.S.E 04 randomise après quatre à six cycles laissés au choix du clinicien une intensification et un traitement d'entretien, là encore laissé au choix du clinicien chez des femmes répondeuses de moins de 60 ans.

Le traitement conventionnel choisi est "laissé libre dans sa durée et sa composition mais correspondant à des normes standard"

Les critères d'exclusion sont soit ceux qui rendent le traitement non faisable (pas de réponse à la chimiothérapie, ou doses reçues d'anthracyclines élevées, ou mauvais état général) soit la possible inclusion dans le 03.

Ses objectifs sont: l'apport sur la survie globale et sans rechute à trois ans, l'étude de facteurs pronostiques cliniques et biologiques des cancers du sein métastatiques, et l'étude de la mortalité et de la morbidité liées à l'autogreffe par rapport aux traitements conventionnels.

Les fondements rationnels de ces essais utilisent les résultats de quatre études qui montrent que 10 à 20 % des patientes progressent pendant l'induction, 40 % restent en rémission à 3 ans (contre 25 % en vie à trois ans avec les traitements conventionnels), la médiane de survie sans rechute reste médiocre (10 à 18 mois), les localisations viscérales sont plus sensibles, la toxicité létale est à moins de 5 %.

La définition d'un bras de référence étant souhaitable, le FEC a été choisi dans le P.E.G.A.S.E 03, tandis que le 04 offrait un complément pragmatique pour des patientes référées après avoir reçu un traitement conventionnel, quel qu'il fut.

2. Entre critiques et louanges

C'est dans l'attitude face au malade métastatique que les questions surgissent.

En effet les critiques apportées à ce programme d'étude épargnent complètement P.E.G.A.S.E 01, qui fait l'unanimité, tant sur la question qu'il pose, et à laquelle il est jugé fondamental de répondre, que sur la méthodologie employée.

Un médecin s'interroge sur le nombre de ganglions choisi comme critère de mauvais pronostic.

L'analyse éventuelle de sous groupes permettra sans doute de répondre à la question de l'intérêt de l'intensification pour des femmes ayant par exemple moins de 3 ganglions envahis.

Les investigateurs se sont expliqués dans la présentation du protocole de leur choix de 8 et non 10 ganglions atteints.

D'autres études feront probablement suite, en fonction des résultats de ce protocole.

Ce protocole leur paraît par ailleurs faisable, sauf pour un médecin qui le trouve "difficile" du fait de la possible lourdeur du traitement chez des femmes qui, une fois la chirurgie effectuée, ne se sentent plus malades.

Un autre médecin s'interroge sur la toxicité médullaire au long terme de la greffe, mais considère qu'il y a trop peu d'arguments actuellement pour refuser pour cela de la pratiquer.

Notons par ailleurs que la chimiothérapie utilisée (le FEC100) ne pose pas de problème aux médecins interrogés.

Ils en attendent tous une réponse, qu'ils espèrent et croient pouvoir être consensuelle. Il est également à noter qu'ils semblent tous en attendre une réponse positive.

Certains avouent même qu'ils souhaiteraient qu'une femme de leur entourage bénéficie du bras greffe, si elle devait se trouver dans la situation concernée. Ici se dévoile l'ambiguïté d'une telle position. En effet la preuve scientifique n'est pas encore faite, et ils l'attendent de ce protocole, mais la tendance à croire en l'efficacité de ce type de traitement les pousserait peut-être à faire traiter des patientes proches "hors protocole" mais selon ses directives. C'est ainsi qu'une femme interrogée m'a dit: "je ne fais pas de greffe hors protocole, mais si on me prend par les sentiments..." ou qu'un autre médecin a évoqué le fait qu'un confrère avait adressé sa femme pour une intensification hors protocole. Certains d'ailleurs pratiquent ce type de traitement en adjuvant hors protocole, après discussion au cas par cas des dossiers.

Pour la plupart d'entre eux, l'inclusion serait donc une chance potentielle supplémentaire offerte à la malade, et ceux dont les institutions n'ont pas accepté la programme se déclarent prêts à adresser leur patiente ailleurs si elle présente les critères d'inclusion et qu'ils la pressente comme pouvant accepter d'enter dans une étude de ce type.

En revanche P.E.G.A.S.E 03 et 04 posent problème, et aucun des deux ne fait l'unanimité, si ce n'est sur la question posée. La nécessité de savoir si l'intensification des tumeurs solides peut être une réponse au pronostic sombre de ces malades semble s'imposer.

Un seul d'entre eux considère que la question est résolue par des études antérieures non randomisées dans le cadre du cancer du sein et que donc ces protocoles ne s'imposaient pas.

Enfin un médecin avoue qu'elle n'inclurait probablement de malade ni dans l'un ni dans l'autre parce qu'elle " *n'y croit pas.* ". Elle ajoute en souriant que c'est effectivement " *un peu bête, juste un croyance* " et que cela se fonde sur des échecs d'intensification chez certaines de ses malades (pas forcément atteintes d'un cancer du sein), qui lui ont laissé l'impression que cela ne valait pas la peine dans ce type de situation.

Il est à noter que la question reste entière pour les autres, sans ce parti pris d'y croire que nous avons souligné dans la situation adjuvante. Ces deux protocoles débutent ainsi en situation d'équivalence vraie.

P.E.G.A.S.E 03 se présente comme un protocole rigoureux, qui tient compte de l'incertitude actuelle et de l'état des connaissances, et c'est cela qui incite les médecins à inclure leurs patientes. Il est à noter que les inclusions se font surtout dans des centres anticancéreux de province.

Les reproches, parfois très virulents, qui lui sont adressés par les médecins qui ne veulent pas y inclure de patiente sont de deux ordres:

Méthodologiques tout d'abord

Les fondements rationnels qui ont présidé au choix des quatre cycles de FEC 100 comme chimiothérapie de référence leur paraissent insuffisants pour justifier ce choix.

On trouve en effet dans la littérature trop peu d'articles justifiant l'augmentation de la dose d'anthracycline et de plus des discordances dans les résultats (voir pour exemple réf. 31).

L'arrêt après quatre cycles leur semble prématuré, du fait de possibles réponses tardives et du fait de différences de survie sans rechute chez des patientes traitées plus longtemps. Là encore la littérature n'est pas unanime (voir pour exemple réf. 32)

Pour plusieurs médecins enfin, le 5 Fluorouracile n'y est pas prescrit selon ses modalités optimales d'efficacité.

Chaque critique apportée est supportée par des résultats de littérature qu'ils sont tous à même de fournir.

Devant l'hétérogénéité des études menées et des résultats chacun retient ce qui lui semble le plus convaincant. Dans certains cas le résultat d'études auquel il a participé prime devant celui d'études extérieures.

Par ailleurs le bras auquel est comparée l'intensification "ne correspond à rien dans la pratique", la plupart des médecins introduisant un traitement d'entretien après 6 ou 9 cycles de chimiothérapie, le plus souvent par une hormonothérapie.

Pour ces médecins, et pour toutes les raisons sus citées, la réponse de P.E.G.A.S.E 03 ne pourra donc pas être acceptée de façon consensuelle, et ne pourra pas modifier leur prise en charge des patientes métastatiques.

C'est le moment de noter que les huit médecins interrogés sur "le traitement de première ligne de référence des cancers du sein métastatique" fournissent cinq réponses qui vont de l'hormonothérapie à des protocoles évaluant de nouvelles drogues, en passant par différents régimes incluant tous une anthracycline plus ou moins associée au cyclophosphamide et / ou au 5 Fluorouracile, dont les modalités d'administration varient.

Ethiques enfin

Pour quatre des huit médecins interrogés, il s'agit d'un protocole "non faisable", "non éthique", voire "inhumain". Ils partagent la conviction qu'il est nécessaire de faire suivre le traitement par un traitement d'entretien, une hormonothérapie par exemple, celle-ci ayant démontré l'allongement de la survie sans rechute. Ils considèrent donc que c'est en quelque sorte une perte de chance de laisser les patientes répondeuses sans traitement. Par ailleurs la difficulté d'arrêter précocement en cas de réponse, la difficulté d'expliquer la logique de l'essai et le degré si grand d'incertitude qui peut conduire à comparer un traitement parmi

les plus “ lourds ” à l'absence de traitement, et peut être pour certains l'absence de confiance dans l'intérêt des intensifications dans ce cadre, les font reculer devant l'inclusion.

Ces critiques de P.E.G.A.S.E 03 sont à la mesure des éloges qui lui sont adressées, et qui portent en particulier sur sa rigueur, et la sincérité de la mise en situation d'équivalence.

P.E.G.A.S.E 04 rencontre lui aussi des critiques importantes. Il se présente comme une approche pragmatique, et en ce sens est favorablement accueilli par les médecins dont nous avons vu plus haut la position par rapport au 03. Ils regrettent cependant que l'inclusion soit subordonnée à l'exclusion du 03, ce qui en limite considérablement les possibilités.

Un très grand retard d'inclusion les incitent à penser que ce protocole sera interrompu avant d'être achevé, et donc ne fournira pas de réponse.

Les défenseurs du 03 quant à eux critiquent son “manque de rigueur”, l'hétérogénéité des traitements reçus en particulier, et le présentent donc comme un protocole qui n'a pas de raison d'être puisqu'il est incapable de répondre à la question posée du fait de cette absence de rigueur scientifique.

Nous retrouvons ici l'opposition analysée par Feinstein entre deux types d'approches, et l'impossibilité de mettre en commun les résultats d'études faites de façon trop manichéennes selon l'une ou l'autre de ces deux approches.

Si c'était une ambition de P.E.G.A.S.E que de les associer, il est à regretter que l'inclusion dans le 04 ait été subordonnée à l'exclusion du 03 et non pas à la philosophie du médecin concerné et à ses choix dans sa relation au malade. Ce programme aurait pu sinon se présenter comme le premier à faire la synthèse de ces deux approches et à permettre l'émergence d'un consensus autour d'une réponse qui aurait été validée par les deux méthodes.

B. AVEC QUELS ESSAIS CHOISISSENT-ILS DE TRAVAILLER ?

Avant tout un essai thérapeutique doit:

répondre à une question fondamentale

se placer en situation d'équivalence

se donner les moyens méthodologiques d'y répondre, ce qui inclut une certaine rigueur. Dans les moyens méthodologiques, le nombre de patients, la puissance statistique, le fait que les données soient multicentriques etc. se placent à côté d'autres moyens tel que le recueil des données (pertinence des données mais aussi personnes spécifiquement attachées à cette tâche)

Ils admettent quelques entorses à ces trois critères.

Soit pour l'évaluation de médicaments comme les antiémétiques, où la question n'est pas d'une si grande importance, mais où la concurrence peut permettre de diminuer le coût des produits.

Soit et c'est un cadre bien différent lorsqu'une équipe est persuadée du bien fondé d'une thérapeutique et de sa supériorité par rapport au standard reconnu au même moment, (et cela par une expérience importante et un étude non randomisée), et accepte de faire une étude randomisée pour “montrer aux autres” le bien fondé de cette conviction initiale.

Cela signifie que pour se faire accepter et reconnaître au sein de la communauté, il peut être nécessaire de fausser cette situation d'équivalence, au moins pour l'équipe convaincue, et pour les malades qui seront randomisés, pour apporter la “preuve”, et modifier les pratiques face aux malades à venir.

L'exemple pris pour illustrer cela était celui d'un protocole adjuvant des cancers digestifs, où le standard existe et est reconnu de façon consensuelle, et cela grâce à de grandes études antérieures. Le nouveau traitement faisait surtout la différence par sa toxicité, très nettement réduite.

Quels principes sous-tendent ce type de comportement de revalidation de résultats pourtant nets mais obtenus par d'autres moyens que l'ERC?

Soit cette équipe continuait en solitaire à dispenser un traitement de meilleure qualité, mais non reconnu et donc appliqué à peu de malades, soit elle décidait de mettre en place un essai selon les normes actuellement en vigueur, mais en dehors toutefois du principe d'équivalence, au moins théorique.

Que penser des patients inclus dans ce dernier, en particulier de ceux qui auront pâti de la toxicité?

C'est une logique qui s'apparente à celle de la “raison d'Etat”, dans un système où il devient impossible de modifier ces “normes en vigueur”, afin d'éviter ce type de conflit.

La première attitude quant à elle a été également défendue, dans le cadre des cancers du sein, nous l'avons vu plus haut, par ce médecin qui pense que la question des greffes est résolue. C'est ce médecin qui pense que les ERC sont "*généralement peu éthiques, souvent mensongères dans leur objet et exceptionnellement innocentes*".

Le besoin de renommée du service, et l'éthique des médecins qui le composent jouent dans ce cadre un rôle essentiel.

Il n'est pas question de bien ou de mal, ni de juger l'une ou l'autre des attitudes, qui chacune a ses justifications, mais d'insister sur le fait qu'il est impossible de s'épargner ce genre de question, à savoir à quelle logique on se soumet et pourquoi.

En s'arrêtant sur ces questions il paraît possible d'envisager des méthodes alternatives. Celles-ci répondraient au dilemme des cliniciens pris en otages entre cette "raison d'Etat" et leur logique clinique ou leur philosophie.

A côté des trois critères cités, la question qui revient le plus souvent au cours des entretiens est celle du choix du "bras témoin". C'est celui là qui fait le lien à la pratique et le lien avec "l'état actuel des connaissances". Il semble que sous l'apparent consensus d'une rigueur méthodologique, ce soit là que resurgisse la conviction, la personnalité du médecin, et là aussi que se repose l'intérêt du malade.

Nous reverrons cela après les critiques évoquées par les médecins interrogés.

C. QUE REPRESENTENT LES PROTOCOLES ?

Nous discuterons successivement des différentes fonctions que les ERC revêtent dans la pratique des médecins interrogés, telle qu'ils ont voulu la présenter.

L'ordre retenu dans la présentation reflète la fréquence avec laquelle le sujet est revenu dans les entretiens.

1. Une approche scientifique du cancer.

C'est ce qui revient le plus souvent, de façon quasiment permanente, avec des implications différentes. Ce peut être un moyen de "*réévaluer ses pratiques*" ou de "*ne pas faire l'inutile*" ou de répondre aux questions de santé publique posées par les nouveaux traitements, d'éviter "*un gâchis financier*". C'est aussi un moyen "*d'avancer*" "*de progresser*" de "*mieux comprendre*" et parfois le moyen de "*passer d'une conviction à une certitude*"

Toutes les étapes du suivi du patient sont modifiées, y compris la surveillance. Il y a un calendrier à respecter, tant pour les examens que pour les cures. Certains médecins y voient un gain dans la qualité du suivi, "*l'impression qu'on s'occupe mieux des malades*" qu'ils "*sont mieux traités: il existe un protocole de suivi de bilans et d'adaptations thérapeutique.*"

Ce qui revient en tous cas, c'est une fonction plutôt valorisante de la recherche clinique, qui s'apparente à un travail intellectuel: "*quand on a une trop grande charge clinique on n'a plus le temps de faire de biblio. de publier ce qui serait plus valorisant*"

Les jeunes médecins semblent à leurs aînés "*plus formés aux outils de cette recherche (statistiques support informatique etc....)*" et ne seront plus des "*bricoleurs*".

H. Marks dans ses travaux sur les essais thérapeutiques (réf. 6) explique comment cet aspect scientifique a pu séduire toute une génération de cliniciens.

L'image positive dont bénéficie les ERC s'inscrit dans l'image d'une science qui progresserait de façon linéaire et continue. Dans cette optique, les ERC viennent après d'autres types d'expérimentation, moins rigoureux, moins scientifiques, et donc en quelque sorte moins licites. Elles représentent alors un progrès méthodologique auquel il convient d'adhérer. C'est peut être là qu'il convient de chercher une explication au fait que leur critique méthodologique, bien qu'elle apparaisse de plus en plus fréquemment (voir articles 17, 22, 25), et s'assortisse de propositions alternatives, reste sans écho pour le moment dans la pratique des services.

2. La possibilité d'un travail en commun et d'un partage de savoir-faire.

Normaliser et surtout unifier les pratiques: voilà encore quelque chose qui revient très souvent dans le discours de ces médecins. Presque tous ont noté l'absence de travail collectif au niveau national.

Les protocoles, créés par quelques uns peuvent-ils réellement remédier à l'absence de cohésion du milieu?

Pour certains, oui.

D'abord parce que "on fait ce qu'on connaît" et que la participation à un protocole peut permettre d'acquérir une technique ou de mieux manier, mieux connaître donné, et donc secondairement d'en renouveler la prescription Cette mise en commun d'un savoir faire bénéficie au malade et permet secondairement d'élargir les pratiques.

Enfin parce que l'unité peut se faire " *par respect* " autour d'un protocole mis en place par un ou des médecins dont la compétence n'est pas mise en doute " *même s'ils ne sont ni agréables ni sympathiques* " le protocole permettant de travailler à une autre échelle que celle des affinités..

Pour d'autres, non.

Il persistera forcément, "comme c'est le cas dans tous les milieux de compétition", des rivalités, des " *luttres de pouvoir et d'appropriation des résultats* ".

3. Le médecin rassuré

Tout se passe comme si la science permettait de réduire les difficultés liées au mourir des malades.

Plusieurs médecins en effet ont très clairement relié les deux thèmes.

En voici quelques illustrations:

" *S'il n'y avait pas ce genre de recherche je ne ferais pas de cancérologie ! ça protège aussi le médecin. Au moins quand ils meurent ce n'est pas pour rien. On ne peut pas faire que du palliatif !* "

" *La logique des essais évite les états d'âme* "

" *Nos objectifs dépassent le fait de soigner .C'est gratifiant parfois certes et c'est pour cela qu'on a commencé médecine. Mais il faut aussi mieux comprendre avancer pour mieux traiter* ". Parce qu'il y a l'échec thérapeutique, encore trop souvent, il y a nécessité de " faire de la recherche "

Ou encore " *ça donne un sens* " au fait de traiter certains malades dont le médecin sait parfaitement qu'ils sont condamnés par leur maladie.

Les études permettent de " *fractionner la maladie des patients* " " *d'avancer dans la trajectoire du malade* ". Elles permettent au médecin d'annoncer des victoires partielles, par exemple une " réponse ", fut-elle incomplète, au traitement instauré, et de faire reculer le moment où le traitement s'avère inefficace, le moment où peut-être le sentiment d'impuissance est le plus difficile à supporter.

Il est à noter que le médecin qui avait auparavant défendu la rigueur des nouvelles recrues (" ils ne seront plus des bricoleurs ") avait ajouté après un silence: " *c'était peut être mieux pour le malade-*"

Ceci peut laisser penser que l'essai randomisé joue de manière assez générale une fonction protectrice sans que cela soit perçu consciemment.

Le médecin est ainsi rassuré au moins sur deux points.

Tout d'abord sur sa propre image. Rares sont ceux qui acceptent de passer pour des bricoleurs, même géniaux.

Enfin et surtout face aux difficultés qu'il rencontre face à l'échec. L'argumentation scientifique, même partielle et erronée, donne sens à la mort de l'autre.

Inclure c'est "faire quelque chose", diminuer son angoisse propre, et rester utile, garder l'espoir dans la médecine au moins à l'avenir.

I.Lowy dans "la standardisation de l'inconnu"(réf. 33) montre comment les essais ont des avantages à la fois concrets (organiser le travail, faciliter la coordination entre différents établissements, rendre possible la collaboration avec l'industrie) et symboliques.

Ils permettent ainsi de conforter la confiance en une médecine scientifique, d'imputer une part de responsabilité à une source plus lointaine, de fragmenter les trajectoires descendantes des malades, de mettre en avant des victoires partielles.

Ils reflètent un besoin d'articulation et d'alignement, et se réfèrent à un corpus de savoirs et pratiques de pointe sans toutefois les définir trop précisément.

L'obtention d'un succès technique peut aussi se substituer à l'échec thérapeutique.

Rassuré, le médecin l'est peut-être aussi sur sa compétence technique, du fait de ce calendrier dont nous avons parlé. Ils examens complémentaires se font à un rythme régulier et prévu, les posologies sont adaptées selon des schémas précis.

Un autre élément peut contribuer à aidé le médecin dans sa pratique: la possibilité d'un partage des responsabilités.

Ceci se présente encore plus clairement quand c'est sur le malade lui même que doit reposer le choix. Pour des particularités liées à l'histoire de la médecine et des éléments culturels, ceci semble rare en France. La question, ici, n'est pas tant celle d'une responsabilité légale (à qui reprocher le choix en cas d'échec ou de toxicité etc.), mais bien plutôt celle d'une responsabilité morale.

Il y a pour certains médecins une " *déresponsabilisation de la mort du malade* ", de la même façon qu'il y a un partage des responsabilités dans le choix du traitement, déplacées en partie soit au niveau d'une institution (le comité d'éthique par exemple), soit au niveau d'autres médecins (à l'origine du protocole, ou de son acceptation) qui peuvent faire figure d'experts.

Que ce partage existe également grâce aux " *staffs* ", ou grâce aux discussions de couloir est un fait. Qu'il soit nécessaire en est un également. Il ne doit cependant pas faire oublier les questions qui se posent en colloque singulier avec le malade.

L'existence, en particulier, d'un protocole pour presque toutes les situations ne doit pas masquer la question de l'utilité de la poursuite d'un traitement, face à un malade donné.

Parmi les médecins interrogés, trois disent débiter une chimiothérapie de rattrapage en situation métastatique quel que soit le bénéfice attendu en terme de pourcentage. Ils mettent en avant la loi du tout ou rien pour un malade donné. Quatre disent le débiter si le bénéfice attendu est au moins de 20 ou 30 %. Cependant, cette seconde pratique est tempérée par un " *sauf dans certains cas* ", pour l'un d'eux (malades métastatiques de cancers du colon en phase avancée, " *pour leur proposer quelque chose, et que ce ne soit pas trop toxique, même si ce n'est pas efficace* ").

Si nous en croyons l'article de Porkka (réf. 34), il n'y a aucun bénéfice en terme d'efficacité au cours des troisième lignes dans le cancer du sein, et seulement très peu en deuxième ligne. C'est donc bien plutôt le "pourquoi" des choix thérapeutiques qu'il est essentiel de poser pour faire participer le malade à une décision qui le regarde au plus haut point, garder l'entière responsabilité des décisions prises et de la qualité de la relation qui s'établit avec lui.

Essayons comme le dit très justement un des médecins interrogés " *d'être clair, et de dire-au moins à soi-même-, le but recherché.* " de nos prises de décision.

4. Un intérêt personnel au sein d'un plan de carrière

Cette autre fonction des essais, leur " *fonction politique* " a été discutée à plusieurs reprises.

Le souci est d'augmenter sa visibilité au sein de la profession, se faire remarquer par ses marâtres, sous l'angle du chercheur, de l'innovation, de la modernité. " *faire des essais, publier, se faire connaître, monter dans la 'hiérarchie'* "

Il est important de ne pas rester en dehors d'un mouvement qui s'étend et qui parle " *d'excellence* ", de " *capacité de travail* ", de " *qualités* ", plus volontiers à propos des publications que du travail clinique. Il est difficile de résister à cette pression, et d'autant plus que l'on brigue un poste au sein d'une institution.

Il est possible de penser qu'ici se trouve également un obstacle à la mise en commun des programmes. Accorder à d'autres le même crédit qu'à soi même, en terme de responsabilité et de compétences, et risquer d'être moins reconnu?

Au cours de ses travaux sur l'interleukine, I.Lowy à mis en lumière la nécessité pour être reconnu de participer à l'innovation clinique (voir réf. 9, p.16).

Même si le contexte des chimiothérapies est moins innovant que celui des immunothérapies, on y trouve également des innovations auxquelles il faut prendre part (nouvelles drogues dont l'utilisation en essais peut augmenter la visibilité des médecins qui les font, ou nouvelles techniques, comme les intensifications dans les tumeurs solides, qui représentent pour certains la pointe en matière de traitement).

L'importance de la recherche dans l'image de la cancérologie (voir plus haut) joue un rôle dans les règles du jeu professionnel propres à cette spécialité.

I.Lowy (p.15, réf. 9) montre comment les cancérologues soucieux de leur réputation vont ainsi se tourner vers les Etats-Unis dont ils reconnaissent l'excellence en matière de recherche, publier dans les revues de langue anglaise, communiquer dans les congrès internationaux, établir des contacts avec des collègues d'outre Atlantique, et passer dans un laboratoire de

recherche réputé. Elle souligne, à côté de l'effet positif de diffusion rapide des connaissances et des innovations, un effet plus dangereux: risquer de favoriser les phénomènes de mode.

E. Eisenhauer et W. J. Mackillop (réf. 35) reprennent une étude de Barber portant sur 350 investigateurs divisés en quatre catégories selon le nombre de leurs publications et le nombre de fois où ils sont cités par les autres auteurs (ceci étant pris comme un critère d'excellence). Il met en évidence que ceux qui publient beaucoup sans être cités (et qu'il appelle les "extrême mass producer scientifique") sont ceux qui engagent le plus d'études avec un rapport coût bénéfice peu favorable et font le moins attention à la qualité du consentement.

Recevant peu de succès dans un système compétitif au sein duquel ils attendent la reconnaissance de leurs pairs, ils ont tendance à surévaluer la qualité de leur travail scientifique.

Ce qu'il faut noter en parallèle c'est le vocabulaire des médecins qui participent peu à la recherche clinique. Tout se passe comme si leur travail auprès du malade n'était pas valorisé, et en tous cas toujours vu au travers du prisme de la recherche. C'est ainsi effectivement que reviennent les mots "médecin de base", "basique", ou "super interne" (en tous cas donc pas médecin à part entière).

5. Un intérêt financier ?

Cet intérêt (en terme de services et jamais de médecins) leur semble devoir être soulevé. Les bénéfices sont portés sur un compte, le plus souvent associatif type loi 1901, pour retourner secondairement à la formation (congrès, abonnements à des revues par exemple) ou à l'achat de matériel, et selon l'importance des fonds considérés à des recherches "indépendantes".

Plusieurs se disent "réticents" quant à la "dépendance directe" de la recherche clinique vis à vis de l'industrie pharmaceutique, et la voient plutôt comme un obstacle. L'un d'eux explique clairement qu'il faut dissocier les deux, et par exemple solliciter un crédit d'une firme au titre de la recherche, mais pour des projets où elle n'a pas d'intérêt direct. Un autre déplore le fait que certains bras de référence soient trop "dictés par les laboratoires". Une autre enfin que les recherches autour de stratégies d'évaluation (d'exams en particulier, comme les marqueurs ou le rythme des exams) ne trouve pas de financement.

D. QUELS ELEMENTS LES RETIENNENT (D'EN ELARGIR LA PRATIQUE ou POURQUOI NON ?

"la science cultive des certitudes, la médecine doit cultiver l'incertitude".

G. David (réf. 4)

Les huit médecins interrogés s'accordent à reconnaître que moins de 50 % des essais publiés (et pour certains moins de 25 %! leur paraissent utiles et en tous cas leur font modifier leur pratique. Nous retrouvons ici la question éthique que soulève l'échec des ERC à modifier les pratiques.

Parmi eux, six décident en groupe des protocoles qui seront activés dans le service, deux décident seuls en fonction de ce qu'ils jugent "intéressant et humainement faisable"

Quels éléments leur font refuser d'accepter de participer ou d'utiliser certaines études? Qu'est-ce qui les retient dans cette démarche scientifique ?

1. Des questions de méthode

Ces arguments sont les premiers avancés. Ils recourent à la critique des ERC, mais n'expliquent pas à eux seuls les non-inclusions.

Bien sûr, on n'inclut pas dans un essai dont on juge la méthodologie critiquable.

a. Le choix des bras contrôle.

Comme nous l'avons vu les ERC initialement devaient écarter un certain nombre d'écueils dans le choix des traitements à suivre, en particulier le fait qu'il soit imposé par tel ou tel médecin selon ses croyances ou convictions profondes. (voir les travaux cités de H. Marks).

Or ce facteur d'influence persiste dans le choix des bras témoins: " Il y a trop de compromis: certains médecins veulent voir figurer le traitement auquel ils croient. Cela fait trop de bras. Ce sont des essais sans réponse possible, donc inutiles ", confie un médecin qui s'explique de son refus d'inclusion dans des protocoles nationaux autour des cancers digestifs.

Enfin, également souvent cité, la trop grande influence des laboratoires pharmaceutiques, qui donne là encore l'impression qu'une méthode initialement choisie pour "différencier" les nouvelles drogues qui arrivaient sur le marché, s'est laissée déborder, ou en tous cas détourner vers d'autres fonctions.

Ceci est un vaste sujet de réflexion, que nous ne développerons pas plus ici. Certains médecins ont le sentiment que " *de mauvais bras de référence en mauvais essais, on est dans l'erreur scientifique. Et c'est beaucoup de temps perdu* ".

Le " standard " n'est peut être pas le meilleur traitement mais s'il n'y a pas eu validation d'un autre traitement par rapport à celui-ci, comment conclure " scientifiquement " ? C'est le cas des cancers de l'ovaire, me dit un médecin, qui m'explique la chronologie, les posologies des différents essais, pour aboutir à la phrase sus-citée. C'est aussi le cas de certains cancers pulmonaires (réf. 36)

Cela s'explique: dans un corpus d'essais à doses différentes, menées par des équipes plus ou moins en vue, éventuellement avec des drogues différentes (même peu différente comme deux dérivés du platine ou deux anthracyclines), des méthodologies plus ou moins rigoureuses et plus ou moins honnêtement présentées, et des résultats hétérogènes, il est toujours possible soit de justifier de nouveaux essais, soit de penser la question résolue.

Plusieurs médecins ont insisté sur cette " perte de temps " qui concerne des cancers aussi fréquents que les cancers digestifs ou du sein ou aussi graves que ceux des ovaires.

b. Le rejet de l'expérience

Le rejet de l'expérience qui vient d'ailleurs, d'autres formes de connaissance que celle que donnent les ERG est regretté par plusieurs médecins également. Ils pensent qu'une part plus grande mériterait d'être faite au " bon sens " (par exemple le passage immédiat en adjuvant des traitements qui donnent le meilleur taux de réponse en métastatique), à la " réflexion clinique ", à " l'expérience ", afin de ne pas exclure tout un savoir qu'ils pensent réel du corpus admis des connaissances.

Cette expérience acquise "hors ERC", nombreux sont ceux qui ne peuvent pas l'exclure de leur pratique. Présenter une étude en situation d'équivalence suppose ainsi une incertitude plus grande que celle que partage le médecin. Trois études ont porté sur 322 médecins interrogés sur leur participation potentielle à des essais en cours (dans le cadre de cancers pulmonaires et génito-urinaires). Une a porté sur 369 médecins interrogés sur des protocoles autour de cancers du sein. La majorité des praticiens pensent qu'ils refuseraient l'inclusion, du fait de préférences personnelles. Pour cela, ils ne la proposent pas non plus à leurs malades.

Enfin une autre étude montre que les médecins (100 interrogés) traitent plutôt "selon un bras des protocoles". Ils considèrent bien, ce que corroborent les entretiens du présent travail, que leur expérience et d'autres types d'études ont une valeur réelle.

c. Quelles données pour quels essais ?

La nécessité de recueillir des données "molles" en particulier sur la qualité de vie des malades, et également de s'intéresser au coût des traitements revient fréquemment dans leur discours. A ce titre il faut noter que les essais les plus récents incluent des données sur la qualité de vie, ou des évaluations thérapeutiques en terme de diminution des symptômes et pas seulement en terme de réponse.

Un médecin insiste sur l'inutilité de reconduire certaines quand la différence, qu'elle existe en terme statistique (significative) ou d'impression (non significative), n'est pas très grande et de fait ne modifiera pas les stratégies. Pour lui il faut exiger une différence d'au moins 50 % pour parvenir à imposer des modifications et faire des études qui aient un sens.

Enfin, nous l'avons déjà vu il leur paraît nécessaire d'évaluer des stratégies (thérapeutiques et de suivi) plus que des traitements isolés. Reparlons à ce moment des stratégies et différentes lignes dans le cancer du sein. Ces études leur semblent plus longues, plus difficiles à mener, rencontrent moins d'enthousiasme (à cause de la charge de travail par rapport à la visibilité qu'elles offrent, et aussi sur le plan financier), mais elles iraient dans le sens d'une amélioration des pratiques et d'une évaluation du travail effectué jusqu'ici de façon quasi-rituelle.

Si nous considérons le fait que quatre d'entre eux pensent que les améliorations pronostiques dans le cadre des cancers métastatiques viendront de l'amélioration des stratégies (plus que de nouveaux médicaments, ou de la génétique etc...), de la sélection des malades en fonction de critères pronostiques affinés, ou de la mise en évidence de sous groupes de maladies, nous comprenons pourquoi ils mettent l'accent sur ce type d'étude.

Il s'agit bien là d'une recherche, dont tous pensent qu'elle est indissociable de leur discipline et de leur exercice ("fondamentale", "capitale", "essentielle"...), mais différente, et dont la place est difficile à trouver.

2. Un travail loin de la médecine

Si la durée de l'entretien le permet et si un climat de confiance s'instaure d'autres points apparaissent. Ce sont surtout ceux-là qui ont été recueillis sur le pas de la porte, ou une fois le stylo posé après quelques minutes d'échange.

Si la recherche est plus valorisée semble-t-il que la clinique, elle n'en paraît pas moins rébarbative, comportant une part de travail "peu subtile", "peu intéressante", pour ne retenir que l'expression la plus modérée, parmi celles qui m'ont été dites.

Pour quelques uns qui décident des protocoles, des associations de drogues, d'un rythme d'administration particulier, nombreux sont ceux pour lesquels la recherche se limite à collecter des données "pas toujours pertinentes", ou à ajouter au temps de consultation déjà long celui de la présentation de l'essai et du consentement éclairé.

Pour la plupart des médecins interrogés, il faut beaucoup de temps pour associer une activité clinique de qualité et une réelle recherche, qui passe par des temps de réflexion, de lecture personnelle et critique, et des temps de collecte de données. Beaucoup trop pour qu'un même médecin, même motivé, puisse vraiment "tout faire".

D'où la réflexion citée du médecin qui pense que l'équilibre se fait au sein de l'équipe, plutôt.

Un entretien a été particulièrement intéressant sur ce point, celui d'un jeune chef de clinique, qui a défendu la rigueur des études, la nécessité de les intégrer dans la pratiques, et m'a confié sur le pas de la porte qu' " il s'agit du discours du jeune oncologue, qui doit penser que la recherche c'est bien, même si ce n'est pas facile. En fait, ça ne correspond pas forcément à la réalité de ce que j'ai envie de faire, ni à ce que je ferai."

Tout dépend...du type de lieu où l'on exerce, du type de patients recrutés, des gens avec lesquels on travaille, de ce que de soi même, on a envie de montrer, de ce qu'il importe de développer ou de choisir, du but assigné...

Soit il existe des gens "pas forcément médecins" pour le recueil des données, et des moyens réels, soit la motivation du clinicien est telle qu'il peut amputer partiellement son activité clinique et se consacrer à cette tâche, soit cette dernière peut clairement faire obstacle à l'élargissement de la recherche clinique.

Pour certains, la relation au malade, le temps passé priment. Le temps de lire aussi, et de "ne rien faire parfois", qui manquent assez cruellement dans ce type de travail prenant, tant temporellement que psychologiquement.

Mais "ne rien faire", cela ne se montre pas, et s'admet difficilement...même si c'est cela qui donne la force de persévérer dans cette discipline médicale, de rester disponible, de passer du temps auprès des malades, bref de faire ce que certains appellent "de la vraie médecine"

Il y a dans le discours des médecins une reconnaissance de la pluralité des positions. Chacune a bien sa place au sein d'une communauté. Mais aucune ne devrait devenir prééminente, et ce d'autant moins qu'elle n'énonce pas clairement son but réel.

Comme dit l'un d'eux: "faire un papier et il n'y a pas de honte à cela si c'est dit faire travailler des gens ensemble autour d'un sujet, ou tenter de répondre à une question? Peu importe si c'est dit".

3. Les modifications de la relation médecin-malade.

Quand même, même si on trouve ça "normal" "justifié sur le plan éthique et scientifique" "nécessaire" etc., il y a des choses qu'on a du mal à dire!

Expliquer au patient qu'il est dans un protocole de recherche ne semble pas poser de problème. Il est possible "d'adoucir" cette assertion (ce qui suppose qu'il faut l'adoucir...), de la "présenter comme une chance", ou un "plus" de parler "d'autres malades qui ont bénéficié du traitement (dates d'autres pays par exemple ou d'autres centres...)" de la nécessité de "surveiller le coût des nouveaux traitements" Chacun a sa façon de présenter les choses.

Expliquer la randomisation en revanche fait partie de ces choses difficiles. Tout comme le pronostic, d'ailleurs.

Le mot randomisation n'est pas dit, et elle peut être présentée de différentes façons:

soit comme ce qu'elle est vraiment, c'est à dire "aléatoire". Le patient entend qu' "il y a deux groupes" et qu'il "a une chance sur deux" de recevoir tel ou tel traitement.

Ensuite, "il comprend". D'ailleurs, plusieurs médecins pensent qu'il est très difficile pour le malade de comprendre vraiment cette notion de hasard dans le choix du traitement. "Cela n'est pas dans les mœurs." "même pour des patients très cultivés ce n'est pas facile à comprendre". Et puis ont-ils besoin de cette information? Ne peut-elle pas les décourager?

soit comme le résultat d'une décision qui vient d'ailleurs. Malade et médecin tous deux sont hors du choix. Cet ailleurs peut même être nommé (le "laboratoire décidera à votre arrivée dans le service")

soit comme le résultat d'un choix du médecin (“ en fonction de vos résultats de bilan ou d'examen vous recevrez tel ou tel traitement ”), choix thérapeutique qui s'inscrit dans une autre logique et une autre image du médecin. Ce qui est à noter, c'est que le médecin, parmi les huit, qui utilise cette présentation est celui qui a le plus défendu (en mot mais aussi en réalisations effectives) le côté scientifique et rigoureux des méthodes à employer. Comme si malgré tout cette logique là ne pouvait pas être comprise par le malade, ou ne pouvait pas être dévoilée par le médecin dans sa totalité.

Ce type d'obstacle peut donc faire reculer certains médecins. Soit qu'ils n'aient pas envie pour un patient donné de se lancer dans ces explications, soit qu'ils pensent qu'il ne peut pas comprendre, qu'il “ n'est pas apte ”.(ce qui revient peut être au même dans un certain nombre de cas...).

Il est notable qu'au cours des entretiens, les médecins qui ont été le plus diserts sur les difficultés qu'ils rencontrent relatives à la mort et l'aggravation de leurs malades en cours de traitement sont aussi ceux qui ont pris le plus de distance face aux études randomisées cliniques.

Rapportons les propos de l'un d'entre eux: “ *tout est recherche clinique, mais tout ne doit pas être essais randomisés* ”

Ces mêmes médecins, conscients du fait qu'une ERC peut être un moyen de se protéger soi-même, semblent en avoir le moins besoin et sont de fait ceux qui entendent le moins sacrifier au “mythe d'une médecine scientifique. ”

Ce sont aussi ceux qui ont évoqué la mort de leurs malades en ces termes: “ *pourquoi tant de malades meurent-ils mal? Parce que leur médecin ne l'acceptent pas, parce que ça les renvoie à leur propre échec, ou à leur propre mort. La question c'est qu'ils vivent le plus longtemps et surtout le mieux possible. On sait qu'on ne va pas les guérir.* ”

Ou encore: “ *le jour où les médecins auront compris que les malades doivent mourir ça changera peut-être tout cela (s'entourer de repères scientifiques et se valoriser par autre chose que le soin au malade) ”*

Tous n'en ont pas parlé. Pourtant lorsqu'il s'agit de savoir quels sont les problèmes spécifiques qu'ils rencontrent avec leurs malades métastatiques, quatre répondent: “ *qu'ils meurent quand même* ” ou “ *ils meurent malgré nos soins* ” ou “ *ils rechutent malgré nos efforts* ” ou “ *j'aimerais les guérir!* ”. Enfin le questionnaire fait apparaître qu'ils attendent un bénéfice en terme de survie plus qu'en terme de symptômes.

Pour ceux qui ont au contraire intégré cela dans leur pratique actuelle de la cancérologie, les problèmes rencontrés sont plutôt le “ discours ”, et sa part de mensonge, la difficulté de les informer de leur pronostic, la “ barrière ” qu'il faut mettre pour se protéger, ou le tirage au sort.

De la même façon, ils persistent à voir une opposition entre le clinicien et le chercheur “ *au sens de la recherche imposée par le lobby scientifique international en oncologie* ”.

Alors que cinq médecins pensent que les éthiques du médecin et du chercheur soit ne diffèrent pas soit ne “ *devraient pas différer* ” ceux là pensent qu'il s'agit d'une position très différente et que les deux sont difficiles à tenir par une personne donnée.

“ *ça s'équilibre au sein de l'équipe. Cela dépend de l'intelligence des gens avec lesquels tu travailles. Chacun choisit sa façon de travailler en fonction aussi de ses possibilités de ses connaissances et de ses emplois. C'est un problème de temps: on est moins proche des malades si on passe son temps à collecter des données publier etc. ...Mais les autres peuvent utiliser ton travail sans te donner l'impression qu'ils méprisent ce que tu fais .* ”

Ou “ *moi je suis considéré comme un médecin, pas comme un chercheur. Et d'ailleurs; je préfère être un médecin. Le problème bénéfice-malade se pose. Il finira là aussi par se poser. Si tu considères la recherche comme elle est considérée elle n'est pas compatible avec la médecine.* ”

Ou encore “ *on est en plein politiquement correct. Il faut réagir et forcer les gens à dire ce qu'ils veulent réellement.* ” et un peu plus tard “ *la médecine c'est fabuleux, c'est un travail de base, de terrain, il faut choisir* ”.

L'ambivalence médecin-chercheur se retrouve également dans le questionnaire. En effet la moitié des médecins proposent en première ligne métastatique des protocoles randomisés alors que les critères retenus en premier sont les facteurs pronostiques devant les confrères d'inclusion (les contraintes pour le malade viennent en troisième position), la moitié enfin pensent ainsi rendre service à leurs malades, l'autre moitié à de futurs malades.

V. DISCUSSION et CONCLUSION

"Le médecin d'alors travaillait à mains nues guérissait peu. Mais il partageait le deuil entendait la plainte. Celui des années glorieuses a estimé un peu vite que les résultats prodigieux et indéniables qu'il obtenait se suffisaient à eux mêmes."

H. Hamon'

Les études randomisées cliniques, présentées comme le standard méthodologique de la recherche clinique en oncologie ne parviennent pas à convaincre tous les praticiens, à toutes imposer leurs conclusions, ni même à s'entourer d'un consensus sur les questions à poser.

Les arguments présentés dans la littérature pour convaincre de leur extension et dissiper les questions qui se posent autour d'elles sont plutôt d'ordre méthodologique. Les éléments de réponse retrouvés à la fois dans la littérature qui s'ouvre à des méthodes alternatives et dans les entretiens de ce travail sont plutôt des facteurs humains (liés à l'humanité des médecins, ou à la relation médecin-malade).

Plusieurs points fondamentaux ressortent des entretiens.

Tout d'abord **l'importance de la conviction** (et du convaincre) dans la pratique médicale.

Le savoir théorique, la littérature, le bon sens, l'expérience et la sensibilité cliniques, le partage avec d'autres médecins et l'image qu'ils constituent, tout cela peut contribuer à lui donner sa force, ainsi que l'ensemble des valeurs du médecin considéré.

Nous pouvons illustrer cela par l'image que les médecins interrogés ont de l'intensification thérapeutique: soit elle revêt un pouvoir symbolique positif important, soit elle est chargée d'une image " toxique " , " lourde", soit (pour un seul médecin) elle prend sa place dans un arsenal où elle n'est ni plus toxique, ni plus dangereuse que d'autres traitements, et où elle doit être évaluée en particulier pour son coût par rapport à ses bénéfices. Tous connaissent le taux objectif de complications (par les données de la littérature), et tous connaissent l'état actuel de son utilisation. Tous ont traités ou adressé des malades pour ce type de traitement. Certains l'ont beaucoup pratiqué, d'autres moins.

Il serait intéressant de s'assurer de la **qualité de la diffusion des connaissances**, pour un travail à plus grande échelle, mais les médecins interrogés dans l'étude sont tous au fait des données purement " techniques " de ce type de traitement. Ceci tend à montrer que même s'il " sait ", le médecin n'agit pas forcément en conséquence.

Le nombre important d'études qui ne modifient pas les prescriptions médicales (entre 50 et 75 % pour les médecins interrogés).

la crainte d'un amenuisement de la relation médecin-malade dans une médecine "scientifique".

Certains médecins mettent en avant la nécessité de rendre service en priorité aux patients qui viennent leur demander assistance. L'importance de cette fonction du médecin (nouer une relation utile au malade, rassurante face à sa maladie, quel qu'en soit le stade) diffère probablement selon les personnalités et les choix des médecins considérés.

C'est bien la confiance du malade qui leur permet d'être l'arbitre "entre le raisonnable et l'excessif ", l'utile et le futile, comme elle leur permet de faire la part du risque face aux bénéfices attendus. En choisissant cette discipline, ils acceptent d'en porter l'inconfort (les "états d'âme ").

Cette dimension de l'art médical suppose du temps et une grande disponibilité. S'il faut choisir, et instaurer des priorités, ils choisissent celle-ci. Tous sont prêts à faire de la recherche, si les modalités leur paraissent convaincantes et si cela peut leur permettre de modifier leur pratique pour le bénéfice des malades. La nécessité d'une évaluation des pratiques réelles leur paraît devoir s'imposer.

Enfin une certaine **défense** construite autour de l'échec et de la mort.

À les écouter, et à voir parfois travailler certains médecins, il semble qu'une des fonctions des essais soit de rendre moins difficile un travail particulièrement lourd sur le plan psychologique.

Se voyant finalement déçue par rapport à ses attentes de guérison, cherchant encore à comprendre pourquoi tel malade réagit bien et pas tel autre qui avait la "même maladie ", la cancérologie s'est forgée comme une défense. Celle-ci fonctionne avec des lois simples, et s'attache à répondre à des questions précises, avec des moyens qui ont l'avantage de paraître clairs. Elle met ainsi à distance tout ce à quoi elle ne peut pas répondre. Elle peut ainsi fonctionner sur le **mode du "pas encore"** et dans cette attente, déplacer ses échecs sur des victoires partielles. Malgré tout et malgré la pression environnante certains médecins essaient de redonner une place à leurs incertitudes.

Il y a quelques années, les médecins ont pu être formés dans l'image d'une médecine toute puissante, qui avancerait de façon continue. Ils ont par ailleurs été témoins de bouleversements diagnostiques et thérapeutiques majeurs. Comment auraient-ils pu résister à l'optimisme? Dans le domaine du cancer, à partir du moment où certains cancers métastatiques pouvaient guérir, pourquoi ne pas penser que tous le pouvaient, et ce d'autant plus vite que de nouvelles drogues apparaissaient, ou l'espoir de nouveaux supports (la greffe de moelle, les facteurs de croissance hématopoïétiques, la diversifications des antimicrobiens etc.). Actuellement à l'inverse, ils ont appris à être moins enthousiastes, et plus concernés également par le coût des nouvelles techniques Au cours des entretiens par exemple, à la question "d'où attendez-vous les modifications pronostiques des cancers métastatiques?", un médecin n'a répondu que par un silence étonné, d'autres ont dit que les sciences fondamentales leur paraissaient très loin (loin d'eux et loin de donner des résultats applicables).

Ces médecins là, qui n'ont pas toujours de thérapeutique active à proposer à leur malade semblent plus conscients d'autres demandes. Ils se disent plus attentifs aux symptômes et à la qualité de vie (trajets, effets secondaires, difficultés psychologiques...et sur le versant de la recherche importance de données "molles ") qu'à la survie.

L'incertitude peut avoir sa place dans la médecine moderne. Elle peut conduire à de nouveaux axes de recherche. Dans **une médecine du "bientôt "**, il est peut être possible de demander aux patients d'aliéner une partie de leurs droits, ce qui devient parfaitement impossible dans une **médecine du " je ne sais pas quand "**.

F.E.Young dans un article de 1993 (réf. 17) exprime un courant de contrôle qui se développe aux Etats Unis, afin d' "économiser du temps et de l'argent ". Le National Cancer Institute et la National Library of Medicine ont ainsi programmé d' établir un guide pour chaque type de cancer afin de faire la part entre l'expérimental et le thérapeutique. Il conduit à **cinq recommandations_**("*the following recommendations will aid the advancement of clinical medicine and will save time and money for manufacturers of pharmaceuticals, biologics, and medical devices.* "").

Elles visent à:

réduire le nombre d'études de phase III inappropriées,
permettre un accès précoce aux nouveaux traitements,
considérer qu'un usage "hors AMM" est une modalité thérapeutique et non une recherche,
développer les essais de prévention,
ajouter un recueil de données pour l'agence pour les politiques de Santé et la recherche (Agency for Health Care Policy and Research), et favoriser l'éducation médicale.

Ces recommandations reconnaissent explicitement l'existence d'études inutiles, et la nécessité de travailler au long cours. La troisième revalorise le choix du médecin au cas par cas.

Parallèlement depuis la fin des années 80, sont publiés des articles ou des ouvrages visant à aider le médecin dans ses prises de décision face aux essais thérapeutiques.

Le cancérologue sait qu'il se trouve devant une personne dont l'identité est remise en question par le diagnostic (même s'il s'agit à ses yeux d'un cancer curable), qui repose la question de l'existence et de son sens.

La personne malade demeure cependant marquée par son histoire, sa philosophie, ses croyances. Elle entre dans une relation où il y a demande, mais cette demande n'est pas univoque. Elle peut être une demande de soin et d'assistance médicale. Elle peut également être une demande de reconnaissance ou d'amour. Le patient peut aussi requérir une aide visant à modifier les rapports qui existaient jusqu'alors entre son environnement et lui.

Il appartient au médecin d'apprendre à déchiffrer cette demande dans sa complexité, d'écouter la personne qui se dévoile face à lui. 11 lui appartient de s'interroger sur lui même et les réponses qu'il peut apporter.

Son secours doit pour autant rester dans le registre où il a quelque chose à apporter.

Ainsi pour Jonsen, Siegler et Winslade (réf. 37) quatre **considérations** doivent être prises en compte:

Quels sont les faits médicaux?

Quelles sont les préférences du patient, quelles sont ses valeurs?

Quelle sera la qualité de vie du malade?

Quels éléments socio-économiques doivent être pris en compte?

Smith (réf. 16) quant à lui adresse **trois questions fondamentales**:

Que devrait-on faire dans ce cas?

Quels sont les buts visés?

Que signifie être un bon médecin?

D'autres auteurs, tels Sheldon et al. (réf. 38) proposent un arbre-guide (voir annexe 7) pour inciter les patients qui "surestiment leur pronostic avec des thérapies conventionnelles" à entrer dans des études randomisées cliniques.

L'oncologie moderne semble à **l'aube de nouveaux changements**, liés à de multiples facteurs. Parmi ceux là il est possible de distinguer: la reconnaissance d'insuffisances thérapeutiques persistantes, la nécessité de redonner place à la relation au malade, le besoin de trouver des méthodes scientifiques qui laisseraient une part à l'expérience du médecin, et permettraient une évaluation des pratiques "telles qu'elles sont" (et ainsi atteindraient leur but: améliorer les pratiques existantes).

D'autres éléments, liés plus peut-être à des modifications sociales ou économiques des pays concernés se lient aux précédents.

Il est indispensable pour parvenir à modifier le type des études et trouver des moyens plus consensuels (entre les approches "fastidious" et "pragmatic" de Feinstein) de:

- trouver des lieux de discussion et de rencontre des différents professionnels au sein du pays autour de ces questions,
- inciter les médecins à s'interroger sur les raisons de leurs prises de décision,
- écouter ou enseigner les voix alternatives qui s'élèvent,
- chercher l'innovation sur des sentiers à tracer.

Il me paraît important, à la fin de ce travail, de saluer l'équipe pédiatrique de l'Institut G. Roussy, qui au début du mois de mai a décidé de travailler autour des enfants en échec thérapeutique. Une réunion régulière, des entretiens avec une personne étrangère au service, la mise au point de stratégies communes aux différents médecins du service et leur évaluation, la discussion de la place des essais de phase I et II à ce moment de l'évolution des enfants devraient permettre une réelle modification des pratiques, au bénéfice des patients et des médecins eux-mêmes. La recherche y a une place aussi certaine que la relation thérapeutique.

Je les remercie par ailleurs d'avoir fait appel à moi pour ce travail et de me permettre ainsi de prolonger dans la pratique la réflexion débutée pour le présent mémoire.

VI BIBLIOGRAPHIE

1. P. PINELL: naissance d'un fléau, ed. Métailié, 1992
2. M. FOUCAULT: naissance de la clinique, PUF 1963
3. I. LOWY: impact des innovations thérapeutiques: une approche historique
4. collectif: l'exercice médical dans la société hier, aujourd'hui, demain. Masson 1995
5. C. SINDING: le clinicien et le chercheur, PUF 1991
6. H. MARKS: historical perspectives on clinical trials. 1990
7. S. LOCK :the randomised controlled clinical trial: a british invention.G.Lawrence ed. 1994
8. H.MARKS: ideas as reform: therapeutic experiments and medical practice 1900-1980, 1995
9. I. LOWY: transfert de connaissances de la recherche fondamentale en immunologie vers l'application clinique en oncologie: IL 2 et thérapie du cancer
10. I. LOWY: "nothing more to be done": palliative care versus experimental therapy in advanced cancer, Science in context 8, 1 (1995) p 209, 229
11. B. A.STOLL: cost versus benefit in cancer care. The John Hopkins University Press of Baltimore. 1988. P.7-18
12. H. J. AARON and W. B. SCHWARTZ: the painful prescription rationing hospital care. Studies in social economics. Brookings institution, Wash. DC 1984
13. P. PINELL: les mots et les maux, in Prévenir, cahier XI, nov. 1985
14. F. GAILL: éthique médicale et droits de l'homme. Actes Sud INSERM 1988
15. M. J. THIEL: le malade, l'autre. Etudes, juillet-août 1995
16. SMITH: cancer diagnosis and treatment. Primary care 19 (4), p.821-833. 1992
17. F. E. YOUNG: ethical and financial consideration in third party-support of investigational cancer therapies. Cancer suppl. nov. 1, 1993, Vol 72, n°9, p.2854-2858
18. D. KAUFMAN: Cancer therapy and the randomized clinical trial. Cancer suppl. nov. 1, 1993, Vol 72, n°9, p.2801-2804
19. R. J. LEVINE: ethics of clinical trials-do they help the patient?Cancer supp.vol 72 (9) p 2805-2810, 1993
20. PFEFFER: ethics and the oncologist. Medicine and law 1993.12, p.235-240
21. PASSAMANI: clinical trials: are they ethical? N.E.J of Med.mai 30, 1991, 324 (22), p.1589
22. S. and D. HELLMAN: of mice but not men. N.E.J of Med.mai 30, 1991, 324 (22), p.1585-1591
23. M. WEIL et al.: la vérité aux cancéreux dans le contexte de l'Europe occidentale. Psychooncol. vol 3, p. 21-26, 1994
24. B. FREEDMAN: equipoise and the ethics of clinical research. N.E.J. of Med. 317 (3), p.141-145
25. PRESTIFILIPPO et al.: the ethical treatment of cancer. Cancer suppl. nov. 1, 1993, Vol 72, n°9, p.2816-2819
26. E. SEGELOV; M.H.N.TATTERSALL and A.S.COATES: *redressing the balance-the ethics of not entering an eligible patient on a randomized clinical trial .Ann. of Oncol 3 l 103-105, 1992*
27. FEINSTEIN: the limitation of randomised trials. Ann. Int. Med. 1983, 99, p.544-550
28. G. BOUVENOT, M. VRAY : essais cliniques : théorie, pratique et critique. Flammarion 1995
29. J. LANTOS: informed consent consent Cancer suppl. nov. 1, 1993, Vol 72, n°9, p.2811 -2815
30. C.GOTAY: accrual to cancer clinical trials: directions from the research literature. Soc. Sci. Med, vol 33, n°5, p.569-577. 1991
31. BASTIT P. et al.: Epirubicin dose and schedule dependency in 3 FEC regimens first line in metastatic breast cancer. Early report. Proc.ASCO 1994

32. EGLERTSEN B. et al.: decreased efficacy of Cyclophosphamide, Epirubicin and 5-Fluorouracil in metastatic breast cancer. *Eur. J. Can.* 1993, vol 29 A (4), p.527-531
33. I. LOWY: la standardisation de l'inconnu: les protocoles thérapeutiques en cancérologie tiré à part, INSERM U. 158, université paris V
34. PORKKA K. et al.: salvage therapies in women who failed to respond to first line therapy with Fluorouracil Epirubicin and cyclophosphamide for advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994, vol 12 (8), p. 1639-47
35. E. A. EISENHAUER and W. J. MACKILLOP: focus on clinical trial. The John Hopkins University Press of Baltimore. 1988. P. 57-63
36. JOHNSON D. H. combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer: which control arm? *Lung cancer*, 10. Suppl. 1, S231-8. 1994
37. JONSEN A.R. et al.: clinical ethics, ed 2 New York, Macmillan Publishing Company. 1986.
38. J.M.SHELDON, et al: Offering the option of randomized clinical trial to cancer patients who overestimate their prognoses with standard therapies. *Canc. Inv.*, 11 (1), 57-62. 1993
- les deux ouvrages suivants m'ont aidée à la construction de ce mémoire sans toutefois être cités:
 C .AMBROSELLI: l'éthique médicale, PUF 1988
 Ethique et pratiques médicales, les dossiers de l'AP-HP, 1995

BIBLIOGRAPHIE DE P.E.G.A.S.E:

- EARLY BREAST CANCER TRIALIST'COLLABORATIVE GROUP: systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic or immune therapy. *Lancet*, 92, 339: 1-15, 71-85
- FREI E., CANELLOS G.: dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am. J. Med.*, 1980, 69: 585-584
- ANTMAN K., et al.: dose intensive therapy in breast cancer: current status in New strategies in bone marrow transplantation. GALE R., CHAMPLIN R. ed. Alan Riss N. Y. 1991? 423-436 and phase II study of high-dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard dose therapy. *J. Clin. Oncol.* 1992, 10: 102-110
- PETERS W. et al: high dose chemotherapy and Autologous Bone Marrow Support as consolidation after standard dose adjuvant therapy for high risk primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1993, 11, 1132-1143 and high dose chemotherapy and Autologous Bone Marrow Support in Important Advances in Oncology, Lippincot Company, Phil. 1991, 1316-1350
- DUNPHY F. et al.: treatment of estrogen receptor-negative or hormonally refractory breast cancer with double high-dose chemotherapy intensification and bone marrow support. *J. Clin. Oncol.*, 1990, 8: 1207-1216
- KENNEDY M. et al: high dose chemotherapy with reinfusion of purged autologous bone marrow following dose intense induction as initial therapy for metastatic breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991, 83: 920-926
- GISSELBRECHT C. et al.: autologous bone marrow transplantation after high dose cyclophosphamide, mitoxantrone, alkeran (CMA) in breast cancer. AACR, 82. annual meeting (Houston), may 1991, Abst. 4674

ANNEXE 1

questionnaire

Merci de remplir ce questionnaire qui concerne patients métastatiques uniquement.

I *Pour le choix thérapeutique, vous faites entrer en ligne de compte prioritairement (classer)?*

- 1 des critères qui vous semblent pronostiques d'une réponse à un traitement précis*
- 2 la possibilité de pratiquer le traitement dans votre service ou l'institution dans laquelle vous exercez*
- 3 les critères qui vous permettent d'inclure le patient dans un essai en cours*
- 4 les contraintes pour le patient*

II *Pour vous l'efficacité c'est :(classez)*

- 1. une augmentation de la survie*
- 2. un bénéfice symptomatique*
- 3 l'obtention d'une rémission*
- 4 la possibilité de suivre de près le patient?*

III *Vous donnez leur pronostic aux patientes (cochez une seule réponse):*

- 1 quasiment toujours*
- 2 dans la plupart des cas*
- 3 assez rarement*
- 4 rarement ou quasiment jamais?*

IV *Pour vous un bénéfice en terme de survie est acquis à:*

- 1 1 mois*
- 2 3 mois*
- 3 6 mois*
- 4 plus de 6 mois*

V *En première ligne vous proposez:*

- 1 un essai prospectif*
- 2 un essai randomisé*
- 3 un traitement dit usuel*
- 4 un traitement très personnalisé?*

VI *Hors hormonothérapie, vous traitez spécifiquement vos patients métastatiques: (classez)*

- 1 le plus longtemps possible*
- 2 tant qu'il y a un réel espoir d'efficacité (chiffrer)*
- 3 tant qu'il y a une demande*

4 *tant qu'il y a un bénéfice symptomatique?*

VII *En traitant un patient dans un essai en cours, (classez)*

1 *vous pensez lui rendre service*

2 *vous pensez rendre service à de futurs malades*

3 *vous lui donnez accès à ce que l'on fait de mieux?*

VIII *Pensez-vous qu'il y a une réelle différence entre l'éthique du médecin et celle du chercheur en oncologie médicale?*

IX *quels problèmes spécifiques rencontrez-vous auprès de vos patients métastatiques?*

ANNEXE 2

PREMIERES DIRECTIVES D'ETHIQUE (1931, ALLEMAGNE)

1 La science médicale ne peut pas, si elle veut progresser, renoncer à entreprendre, dans certains cas appropriés, un traitement avec des moyens et procédés nouveaux, non encore suffisamment expérimentés. Elle ne peut non plus s'abstenir de toute expérience scientifique sur l'homme car les progrès dans le diagnostic, la guérison et la prévention des maladies seraient entravés ou même exclus. De ces droits découle le médecin l'obligation particulière de demeurer constamment conscient de sa grande responsabilité quant à la vie et à la santé de chaque individu qu'il traite de manière nouvelle ou sur lequel il procède à une expérience.

2 Par un nouveau traitement, dans le sens de ses directives on entend: des interventions et des modes de traitement sur l'homme pour les fins d'un traitement médical d'un cas particulier, à savoir, le diagnostic, la guérison, ou la prévention d'une maladie ou d'un trouble, ou encore l'élimination d'un défaut physique, bien que les effets et les conséquences d'un tel traitement ne puissent pas être suffisamment prévus, compte tenu de l'expérience acquise.

3 Par expérience scientifique, dans le sens de ses directives on entend: des interventions et des modes de traitement qui sont effectués sur l'homme dans des buts de recherche, qui ne serviront pas au traitement d'un cas particulier et dont les effets et conséquences ne peuvent être suffisamment prévus, compte tenu de l'expérience acquise.

4 Tout nouveau traitement doit être, dans sa justification et son exécution, en conformité avec les principes de l'éthique médicale ainsi qu'avec les règles de l'art et de la science médicale. En tout temps il faut examiner et évaluer consciencieusement les préjudices afin de déterminer s'ils sont proportionnels au bien escompté. Dans la mesure du possible, on ne doit exécuter un nouveau traitement que s'il a été expérimenté sur un animal auparavant.

5 On ne doit appliquer de nouveau traitement sans que la personne concernée ou son représentant juridique ait, suite à des renseignements préalables adéquats, déclaré son consentement de façon non équivoque. A défaut du consentement on ne doit entreprendre de nouveau traitement que s'il s'agit d'une mesure d'urgence pour sauvegarder la vie ou pour prévenir une grave atteinte à la santé et si, en raison de la situation et des circonstances, il était impossible d'obtenir le consentement préalable.

6 L'application d'un nouveau traitement doit être considérée avec un soin tout spécial lorsqu'il s'agit d'enfants et d'adolescents de moins de 18 ans.

7 L'éthique médicale rejette toute exploitation de la situation sociale d'un patient afin de procéder à un nouveau traitement.

8 Lors d'un nouveau avec des microorganismes vivants, en particulier avec des agents pathogènes vivants, une prudence accrue s'impose. Un tel traitement n'est admissible que si le procédé suppose une innocuité relative et si, compte tenu des circonstances, on ne peut s'attendre à obtenir des résultats équivalents avec d'autres moyens.

9 Un nouveau traitement ne doit être exécuté dans les cliniques, les polycliniques, les hôpitaux, ou autres établissements pour le traitement et les soins médicaux des malades, que par le médecin-chef ou par un autre médecin expressément mandaté qui agira sous l'entière responsabilité du chef médecin.

10 Un rapport doit être établi sur tout nouveau traitement, indiquant le but de cette mesure, ses motifs, ainsi que le mode d'exécution. Le rapport doit aussi mentionner, en particulier, que la personne concernée, ou le cas échéant son représentant juridique, a préalablement reçu les renseignements appropriés et exprimé son consentement. Si un traitement a été entrepris sans consentement, selon les conditions au point 5, §2, une annotation détaillée doit être jointe au rapport.

11 La publication des résultats d'un nouveau traitement doit se faire de telle manière que, à tous points de vue, on tienne compte et des égards dus au malade et des préceptes d'humanité.

12 Les points 4 à 11 des présentes directives sont applicables *mutatis mutandis* à l'expérimentation scientifique (point 3).

En outre, les dispositions suivantes sont applicables à ce type d'expérimentation

- l'expérimentation est interdite dans tous les cas où le consentement n'a pas été obtenu;
- toute expérimentation sur l'homme doit être évitée lorsqu'elle peut être remplacée par une expérience sur l'animal. Une expérimentation sur l'homme ne peut être entreprise qu'après avoir réuni toute la documentation qui peut être obtenue par les méthodes biologiques (...) dont dispose la science médicale pour expliquer et confirmer la validité de l'expérimentation. Dans ces conditions, toute expérimentation sur l'homme, sans motif et ou sans planification, est naturellement interdite;
- l'expérimentation sur des enfants ou des personnes de moins de 18 ans est interdite même si elle ne devait les exposer qu'à un très faible danger;
- l'expérimentation sur des personnes mourantes est incompatible avec les principes de l'éthique et donc interdite.

13 Si, d'une part, on peut s'attendre du corps médical, et en particulier des chefs responsables des hôpitaux qu'ils se laissent guider par un fort sentiment de responsabilité à l'égard de leurs malades, on ne voudra pas, d'autre part, lorsque selon leur conviction médicale les moyens connus menacent d'échouer, ne pas retrouver chez eux le désir intense d'assumer cette responsabilité de soulager les malades et de les guérir par de nouveaux moyens.

14 Dès l'enseignement universitaire, on indiquera à chaque occasion appropriée les devoirs particuliers qui incombent au médecin lors de l'exécution d'un nouveau traitement ou d'une expérience scientifique, de même que lors de la publication de leurs résultats.

ANNEXE 3

LE CODE DE NUREMBERG (1947)

1 Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de la capacité légale totale pour consentir: qu'elle doit laisser 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. L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombe à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qui ne peut les transmettre à nul autre, sans être poursuivie.

2 L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens: elle ne doit pas être pratiquée au hasard, et sans nécessité.

3 Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions à l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.

4 L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique ou mental, non nécessaires.

5 L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison *a priori* de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujet d'expérience.

6 Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.

7 On doit faire en sorte d'écartier du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit elle, susceptible de provoquer les blessures, l'invalidité ou la mort.

8 Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.

9 Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mental ou physique, au delà duquel il ne peut aller.

10 Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.

ANNEXE 4

les qualités du chercheur selon Albright

“ SOME OF THE ‘DO’S’ AND ‘DO NOT’S’, IN CLINICAL INVESTIGATION ”

recommandations positives

- 1 bon intellect
- 2 esprit inquisiteur
- 3 ambition
- 4 originalité
- 5 soutien financier sans contrainte
- 6 examiner un problème sous toutes ses facettes
- 7 mesurer quelque chose
- 8 faire des tableaux
- 9 interpréter les données
- 10 prendre le temps de penser

recommandations négatives

- 1 trop de ‘lumière céleste’
- 2 trop d'ambition
- 3 sauter d'un problème à l'autre
- 4 rester isolé
- 5 rester secret
- 6 se laisser prendre au piège des données chiffrées
- 7 être esclave de la théorie
- 8 se laisser perturber par les pressions extérieures
- 9 devenir un administrateur

ANNEXE 5 : P.E.G.A.S.E.

PEGASE 01

CRITERES D'INCLUSION

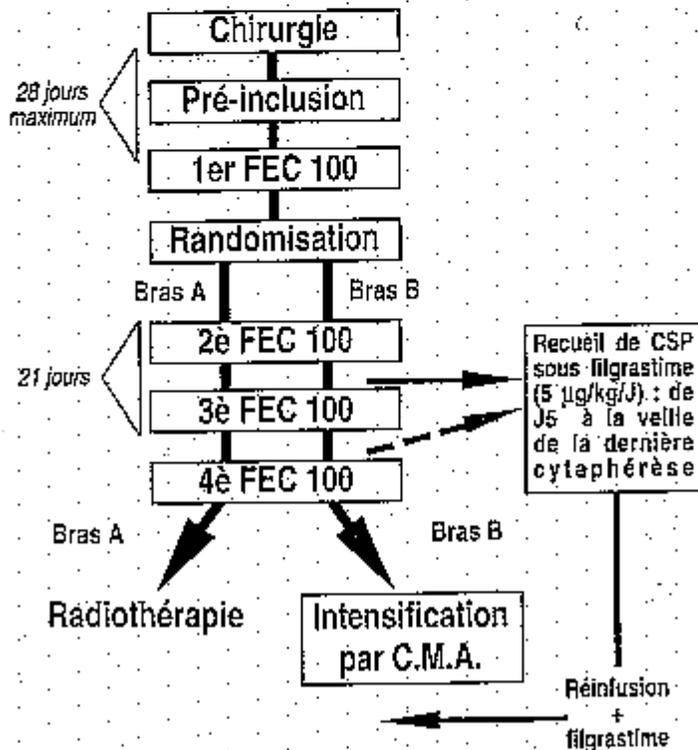
- Age < 60 ans
- PS ≤ 2
- Exérèse initiale satisfaisante (conservatrice ou mastectomie)
- Absence de métastases (cliniques/radiologiques)
- N ≥ 8 ganglions envahis (homolatéraux)

CRITERES D'EXCLUSION

- Chimio/radiothérapie avant chirurgie
- Résidu tumoral après chirurgie
- Adénopathie axillaire controlatérale ou sus claviculaire
- Masse controlatérale

BILAN AVANT TRAITEMENT

Clinique/biologique + CA 15-3 + taux ACE/B.O.M.*
 + Myélogramme/Scintigraphie osseuse/ECG/FEV/Histopathologie/
 Echographie hépatique ou TDM/Radiographie/Mammographie



Bilan tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois.

*Bepite ccs6oméculatée

