

## **LES ETUDES RANDOMISEES CLINIQUES (ERC) EN ONCOLOGIE MEDICALE ? quelles fonctions ?**

**E. LUCCHI**

**Laboratoire d'Ethique Médicale de Necker (Paris)**

**Service d'oncologie médicale de l'hôpital saint Antoine (Paris)**

**DEA 1996**

Présentation :

Les études randomisées cliniques en oncologie sont actuellement présentées comme le standard de la recherche clinique. Loin de nier la valeur scientifique de ces études ni l'utilité de la recherche dans un domaine qui lie étroitement depuis ses origines la recherche et la médecine clinique (ou de soin), il nous a paru intéressant de voir si d'autres fonctions ne leur étaient pas associées. En effet, quel médecin arrivé nouvellement dans l'oncologie médicale n'a pas été frappé du très grand nombre d'études cliniques publiées par mois, tandis que les progrès qui parviennent réellement au patient sont d'une bien moindre ampleur. Ainsi, de nombreuses études, même randomisées, sont impuissantes à conclure de façon claire à la question qu'elles posaient, et pour laquelle des patients ont été inclus. Nous présentons ici le résumé d'une recherche "pilote", qualitative et d'analyse de la littérature, visant à explorer ces autres fonctions potentielles des études randomisées cliniques, fonctions de lien entre les médecins, d'élargissement de savoir-faire, de visibilité, de soutien au médecin dans des situations graves.

### **Introduction**

Les études randomisées cliniques (ERC) sont un outil mis en place progressivement au sein d'une médecine devenue hautement scientifique et technique. En tant qu'outil, elles sont soumises à une rigueur scientifique, elle-même définie à un moment donné dans une communauté scientifique donnée. En tant que recherche avec bénéfice individuel direct, elles sont soumises à des règles maintenant définies légalement, et en particulier en France à la loi Huriet-Serusclat. Pour ces deux raisons, elles sont un produit "culturel" du pays dans lequel elles prennent naissance. Enfin, en tant que "proposition thérapeutique" elles restent soumises à l'appréciation du clinicien, et s'intègrent dans la relation médecin-malade, ce dernier étant le sujet central des soins tandis qu'il n'est que l'objet partiel de la recherche. La mission première du médecin est de donner un soin, approprié pour chaque patient, fondé sur des connaissances et guidé par un pouvoir décisionnel et discriminant. Ce soin est adapté à la maladie et au malade, ce qui suppose de la part du médecin outre la compétence technique nécessaire, une capacité à appréhender la personnalité du sujet qui lui demande assistance. Le médecin peut également participer à un mouvement de recherche qui l'englobe et le dépasse, au sens où son pouvoir de décision est alors partagé à des degrés divers. Il devient un élément d'une chaîne, et le dernier à proposer ou non l'inclusion du patient dans une étude. Ainsi, c'est à lui qu'incombe la responsabilité de l'adéquation d'une inclusion dans une étude à ce soin qu'il dispense à la personne qui le consulte. Cette responsabilité se décline à trois niveaux : l'apport de l'étude concernée à la discipline qu'il exerce, l'inclusion du malade à l'étude elle-même, et enfin, le bénéfice de l'inclusion au patient lui-même.

Pour toutes ces raisons l'éthique de la recherche et l'éthique de la relation médecin malade sont intimement liées en oncologie, et les ERC posent des questions fondamentales sur la pratique médicale lorsqu'elles sont utilisées en oncologie au cours de maladies potentiellement létales.

Nous avons voulu explorer les différents niveaux de questionnement posés par les ERC, et avons mené une étude pilote, qualitative, dont les objectifs étaient les suivants : analyser la présentation éthique des ERC en oncologie dans la littérature spécialisée (questions posées ou leur résolution), analyser la position d'oncologues médicaux vis à vis des ERC en tant que proposition thérapeutique et qu'outil de

recherche. Ces données ont été secondairement confrontées à une littérature multidisciplinaire, incluant en particulier un regard juridique, psychologique et sociologique.

L'hypothèse de travail était qu'au-delà des fonctions reconnues des ERC, elles possédaient d'autres fonctions, utiles à la cohérence du travail de l'oncologue ou à la communauté scientifique.

### **Méthodologie**

Le point central de cette étude pilote a consisté en des entretiens semi-dirigés avec des médecins praticiens en oncologie médicale. Après trois entretiens préliminaires, dont un avec un statisticien médical, huit oncologues médicaux ont été sollicités pour des entretiens semi-dirigés entre décembre 1995 et mars 1996. Ces entretiens ont fait l'objet d'un recueil de notes simultanées et d'une retranscription de ces notes le jour même, puis d'une analyse de contenu. Pour introduire le sujet, un exemple concret était pris dans les études nationales en cours, identique pour chacun des médecins interrogés. L'objectif de ces entretiens était d'inciter les médecins à exposer l'intégration des ERC à leur pratique courante, et ce qu'elles représentent pour eux dans une pratique confrontée à des patients incurables.

Le petit nombre d'entretiens se justifie par le côté préliminaire de cette recherche, et son aspect essentiellement qualitatif. Les médecins interrogés avaient des modes d'exercice différents (hôpital public, centre anti-cancer, exercice libéral), ainsi que des lieux d'exercice géographiques différents. Les données de ces discours ont été confrontées à une autre forme de discours médical, en l'occurrence la littérature relative aux ERC en oncologie.

Le point de la littérature a été effectué à partir des articles parus dans des revues scientifiques, et ayant trait à l'éthique des essais en cancérologie dans les sept dernières années, secondairement sélectionnés pour exposer de façon synthétique les critères présentés comme "rendant éthique" la pratique des essais en tant que proposition thérapeutique, et les questions non résolues ainsi que les aménagements proposés par certains auteurs.

### **Résultats des entretiens et confrontation aux données de la littérature**

Aucun des médecins n'a refusé de participer. Les entretiens ont duré de 30 (un) à 90 mn (7 de plus de 60 mn). Bien que cela ne soit pas classique dans la présentation des résultats, il nous a paru intéressant de confronter point par point les données des entretiens avec les données équivalentes du discours plus officiel présenté dans la littérature.

Les huit praticiens interrogés ont estimé que la recherche était partie intégrante de leur discipline. Cependant, si la recherche leur semblait être une nécessité absolue dans leur pratique, les ERC posaient des questions spécifiques. L'importance donnée aux ERC en tant que méthodologie a été le premier point de controverse. S'agissant d'études relatives à des traitements anticancéreux et non pas d'études de "supportive care", ils attendaient tout d'abord des études un vrai bénéfice pour les patients, et pas seulement de petites différences. Au cours des entretiens, aucun médecin n'a jugé que plus de 25 % des études dont il prenait connaissance (littérature, congrès) ne modifiait sa pratique. Six d'entre eux ont retenu un chiffre inférieur ou égal à 10%... Cela pose d'emblée la question de leur "validité". Or dans la littérature, pour de nombreux auteurs la question éthique est résolue en théorie par la méthodologie même des ERC, comme le résume une phrase de Kaufman (1), qui met en avant que "si une étude randomisée clinique rencontre des standards rigides, médicaux, scientifiques et éthiques, il devrait y avoir un consensus autour d'elle, reconnaissant que les ERC appartiennent aux standards 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 RCT is Good Medicine »). Ainsi, de nombreux articles s'organisent autour d'arguments méthodologiques pour présenter l'équation suivante : si certains arguments de méthode sont respectés, alors l'étude peut être menée, elle doit fournir des données fiables sur un sujet fondamental, et le médecin est en droit de la proposer aux patients comme une thérapeutique usuelle.

Les arguments les plus souvent développés pour soutenir chaque point de cette équation sont les suivants :

- le respect de "l'équipoise" (1-7). Au moment où l'étude commence, rien ne permet déjà d'affirmer la supériorité de l'un ou l'autre de ses bras, et ainsi le médecin peut randomiser sans craindre une perte de chance pour son patient, quel que soit le traitement qui lui sera assigné.
- la promesse théorique de suspendre l'étude si la réponse à la question qu'elle explore (par exemple la supériorité d'un des bras de traitement par rapport à l'autre ou aux autres) est résolue avant que l'étude ne soit terminée (1, 4, 8)
- l'importance de la question posée pour l'intérêt des patients et le progrès qu'apportera sa réponse.
- la nécessité de l'étude, c'est à dire qu'au jour où elle s'ouvre, aucune autre n'a résolu la question, ni aucun autre moyen de connaissance.
- la fiabilité des données issues de l'étude, en terme mathématique. Sans cet élément, les études ne seraient en effet qu'un "travail fastidieux et coûteux" (Kaufman). Pour cela, de nombreuses contraintes méthodologiques doivent être respectées, tels la présence d'un seul objectif principal, la minimisation des biais, l'assignation prospective du traitement, la randomisation, le nombre de patients à inclure en fonction de l'objectif défini, l'équilibre dans les différents bras de facteurs liés au patients et de facteurs liés à la tumeur, un suivi assez long pour détecter des toxicités tardives ou des rechutes qui mettraient en jeu la validité des résultats.

Cette apparence de consensus ne doit pas masquer la controverse qui existe également dans la littérature. Ainsi quelques auteurs en effet, dont Feinstein et Hellman et Hellman (2, 9) ont déjà remis en question la méthodologie même des ERC comme étant apte à produire des consensus thérapeutiques.

Les questions les plus débattues sont les suivantes :

- Que faire de la promesse théorique de suspendre l'étude si la question semble résolue en cours d'étude ? Si au cours d'analyses intermédiaires, il semble que les résultats partiels sous l'un des bras soient supérieurs à ceux du bras comparé, les termes mathématiques qui ont permis de construire l'étude ne sont pas encore atteints, et quel serait le moyen fiable de suspendre l'étude ? . Faudrait-il alors arrêter l'étude, au risque de le faire trop précocement, et que ses données avec un recul plus long ne soient plus valides ? Faudrait-il la poursuivre jusqu'à son terme, au risque d'inclure "trop" de patients dans un bras moins favorable ? Certains auteurs se sont attachés à définir mathématiquement un moyen permettant de résoudre au mieux la question (8), tandis que de nouvelles techniques statistiques pourraient également permettre de réduire le nombre de patients inclus dans le bras qui "semble" le moins favorable, ou le nombre total de patients, minimisant ainsi la perte de chance de ceux qui auraient été inclus dans le bras défavorable.
- Toutes les ERC ouvertes sont - elles réellement nécessaires ? Elles s'ouvrent à un moment où "persiste un conflit honnête dans la communauté médicale" (Feinstein), mais où toute autre forme de réponse méthodologique est exclue. Ceci se retrouve également dans les données des entretiens, la "conviction" de la supériorité d'un des bras thérapeutiques (en termes de tolérance ou d'efficacité) pouvant venir faire obstacle à l'inclusion par un médecin de ses malades dans une étude en cours. Pourtant, cette conviction n'est pas le fruit de données issues d'ERC, mais souvent une association de résultats, issus d'ERC, mais aussi d'expérience, d'études prospectives non randomisées ou plus rarement d'études rétrospectives.
- Quel est le degré de fiabilité des données issues des ERC ? Elles produisent des données qui ont pour objectif de réduire l'incertitude médicale et non pas de l'abolir, mais le modèle mathématique qui les guide ajoute peut-être à la confusion de ces deux termes. Dans la pratique, de nombreuses études ne concluent pas de façon définitive, et ne peuvent donc prétendre venir modifier la pratique quotidienne. Le développement des méta-analyses en est d'ailleurs une illustration. Par ailleurs, la sélection de patients particuliers (du fait de leur âge, ou de l'absence de pathologie associée, ou de traitements concomitants, ou d'une plus grande compliance par exemple), peut-être un obstacle à la validité des résultats d'une étude une fois le traitement étudié reposé dans la réalité quotidienne d'une population de patients non sélectionnés. Les ERC fournissent ainsi une "clean answer" (Feinstein), difficile à appliquer ou reproduire dans la pratique. Ce point a été particulièrement soulevé par les médecins interrogés. Il est possible d'opposer aux ERC d'autres méthodes plus pragmatiques, et certains auteurs (Feinstein) verraient dans l'association de ces méthodologies différentes une plus grande fiabilité et une plus grande satisfaction des médecins.

L'inclusion de "données molles" (analyse de la qualité de vie, impact des traitements sur la douleur ou les symptômes liés à la maladie) a été également soulevée à 5 reprises, mais il semble que de plus en plus d'études développent actuellement leur inclusion dans les critères d'évaluation des études.

Enfin sur le choix des études, 4 praticiens interrogés ont estimé que des stratégies seraient à évaluer, plus que des traitements isolés. Or les ERC portent le plus souvent sur des comparaisons de traitements à un moment donné d'une maladie, et non sur des évaluations de stratégies. Ce qui intéresse le clinicien peut ainsi se trouver éloigné des résultats mêmes des ERC dont il prend connaissance.

Au-delà de ces critiques de fond quant à la prééminence des ERC comme modèle de recherche en oncologie, les praticiens interrogés ont soulevé en particulier trois autres "obstacles" à leur diffusion en France. Ces trois points sont les suivants :

- les modifications de la relation médecin malade qu'entraîne l'inclusion dans une ERC. En effet, outre la question de l'information relative à la maladie et au traitement (bénéfice attendu, effets secondaires) se pose désormais la question de l'information relative à la recherche. Les informations, nécessaires au consentement "éclairé", et en particulier celles relatives à la randomisation qui met en lumière l'incertitude médicale, ne peuvent-elles pas entraver la confiance du malade à son médecin ? Des études ont été conduites auprès de médecins et de populations, mais peu auprès de patients et encore moins auprès de malades qui auraient refusé une inclusion. (10, 11). La crainte la plus fréquemment exprimée par les médecins y est pourtant de cet ordre. Pour certains auteurs (3, 4, 8, 12), une fois la nécessité de l'étude confirmée, c'est au prix du temps passé avec le patient, et donc à la valeur de la relation médecin-malade, que ces recherches sont acceptables.

- Un travail loin de la médecine : la recherche clinique, si elle apporte son lot d'agréments au médecin, peut aussi avoir un côté « rébarbatif ». Le recueil de données (« pas forcément pertinentes ») peut être un écueil réel.

La solution peut se trouver dans la création de postes (« occupés par des gens pas forcément médecins ») spécifiques à ce recueil de données ou par un équilibre au sein de chaque équipe, visant à une répartition du travail bien comprise

Certains médecins estiment en effet difficile voire impossible pour une même personne de se consacrer aux malades et au recueil des données.

(« Cela 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 envies. 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 encore « la médecine, c'est un travail fabuleux, c'est un travail de base, de terrain ; il faut choisir. »)

- Des questions de philosophie personnelle :

« Il faut réagir et forcer les gens à dire ce qu'ils veulent réellement. Faire un papier, et il n'y a pas de honte à cela si c'est dit, faire travailler des gens ensemble, répondre à une question pour le malade ? Peu importe, si c'est dit. »

« 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 - dans les ERC - par se poser. »

D'une certaine façon, le médecin décide en fonction de ses valeurs et de ce qu'il croit le plus adapté à sa relation au malade et à l'idée qu'il se fait de la médecine et du soin.

Smith (13) insiste sur le fait que le médecin doit se poser à chaque fois un ensemble de questions dont : « que devrait-on faire dans ce cas ? Quels sont les buts visés ? Que signifie être un bon médecin ? » Or si dans les deux premières propositions, il est question de connaissances, et d'honnêteté intellectuelle, la troisième fait appel à des références philosophiques, et à une éthique de conviction.

Le médecin garde la responsabilité de ses décisions thérapeutiques, et c'est à cette décision qu'appartient sa façon de présenter certaines informations au malade.

N'est-il pas seulement nécessaire qu'il s'interroge sur les valeurs qui le guident dans ces démarches ?

Si les ERC ne sont pas aussi performantes qu'elles étaient censées l'être, quelles autres fonctions leur permettent de perdurer ?

Une des fonctions qui apparaît dans les entretiens semble être de permettre une approche plus scientifique du cancer. Les ERC rendent l'approche thérapeutique plus rigoureuse, en ce sens qu'elles assortissent la proposition thérapeutique d'un protocole de suivi (bilans à intervalles réguliers, examens programmés) et d'une adaptation des posologies selon un plan préétabli.

Elles permettent également de «progresser», de «mieux comprendre», de ne pas perdre des données utiles à l'amélioration des soins, donc de dépasser l'objectif des soins.

Elles s'apparentent ainsi à une recherche scientifique, dont la valeur sur le plan intellectuel est importante aux yeux de la plupart des médecins interrogés, et valorisante.

D'autres approches pourraient s'y substituer ou s'ajouter à elles.

Les ERC permettent également de travailler en commun (études multicentriques), et de partager un certain savoir-faire, et en ce sens, la participation à une ERC permet de s'approprier de nouvelles techniques, de mieux manier certains médicaments ou associations, et ceci est un pas réel vers l'unification des pratiques médicales.

Ainsi elles permettent de «faire travailler des gens ensemble», au-delà des affinités personnelles et des lieux (géographiques et administratifs).

Löwy (14) a analysé les avantages concrets qu'apporte cette collaboration : organisation du travail, coordination entre différents centres, collaboration avec l'industrie.

Un autre bénéfice important des ERC semble représenté par une sorte d'aide au médecin lui-même, face à un patient incurable.

«La logique des essais évite les états d'âme »

«ça protège aussi le médecin, au moins quand ils meurent, ce n'est pas pour rien ! On ne peut pas faire que du palliatif !»

«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- ».

La science permet peut-être de réduire les difficultés liées au mourir des malades.

Au cours des entretiens, les exemples de protocoles randomisés multicentriques utilisés étaient au nombre de trois, un en situation adjuvante, deux en situation métastatique. Or, s'il existait des divergences entre les médecins interrogés sur le protocole adjuvant, la plupart en reconnaissaient l'intérêt, et les divergences étaient de faible amplitude. En revanche, les protocoles en situation métastatique ont été l'objet de grandes variations d'opinion, faisant état de divergences méthodologiques et éthiques.

Les études et ainsi les ERC permettraient :

- «de fractionner la trajectoire descendante des patients» incurables, en substituant des victoires partielles (la réponse tumorale par exemple) à l'échec thérapeutique finalement prévisible, et ainsi de reculer le moment de cet inévitable (un cancer du sein métastatique par exemple reste incurable...).

- de «donner un sens» et de «faire quelque chose », ceci permettant de diminuer l'angoisse du médecin face à la mort et aux questions de l'Autre, de rester utile, de garder l'espoir dans la médecine, au moins à l'avenir.

- éventuellement de substituer un succès technique à un échec thérapeutique.

Ces avantages symboliques ont été analysés par I.Löwy dans ses travaux sur l'innovation en cancérologie (14).

Il est à noter que les médecins qui au cours des entretiens ont énoncé ce type d'avantages symboliques sont également ceux qui se présentent comme les plus réticents à l'utilisation systématique des ERC.

Au-delà du travail personnel d'un médecin, les ERC permettent d'augmenter la visibilité d'une équipe sur la scène internationale ou d'un médecin au sein d'une communauté plus restreinte.

«les études ont aussi une fonction politique» nous dit un des médecins interrogés.

La participation à des études selon le modèle en vigueur, donc de plus en plus souvent à des ERC, permet au médecin ou à l'équipe d'être remarqué(e), reconnu(e), pas ses pairs.

Il existe une réelle pression dans un univers professionnel qui parle «d'excellence», de «capacité de travail», de «qualités professionnelles» bien plus pour les publications que pour le travail clinique du

médecin. Ce dernier ne lui permet d'ailleurs pas de franchir une certaine limite géographique de renommée.

I.Löwy dans ses travaux relatifs à l'introduction de l'interleukine (15) montre ainsi comment les jeunes oncologues soucieux de leur réputation vont se tourner vers les États-Unis pour franchir le seuil de cette renommée, et en accepter le modèle. À côté de l'effet positif de diffusion des connaissances, ceci peut avoir un effet dangereux, à savoir favoriser les phénomènes de mode.

Elle souligne dans un autre article (16) la difficulté d'importer ce modèle du fait de différences institutionnelles, organisationnelles et culturelles entre ces différents pays.

## **conclusion et perspectives**

«Le médecin d'alors travaillait à mains nues, guérissait peu. Mais il partageait le deuil, il 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

En oncologie, les ERC ont eu dans un premier temps pour mission de discriminer les différentes molécules anticancéreuses arrivant sur le marché, de répondre ainsi de façon rationnelle à la question de leur utilité et de définir leurs différentes utilisations.

Rapidement elles sont devenues un moyen permettant également de discriminer différentes polychimiothérapies dans des situations précises.

Leurs fondements statistiques, relativement simples, rendaient possibles leur compréhension critique et leur utilisation par des médecins, initialement non formés aux statistiques. De très grands efforts ont d'ailleurs été fournis en ce domaine (formation de statisticiens intéressés à la médecine, formations complémentaires des médecins aux outils statistiques).

Dans les années cinquante, l'effort de promotion des ERC s'est construit autour de différents axes dont deux nous intéressent ici : l'apport en terme qualitatif de ces nouvelles méthodologies d'étude par rapport aux anciennes recherches – les ERC se présentaient alors comme le garant d'une plus grande transparence et du respect du malade – et l'apport de données fiables – du fait même de leur rigueur méthodologique, elles apparaissaient devoir produire des données suffisamment fiables pour faire référence et s'imposer dans la pratique -. La question de l'intrication de la recherche à la clinique ne s'est alors pas posée, dans une discipline où ces deux aspects de la médecine sont intimement liés depuis son origine (18).

Avec l'explosion des ERC des controverses sont apparues dès les années soixante, en particulier du fait de deux phénomènes particuliers.

Le premier est représenté par la réticence de certains médecins face à la prééminence de ERC. Cette réticence se fonde sur des arguments "méthodologiques", et aussi sur le reproche fait aux ERC d'exclure de leurs fondements rationnels l'expérience médicale et les sources de connaissance autres qu'elles-mêmes, et sur les questions éthiques que soulève l'inclusion d'un patient dans de telles études. Ces derniers ne sont pas encore résolus, comme l'ont souligné Hellman et Hellman (9), et comme l'a montré l'apparition d'une législation en France, visant à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale. Au nom de quelle philosophie le médecin est-il supposé aliéner une partie des droits du malade pour le bien de la communauté ? Cela reste-t-il acceptable si le patient ne tire pas lui-même bénéfice du service qu'il rend, et comment mesurer ce bénéfice en d'autres termes que les termes classiques (réponse tumorale, réduction des symptômes) ? Dans quelle mesure le patient consent-il à une collaboration ?

Le second est l'émergence d'outils statistiques rendant possibles d'autres types d'études qui permettraient de résoudre un certain nombre des questions éthiques posées par les ERC (9).

En 1983, Feinstein soulevait déjà la question de l'adaptation des ERC, comme forme de médecine expérimentale, à leur but initial, c'est à dire produire des données qui feraient autorité et progrès.

Si les études randomisées cliniques, présentées comme le standard méthodologique de la recherche clinique en oncologie ne parviennent pas toutes à imposer leurs conclusions, ni même à s'entourer d'un consensus sur les questions à poser et la méthodologie qui doit leur être appliquée, elles permettent peut-être une approche plus scientifique du traitement du cancer, une collaboration plus étroite entre différentes équipes et le partage d'un savoir-faire, une aide au médecin dans la trajectoire descendante des malades incurables, une plus grande visibilité de certaines équipes sur la scène internationale, avec les retombées que cela implique pour les équipes concernées.

Loin d'entraver la recherche clinique, l'évaluation de l'impact réel des ERC dans la pratique (amélioration des thérapeutiques, impact réel dans la relation au malade) pourrait contribuer à leur associer la mise en place de ces nouveaux axes que sont actuellement la qualité de vie, la recherche de méthodes alternatives et d'essais de stratégies globales dans une médecine où l'importance du malade présent ne peut être négligée.

#### **remerciements :**

Je tiens à exprimer mes remerciements aux personnes qui ont bien voulu m'accorder le temps nécessaire aux entretiens ainsi qu'aux docteurs Gaillard et Pochard pour leur relecture.

Le mémoire de DEA dans sa totalité est disponible, ainsi que la bibliographie complète au LEM

#### **Références bibliographiques (de cette synthèse)**

- 1.D. KAUFMAN : Cancer therapy and the randomized clinical trial. Cancer suppl. nov. 1, 1993, Vol 72, n°9, p.2801-2804
- 2.B. FREEDMAN : equipoise and the ethics of clinical research. N.E.J.of Med. 317 (3), p.141-145
- 3.R.J.LEVINE : ethics of clinical trials-do they help the patient?Cancer supp.vol 72 (9) p 2805-2810, 1993
- 4.PFEFFER : ethics and the oncologist. Medicine and law 1993.12, p.235-240
- 5.PASSAMANI : clinical trials : are they ethical? N.E.J of Med. 30, 1991, 324 (22), p.1589
- 6.M. WEIL et al. : la vérité aux cancéreux dans le contexte de l'Europe occidentale. Psychooncol. vol 3, p. 21-26, 1994
7. S.and D. HELLMAN : of mice but not men. N.E.J of Med.mai 30, 1991, 324 (22), p.1585-1591
- 8.PRESTIFILIPPO et al. : the ethical treatment of cancer. Cancer suppl. nov. 1, 1993, Vol 72, n°9, p.2816-2819
- 9.FEINSTEIN : the limitation of randomised trials. Ann.Int.Med. 1983, 99, p.544-550
- 10.B. A. STOLL : cost versus benefit in cancer care. The John Hopkins University Press of Baltimore. 1988. P.7-18
- 11.C. GOTAY : accrual to cancer clinical trials : directions from the research literature.Soc.Sci.Med, vol 33, n°5, p.569-577. 1991
- 12 J LANTOS : informed consent consent Cancer suppl. nov. 1, 1993, Vol 72, n°9, p.2811-2815
- 13.SMITH : cancer diagnosis and treatment. Primary care 19 (4), p.821-833. 1992
- 14.I. LOWY : la standardisation de l'inconnu : les protocoles thérapeutiques en cancérologie tiré à part, INSERM U. 158, université paris V
15. I.LÖWY : transfert de connaissances de la recherche fondamentale en immunologie vers l'application clinique en oncologie : IL2 et thérapie du cancer
16. I.LÖWY : "nothing more to be done" : palliative care versus experimental therapy in advanced cancer, Science in context 8, 1 (1995) p 209, 229
17. P.PINELL : naissance d'un fléau, ed.Métallié, 1992