

**Bilan des essais cliniques en  
tumeurs osseuses depuis 30 ans.  
Cout humain (perte de chances de  
survie et de conservation des membres)**

**Quel progrès d'après les résultats ?  
Quel apport scientifique ?**

**Gérard Delépine**

Paris le 4 Avril 2014

**[www.nicoledelepine.fr](http://www.nicoledelepine.fr)**

# Les essais cliniques nous concernent tous

- *Chaque année 400 000 français participent à un essai clinique ( plus de 15 millions aux USA )*
- Comment sont nés les essais thérapeutiques ?
  - ◆ la médecine depuis Hippocrate a progressivement introduit de nouvelles substances comme « médicaments »
- Les médecins et les chercheurs se sont orientés selon des "paradigmes " différents, fonction de leurs systèmes de références propres
  - ◆ **rationalistes ou empiriques**

# *Le Mythe*

- Les partisans des essais thérapeutiques prétendent que seuls ceux-ci permettent de faire progresser les taux de guérison des maladies
- qu'ils établissent des vérités scientifiques indiscutables
- qu'ils ne nuisent jamais aux malades
- qu'ils représentent la seule base fiable de connaissance sur laquelle on doit définir les bonnes pratiques médicales .

# *Le Mythe*

- **contre vérités répétées à l'envi par les promoteurs des essais dont c'est l'intérêt direct**
- **et par les représentants de “ la médecine des preuves ”**
- **pour imposer une médecine standardisée niant toute valeur à l'expérience clinique et empirique .**

# Comment fonctionne la médecine

## « fondée sur les preuves »

- Dès que des progrès rapportés par un médecin apparaissent ils sont mis en doute
- il faut vérifier , « établir les preuves »
- on tombe dans le *piège des essais randomisés multicentriques*
  - ◆ qui prétendent reproduire
    - ☞ *une médecine personnalisée et individualisée*
  - ◆ à l'aide d'une grosse machine anonyme standardisée qui veut appliquer à tous la « même » recette

# Le mythe : démonstration

- l'analyse objective des données de la littérature sur une maladie modèle (ostéosarcome) et plus généralement en cancérologie infantile
- les enquêtes réalisées par des journalistes indépendants
- l'expérience quotidienne de nombreux parents montrent que ces assertions sont très souvent fausses
- La ***catastrophe sanitaire du Vioxx*** (20 000 à 28000 morts) a illustré spectaculairement les dangers d'une politique du médicament basée sur les données fournies par ces essais.

*but de notre étude:évaluer les résultats de cet  
abord méthodologique  
« essais cliniques contrôlés » en cancérologie  
osseuse pédiatrique*

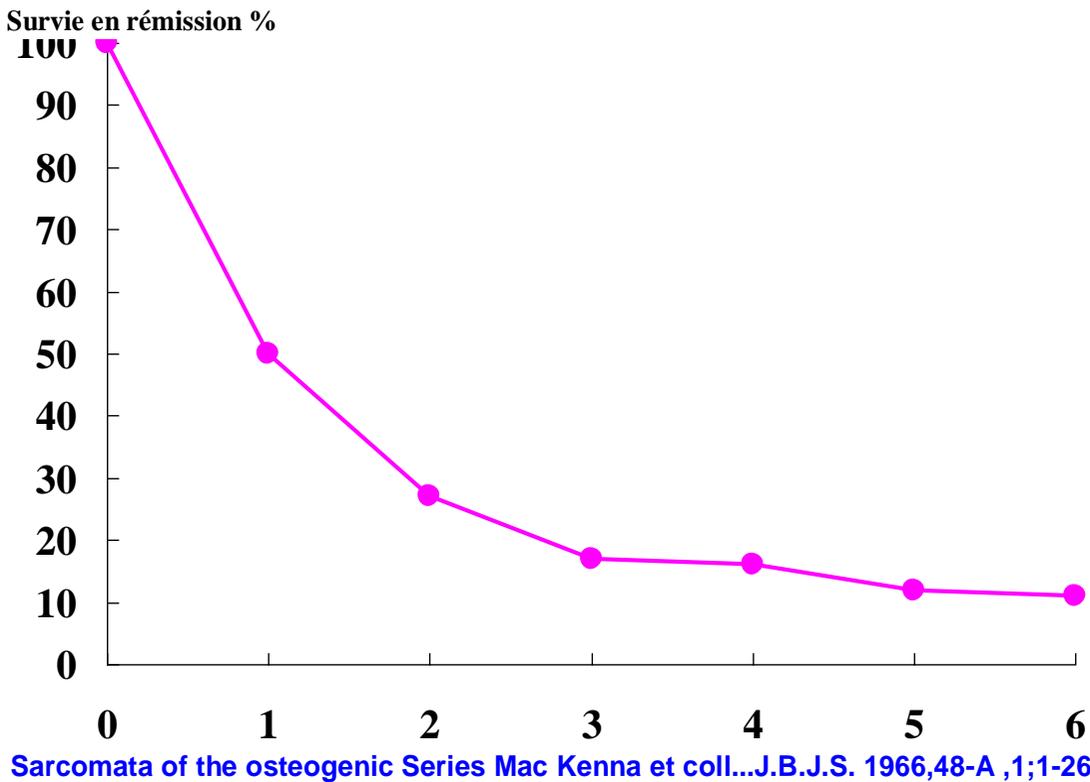
- voir si les progrès réalisés ces 30 dernières années peuvent réellement être attribués aux essais
- analyser la validité des conclusions médicales qui en ont été tirées
- évaluer systématiquement les pratiques scientifiques et éthiques

# Méthode

- Recherche de tous les articles rapportant les résultats d'essais dans l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing non métastatique
- Avec un minimum de 30 patients analysables
  - ◆ Par essai
- Et l'énoncé du taux de survie en rémission à 5 ans

# Ostéosarcomes rappel historique

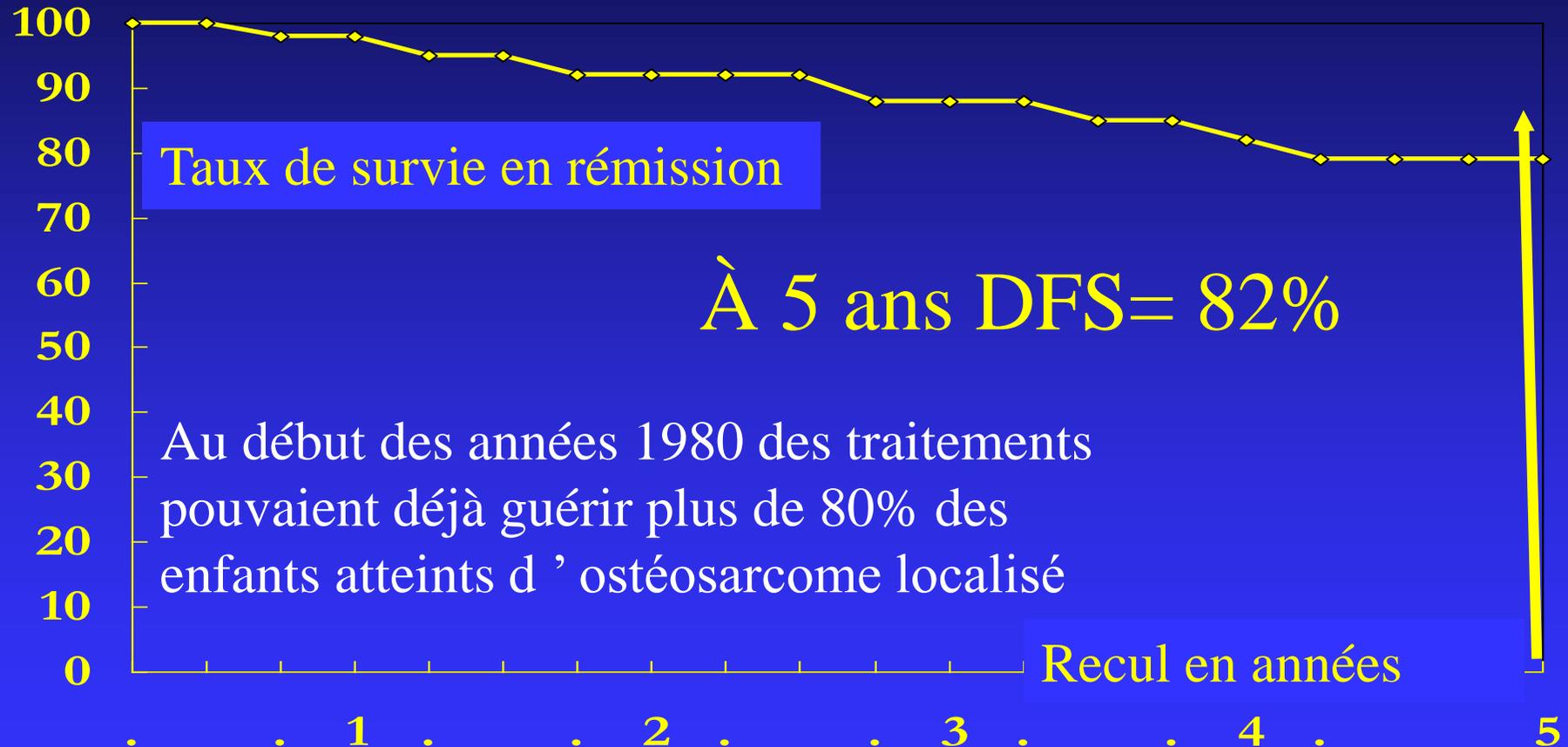
Avant l'ère des chimiothérapies efficaces, le seul traitement connu était l'amputation



■ Malgré laquelle moins de 20% des malades survivaient plus de 5 ans. Du fait de métastases pulmonaires invisibles microscopiques présentes dans plus de 80% des cas lors de la biopsie

# Dans une maladie aussi grave on n' a pas besoin de groupe témoin pour conclure

L'approche historique classique est suffisante : Rosen 1975



Rosen G., marcove R.C., Capparos B., and coll. (1979). Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer*, 43, 2163-2177.

# Points clefs du protocole T10 de Rosen

- **Chimiothérapie préopératoire courte** (moins de 5 semaines par le méthotrexate haute dose )
- **Doses de méthotrexate adaptées** dès la deuxième cure à la réponse clinique de la tumeur (diminution objective de la chaleur locale , de la tuméfaction , de la circulation collatérale en regard de la tumeur )
- **Hydratation per os** dès la fin de la perfusion pour éviter une élimination trop rapide du méthotrexate, évitant les perfusions prolongées pendant plusieurs jours qui noient le méthotrexate (*déjà démontré par Jaffe dès les années 1975 sur les métastases pulmonaires d'ostéosarcome*)

# Mais les prêtres de la religion des essais

- Ont prétendu que ces résultats étaient trop beaux...
- Que seul **un essai chimiothérapie contre rien** pouvait démontrer l'efficacité de la chimiothérapie.
- Et ils l'ont fait!
- De fait ils ont seulement confirmé avec 4 ans de retard ce qui était évident : la chimiothérapie est indispensable



# Les essais coûtent beaucoup d'argent

- Des budgets de plusieurs centaines de milliers de d'euros sont fréquemment dépensés pour quelques dizaines voire quelques centaines de malades.
- Pour un médecin il est beaucoup plus rentable d'inclure un malade dans un essai que de traiter dix malades par un traitement éprouvé.
- Les tarifs d'inscription aux congrès qui traitent des essais et comment les faire fructifier sont 3 à 4 fois plus chers que les congrès qui parlent de traitement!
- Mais c'est peut être parce que les essais multicentriques sont chers (ils rapportent beaucoup d'argent à leurs promoteurs) qu'ils constituent un tabou.

Les essais multicentriques  
règnent depuis 30 ans  
1°) Quel apport scientifique?

# les essais multicentriques ne font pas avancer les connaissances

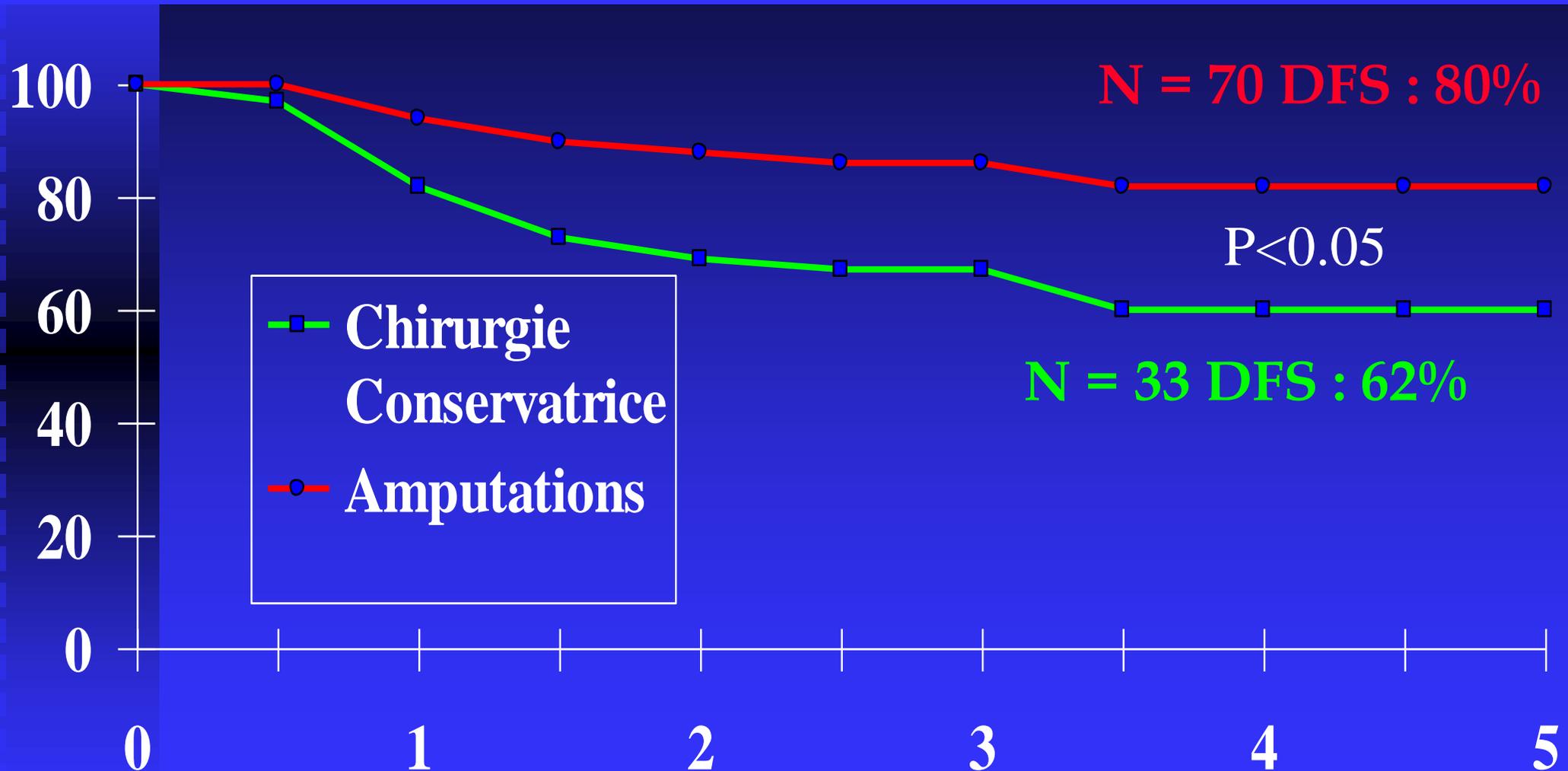
- On ne compte plus les conclusions fausses ou qui se contredisent, ou qui ne concluent pas.

Et toutes récitent le crédo final : « un nouvel essai est nécessaire »

- Des essais confirment la valeur prédictive de la réponse histologique, d'autres la nient
- Certains essais rattrapent les mauvais répondeurs par un changement de chimio la plupart échouent
- Un essai a affirmé que la chirurgie conservatrice diminuait les chances de guérison ce qui est faux
- De nombreux essais affirment que sans HDMTX on peut faire aussi bien qu'avec mais aucun n'approche les résultats de Rosen!

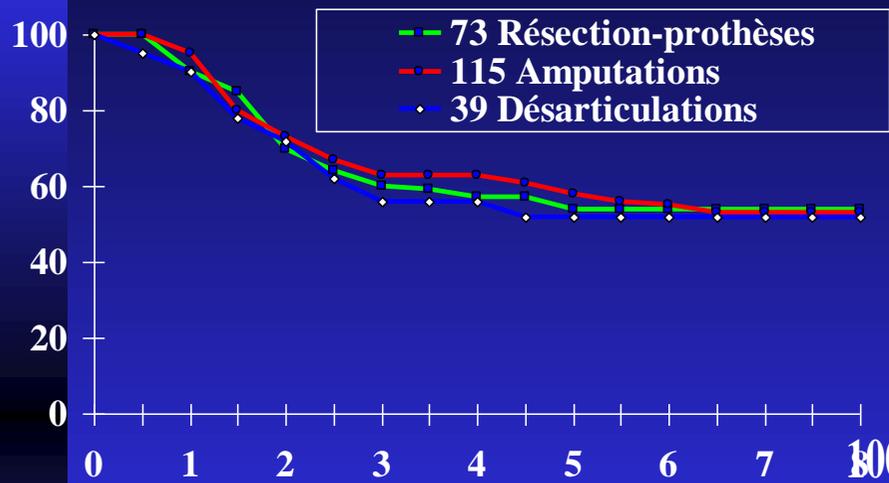
# Exemple de conclusion fautive (COSS-80)

«*la chirurgie conservatrice diminue les chances de guérison*»

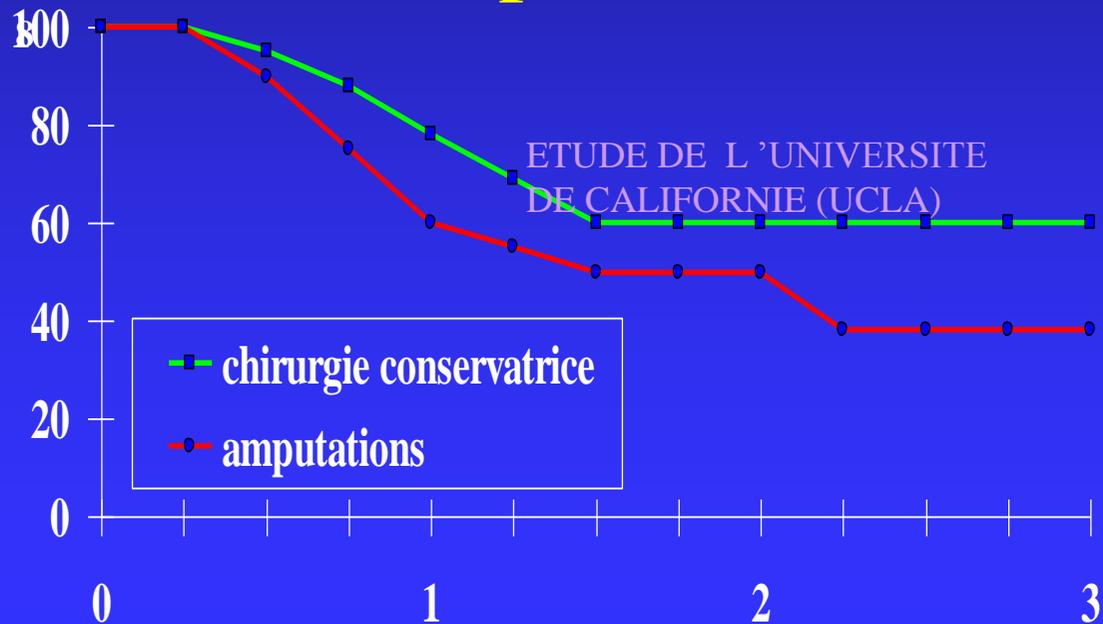
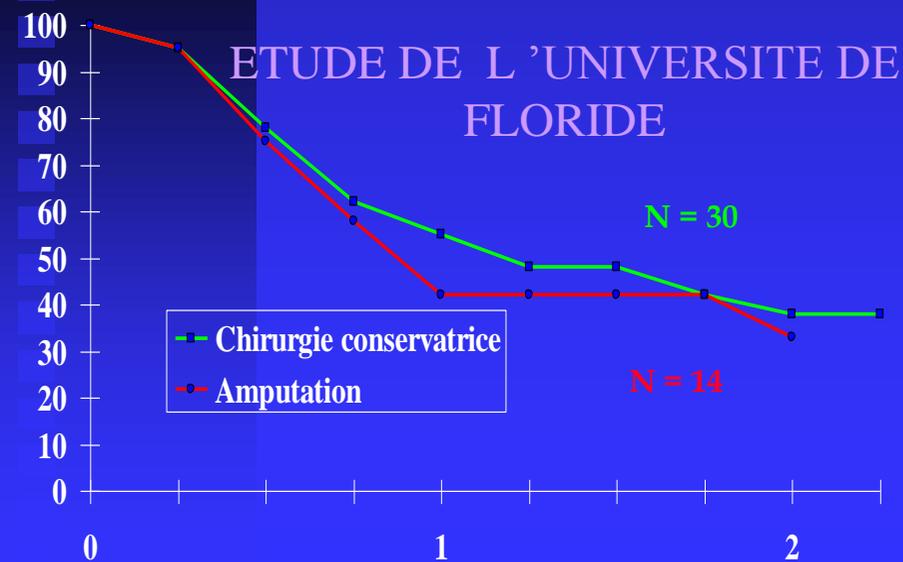


Winkler K. and al Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a cooperative german/austrian study J.Clin.Oncol.2:617, 1984

# Quelques années plus tard les auteurs reconnaîtront qu'ils s'étaient trompés



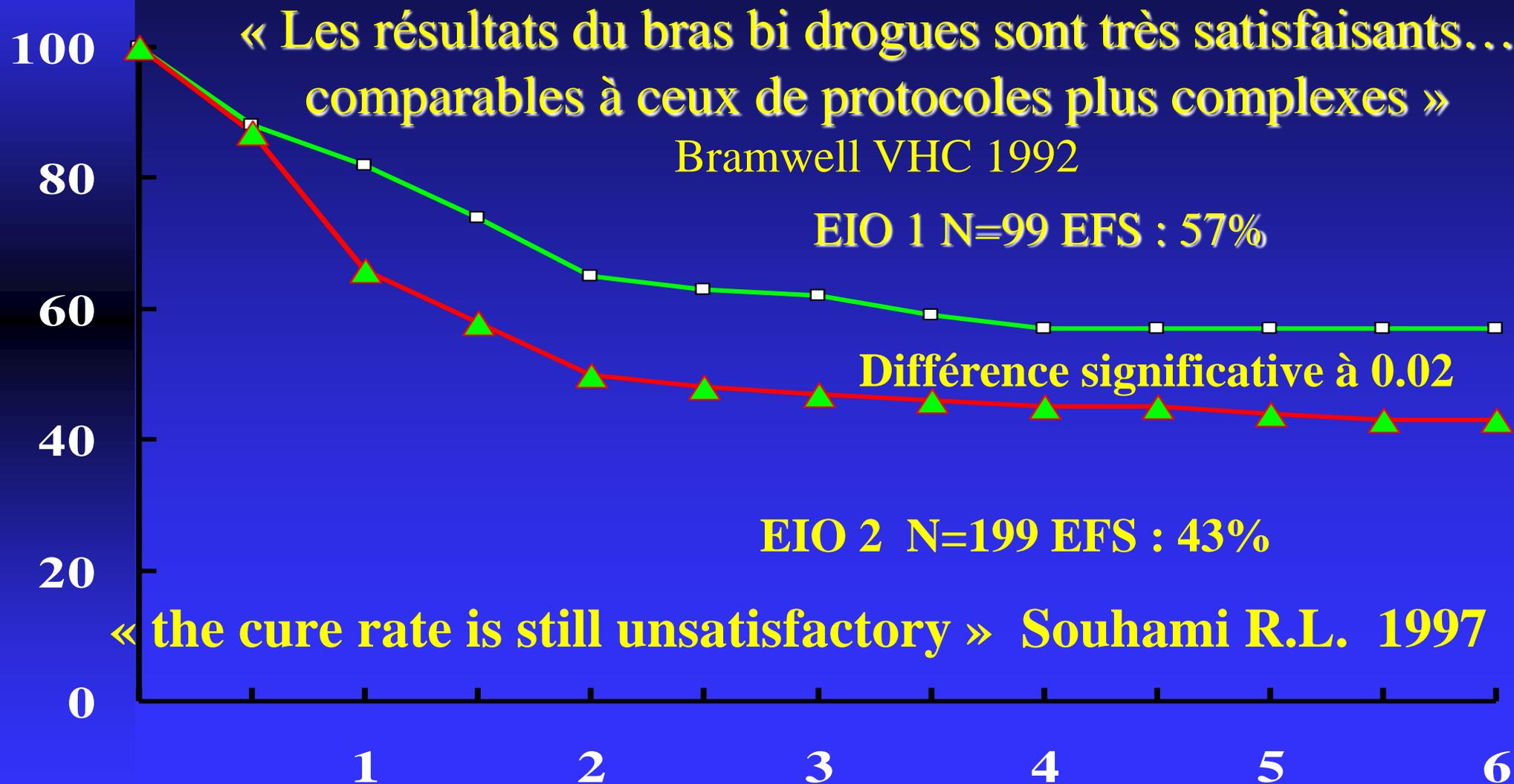
Mais de nombreux malades avaient été amputés inutilement entretemps..



## European Intergroup for Osteosarcoma

- Jugeait satisfaisants les résultats du bras bi drogue de l'essai EIO 1 (EFS de 57%)
- Pour dire le contraire du même traitement réalisé par les mêmes médecins lors de l'essai EIO 2 (EFS de 42%) quelques années plus tard

# Les résultats et les conclusions du bras identique des essais 1 et 2 de l'IEO se contredisent !



# European Intergroup for Osteosarcoma

- Il n'y a eu aucune tentative d'éclaircir la discordance observée qui était pourtant statistiquement significative à 2%
- Ils ont seulement conclu qu'un nouvel essai était indispensable
- Et réalisé l'essai EIO 3 qui a donné de plus mauvais résultats encore (EFS: 39%)
- Alors il s'étendent à l'échelle mondiale par l'Euramos Avec un budget mondialisé!!

# les résultats des essais austro allemands et français réalisés depuis 1996 ne sont plus publiés

- Le Coss 96 n'a pas été publié (mais on sait que ses résultats sont décevants, en recul par rapport aux précédents) *in the current trial, COSS-96, had to be abandoned prematurely because of an unexpectedly high number of relapses.*
- OS 2006 de la SFOP ?
- Euramos 2001 ?
- Pourtant la publication des mauvais résultats représente une information scientifique essentielle

# Lorsqu'ils sont mauvais les résultats des essais ne sont pas publiés

Si le but des essais était de faire progresser les connaissances scientifiques la publication des mauvais résultats serait immédiatement **réalisée** car on apprend souvent beaucoup de ses échecs.

En 1986 nous avons publié notre échec du protocole EIO1 que nous avons utilisé entre 1982 et 1 (publication qui nous a d'ailleurs valu beaucoup de critiques : on aurait dû se taire)

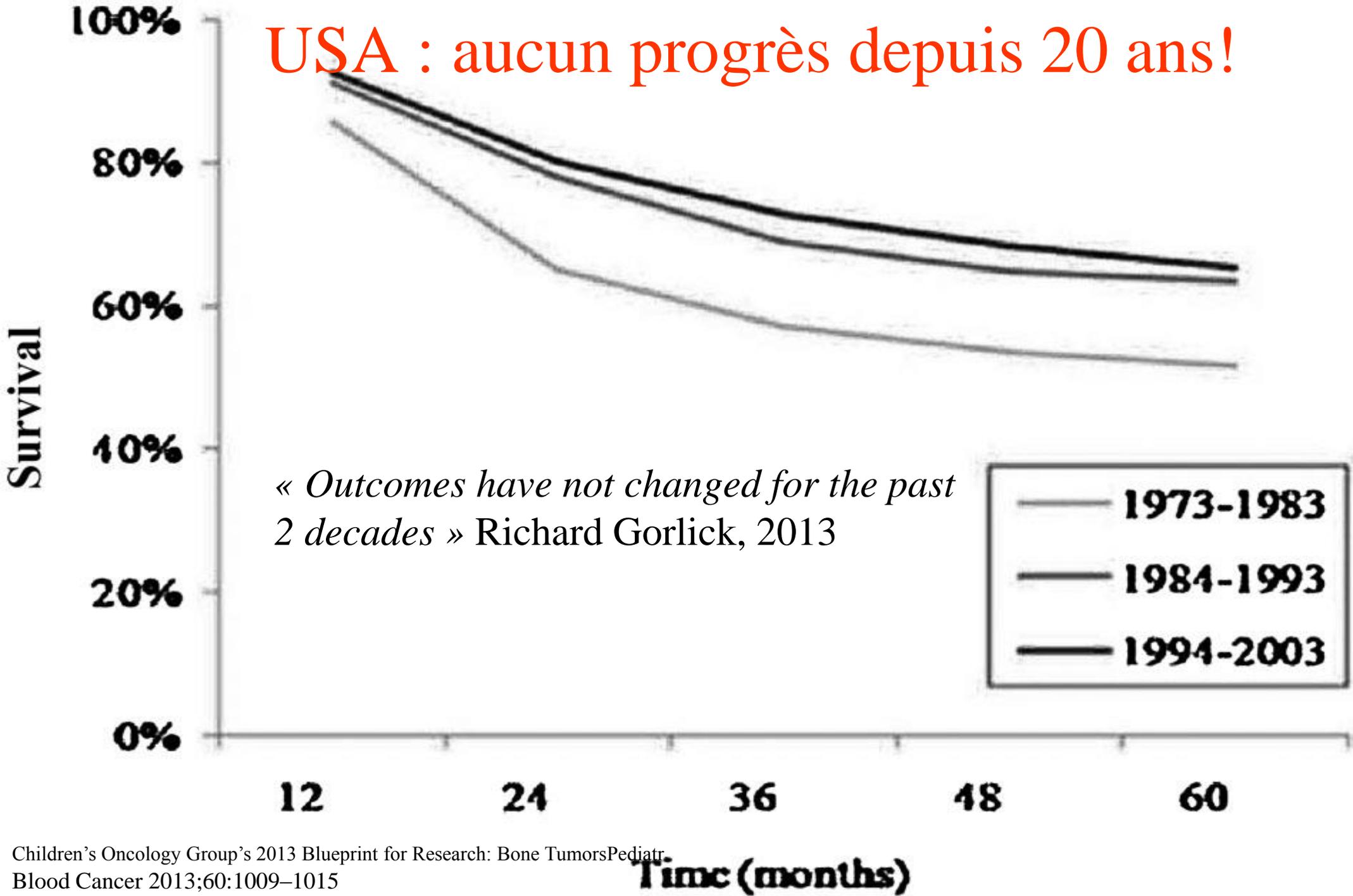
# Extraits du rapport IGAS N°126 d'octobre 2003

- ...Quand les résultats ne sont pas ceux escomptés (efficacité restreinte ou nulle, même type de complications que la molécule de référence) les promoteurs n'ont aucune raison de souhaiter leur explicitation et leur diffusion..
- **Cette absence de valorisation d'une expérimentation menée sur l'être humain pose problème surtout s'il s'agit d'enfants :**
  - ◆ Il peut se trouver que l'essai soit refait et, cela fait courir un risque inutile à des enfants..
  - ◆ Le résultat négatif aurait pu donner lieu à des recommandations de surveillance ou d'interdictions explicites, ou à une limitation des indications...

Les essais multicentriques règnent  
depuis 30 ans

2°) ont-ils permis d'améliorer le taux  
de guérison?

# USA : aucun progrès depuis 20 ans!

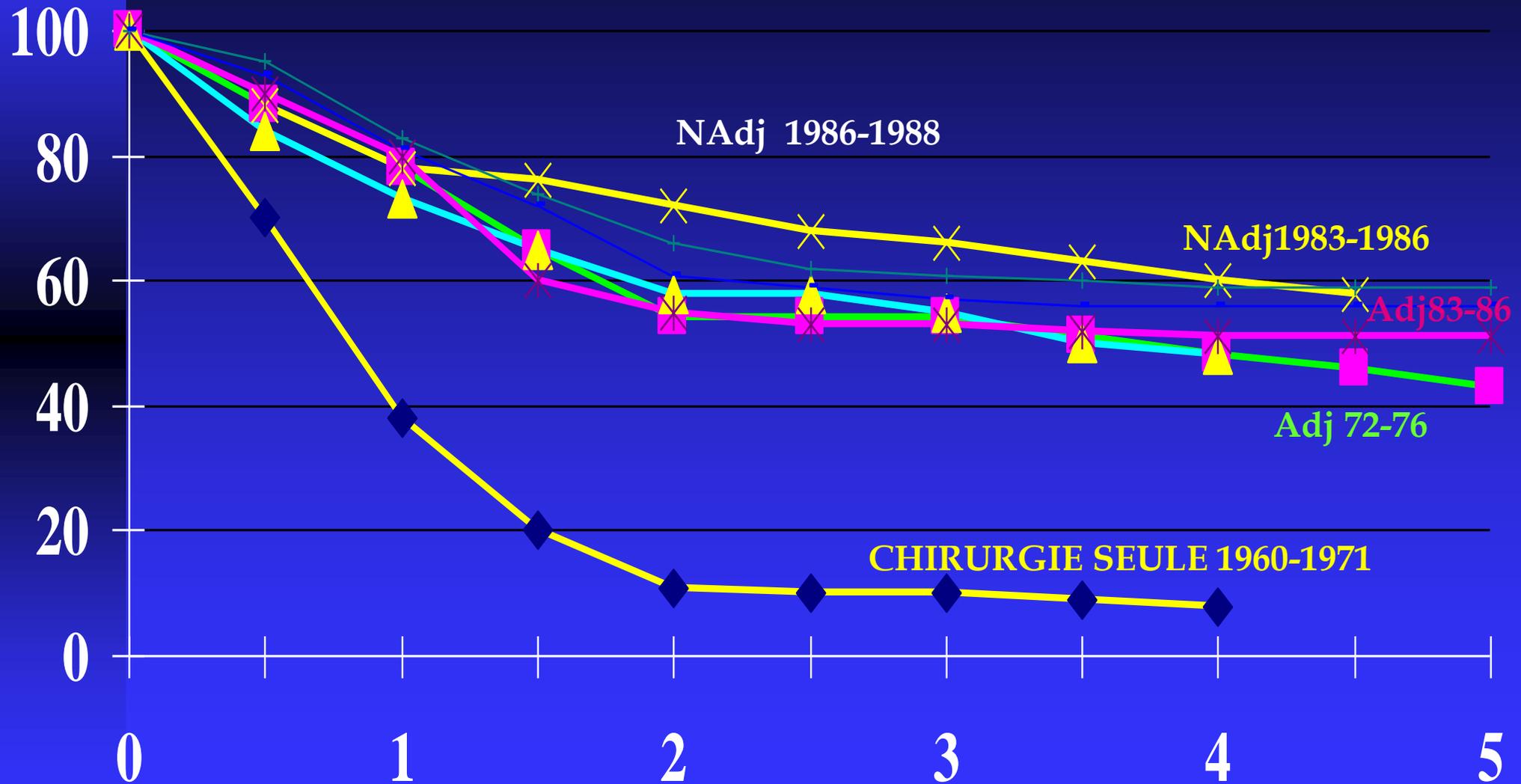


# Aucun progrès en Grande Bretagne

*"L'ostéosarcome est en augmentation chez les adolescents, et pourtant les traitements ne se sont pas améliorés au cours des 20 dernières années "*

Robert Grimer consultant en oncologie orthopédique au Royal Orthopaedic Hospital NHS Trust à Birmingham. 3ème congrès international sur le cancer et de l'enfant et de l'adolescent. Londres. 2011

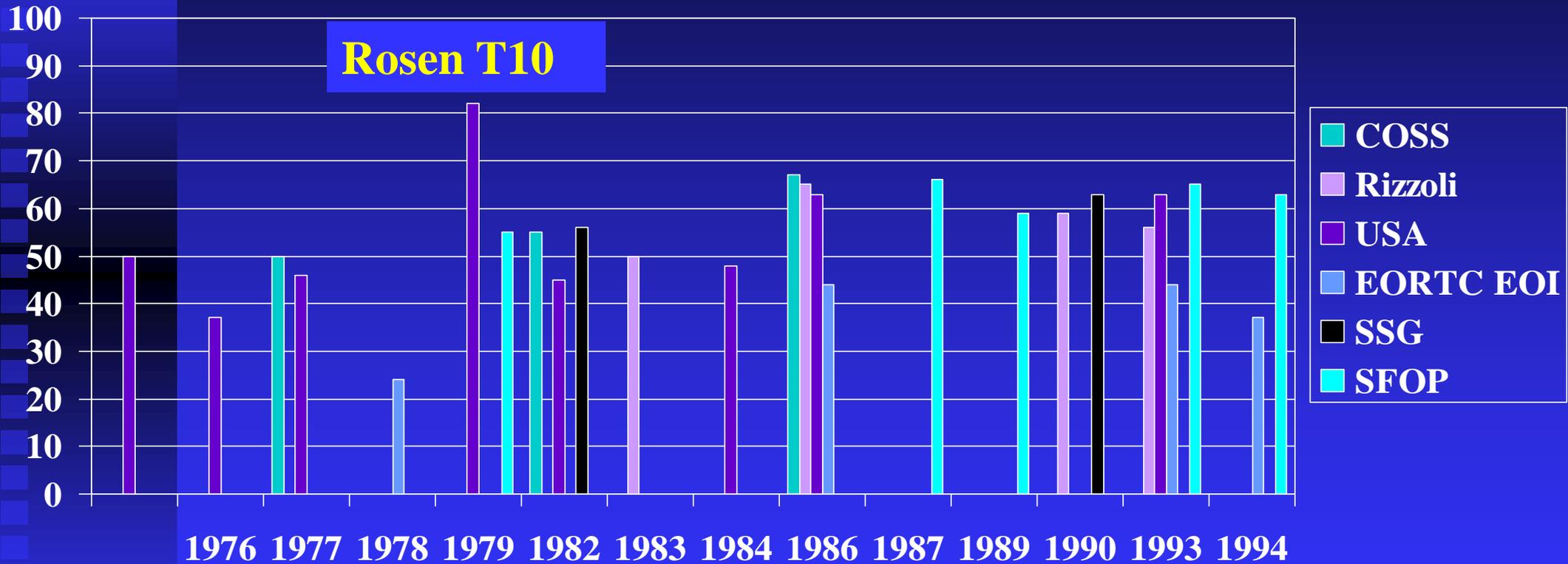
# En Italie peu de Progrès réalisés ces 20 dernières années



L'absence de progrès depuis l'ère des essais est constatée et avouée par tous

- *the DFS rates of 55-65%, which were achieved 10 years ago, have not been improved despite strenuous effort.*
- *The study of an Italian group, which evaluated patients with no metastasis at presentation, had a total survival rate of 70% and a DFS rate of 59% at 10 years.*
- *A Germany-Austria-Switzerland study group reported a 10-year total survival rate of 59.8% and a 10-year DFS rate of 48.9%.*

# Les essais n'ont permis aucun progrès



Aucun progrès d'aucun essai sur l'ostéosarcome depuis 30 ans

Les essais multicentriques règnent depuis 30 ans.

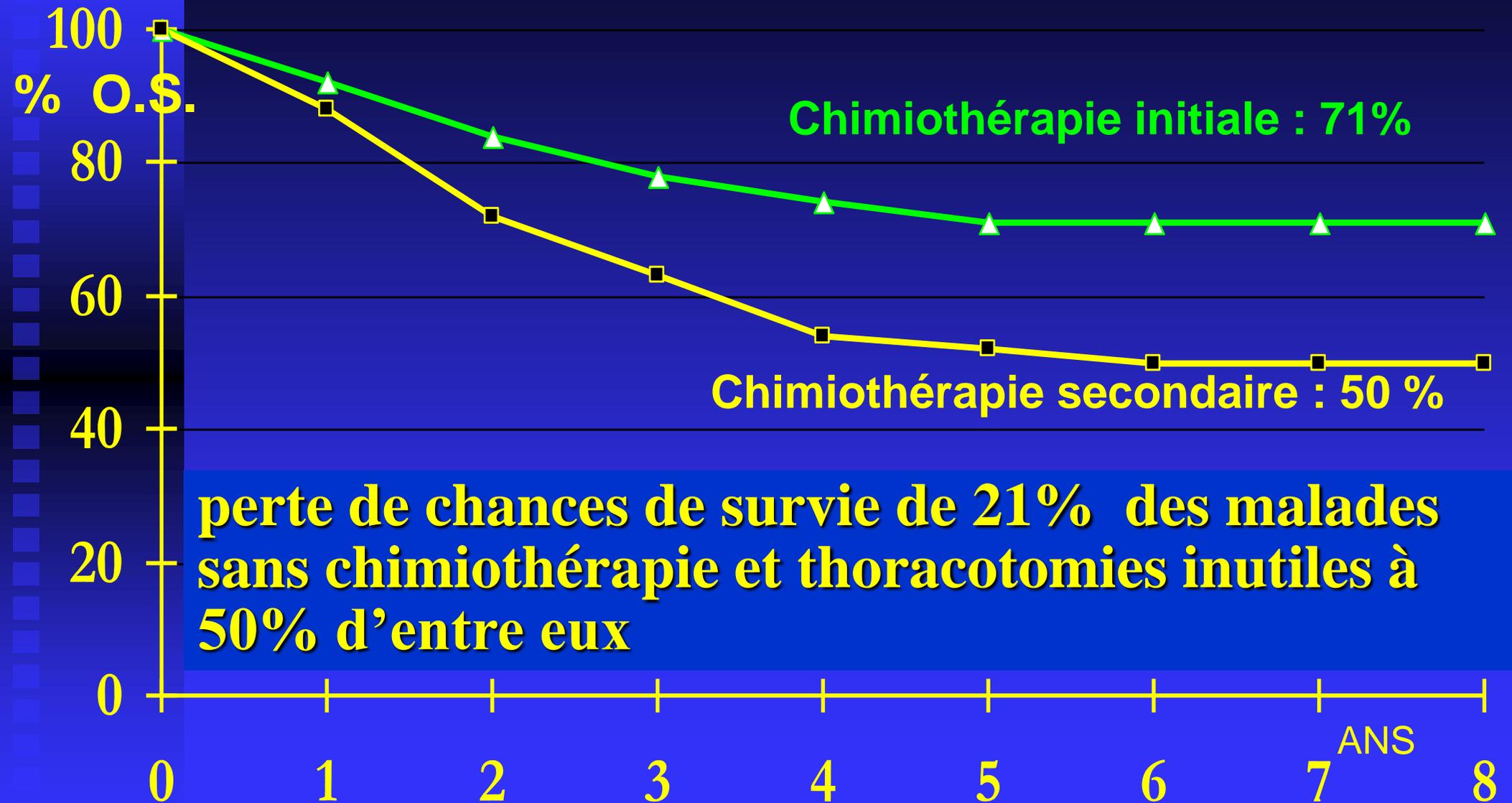
3°) ont-ils nuit aux malades inclus ?

# Les essais sont dangereux pour les malades

## Exemple de l'essai randomisé MIOS

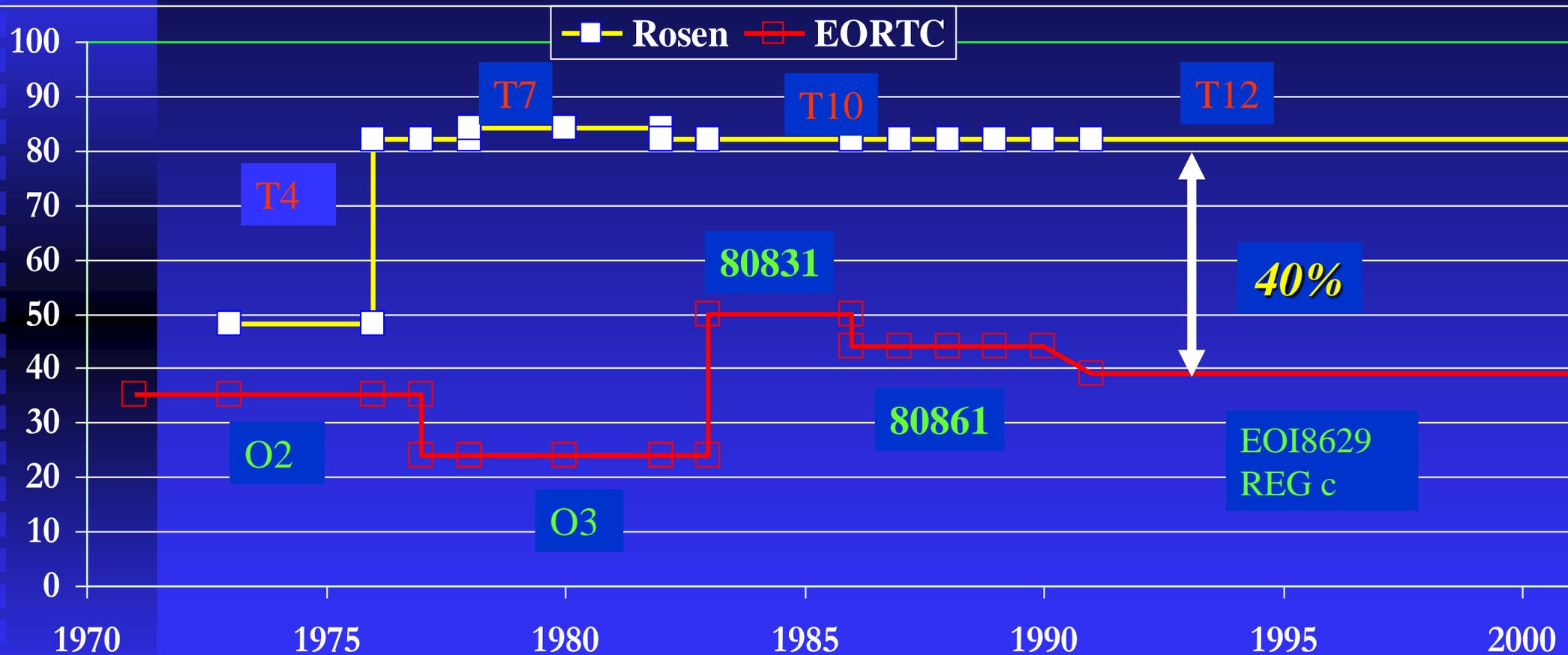
- 1°) perte de chances de survie de 21% des malades randomisés sans chimiothérapie et thoracotomies inutiles à 50% d'entre eux
- 2°) La vérification multicentrique de l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante a retardé son application généralisée de 4 à 5 années
- 3°) entraînant ainsi indirectement la mort d'environ 4000 malades

# Coût humain direct de l'essai randomisé MIOS



**perte de chances de survie de 21% des malades sans chimiothérapie et thoracotomies inutiles à 50% d'entre eux**

# Perte des chances des malades inclus dans les essais EORTC- EIO (versus Rosen)

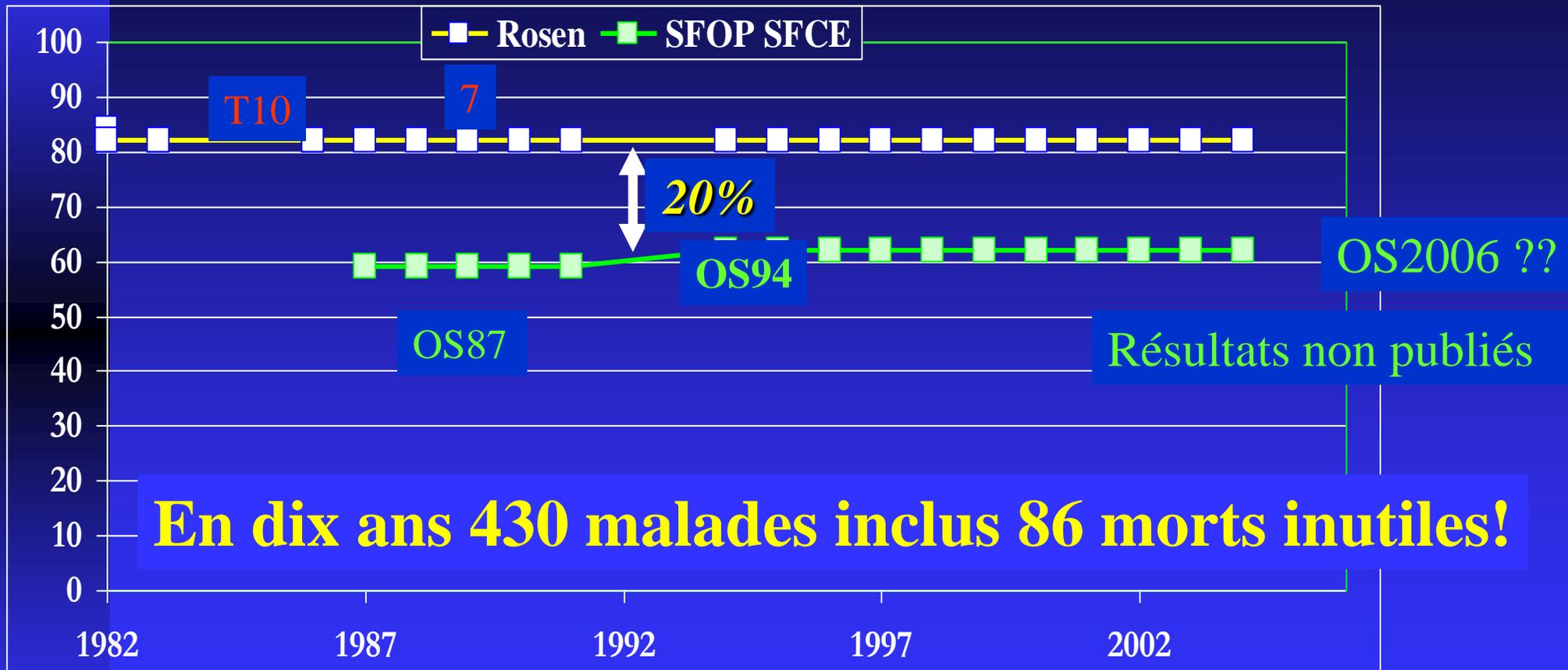


*essais de l'IEO : la moyenne de survie en 1<sup>ère</sup> RC des malades inclus n'a pas dépassé 46% soit une **perte de chances de guérison de près de 40%***

# Europe Perte des chances des malades inclus dans les essais EORTC- EIO (versus Rosen)

- **Entre 1983 and 2002**, le European Osteosarcoma Intergroup a inclus 1067 patients dans ses trois essais successifs avec **567 rechutes**
- **EFS moyen 46%**
- **Perte de chances de survie moyenne 40%**
- **Soit directement 415 morts qui auraient du être évitées**
- **Et aucune autocritique, ni regret mais au contraire la certitude d'énoncer la vérité**

# France Perte des chances des malades inclus dans les essais SFOP-SFCE (versus Rosen)



**En dix ans 430 malades inclus 86 morts inutiles!**

*essais de la SFOP : la moyenne de survie en 1<sup>ère</sup> RC des malades inclus n'a pas dépassé 62% soit une **perte de chances de guérison de près de 20%***

# Expérience de la SFCE

## Etude OS 87 (1987-1993)

- **Etude prospective non randomisée**
  - chimiothérapie pré-opératoire 7 MTX - 2 Adria (12s)
  - chimiothérapie post-opératoire
    - BR: 12 MTX- 3 Adriamycine
    - MR: 6 cures de HELP (VDS- CP- Ifo)
- **Inclusion:** 193 OS non métastatiques
- **Résultats:** 5y-OS: 75% - 5y-EFS: 59% (recul médian 5 ans)

# Etude OS94: principaux résultats

- **Pourcentage de bons répondeurs :**
  - bras S 39 %
  - bras N 56%différence significative  $p = 0.009$
- **Survie globale :** 76 % à 5 ans (70-82%) avec un recul médian de 5 ans
- **Survie sans événement :** 63% (58-69%) à 5 ans
  - EFS à 5 ans 60% bras S
  - EFS à 5 ans 65% bras N NS

## Etude OS 2006

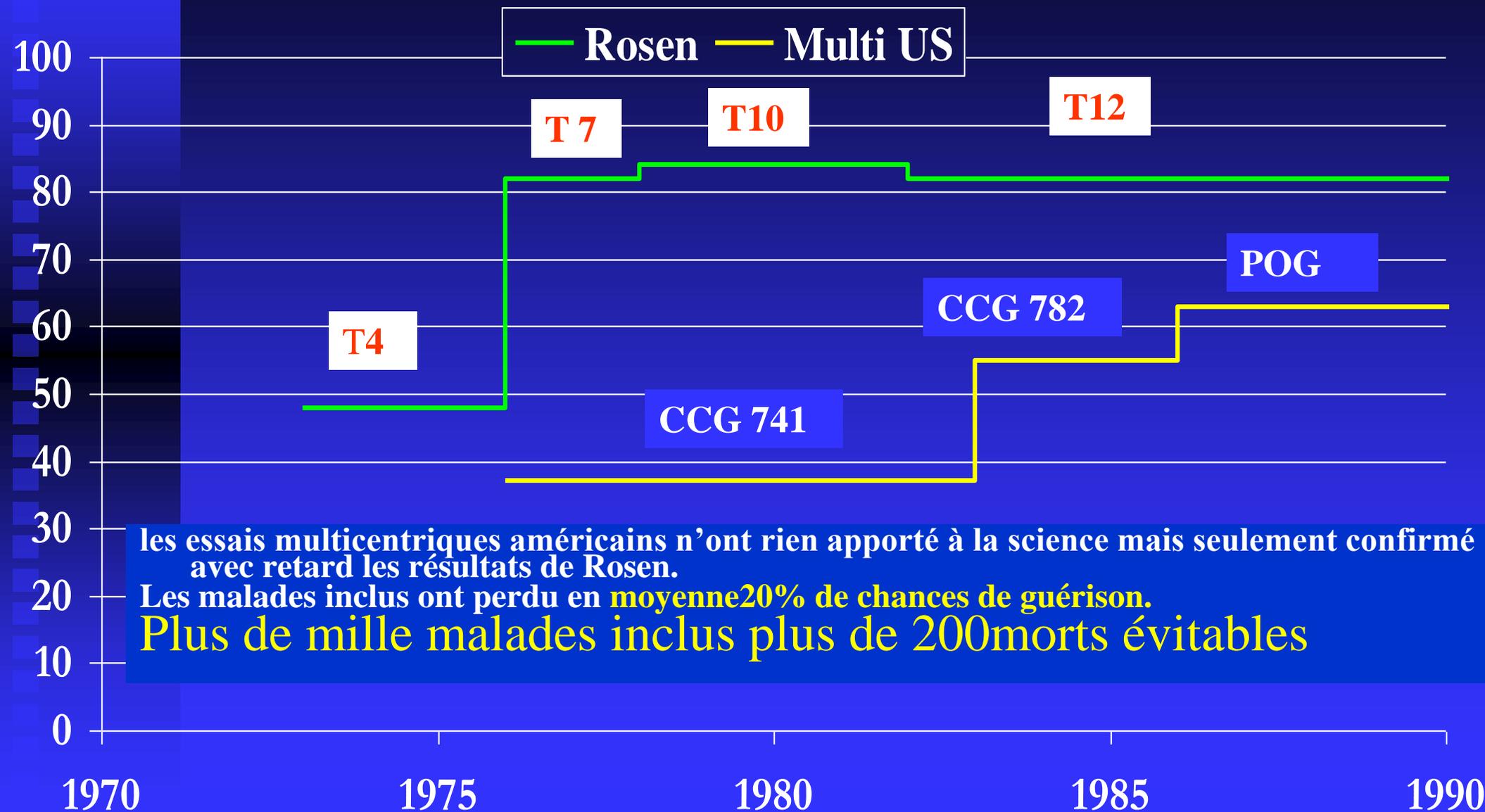
**Critère principal :**  
Survie sans événement à 3 ans. Début d'inclusion 2007

**Résultat non publiée!**

## Considérations statistiques

- On suppose que l'EFS à 3 ans est d'environ 55 % avec le traitement de référence
- Si l'on veut être en mesure de conclure à une **différence significative avec une puissance de 80% pour une différence absolue de 15 %** entre les deux bras : 165 patients sans Zometa® / 165 avec Zometa® **soit 330 patients**
- **Durée prévisible de l'étude : environ 6 ans**
  - environ 35 pts par an pour la SFCE
  - environ 20 pts par an pour le GSF

# Perte des chances des malades inclus dans les essais multicentriques américains (versus Rosen)



les essais multicentriques américains n'ont rien apporté à la science mais seulement confirmé avec retard les résultats de Rosen.

Les malades inclus ont perdu en **moyenne 20% de chances de guérison.**

**Plus de mille malades inclus plus de 200morts évitables**

l'inclusion dans ces essais diminue de manière importante les chances de guérison des malades par rapport au T10

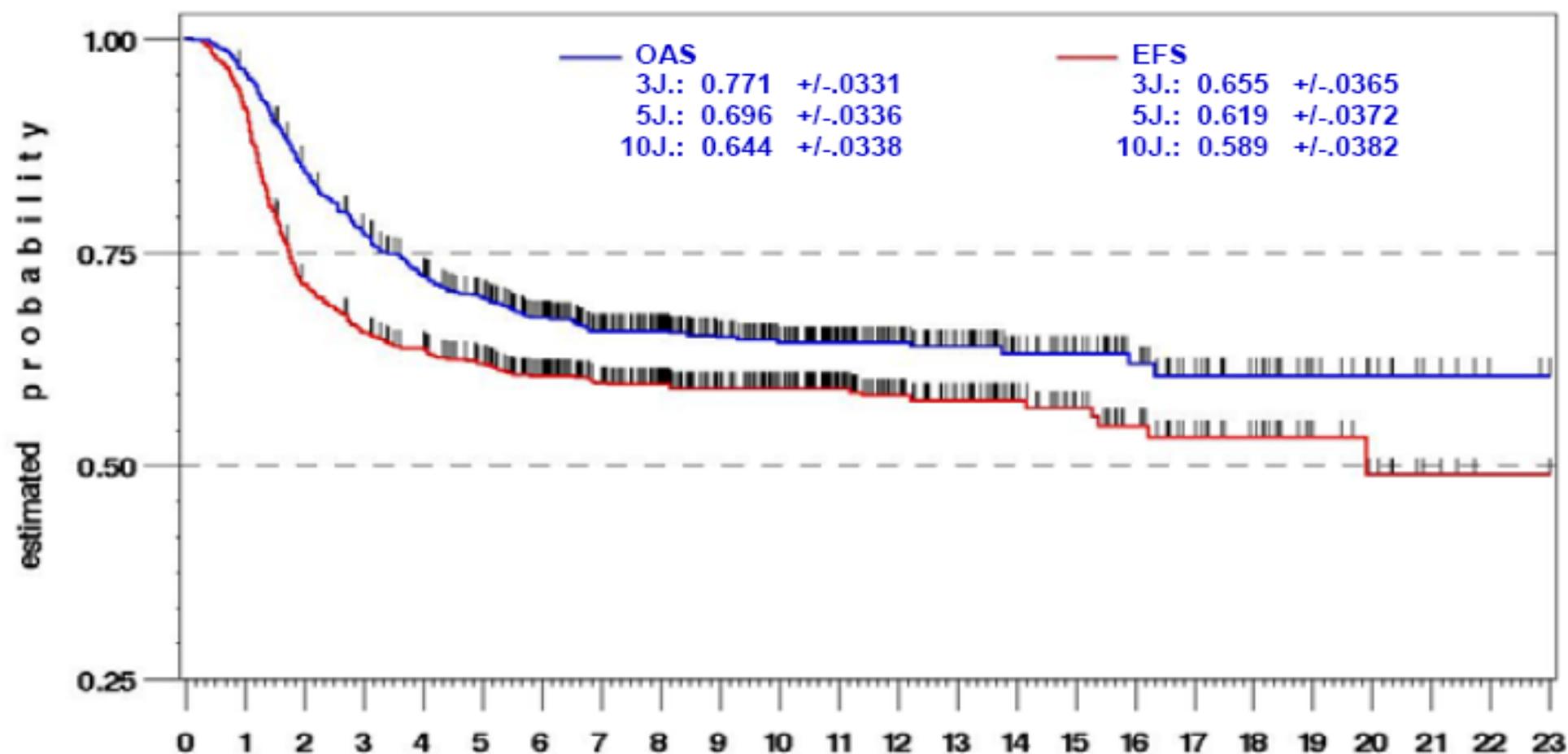
Ce qui est parfaitement contraire à la déclaration d'Helsinki base éthique de la recherche médicale moderne

# Sarcome d'Ewing

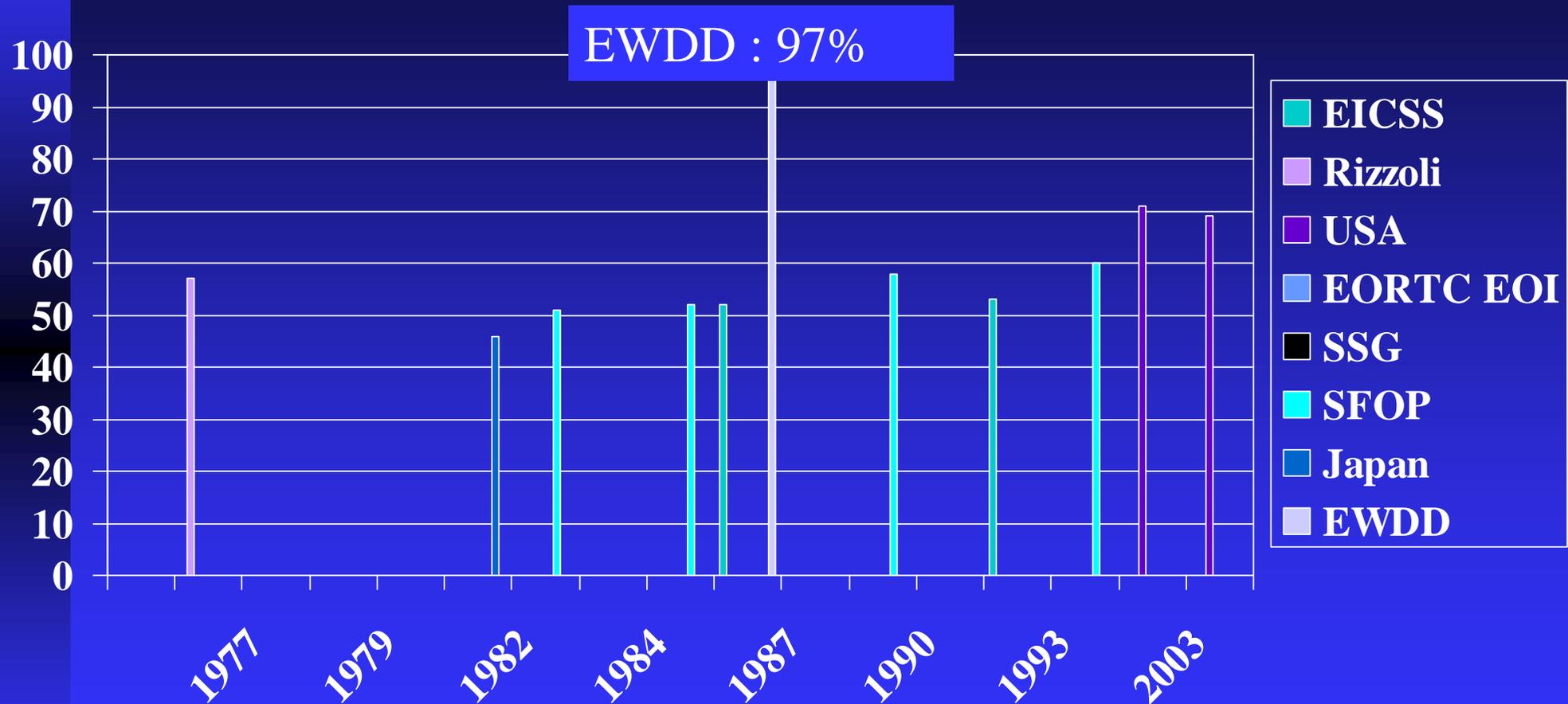
- Les mêmes constatations peuvent être faites
- Aucune nouvelle vérité scientifique établie
- Peu de progression des taux de survie du moins en Europe
- Non publication des résultats depuis 15 ans Euroewing 99 ?
- Perte de chances de guérison des malades inclus par rapport à notre protocole EWDD que nous utilisons depuis 1986

# (E)CESS 81-92

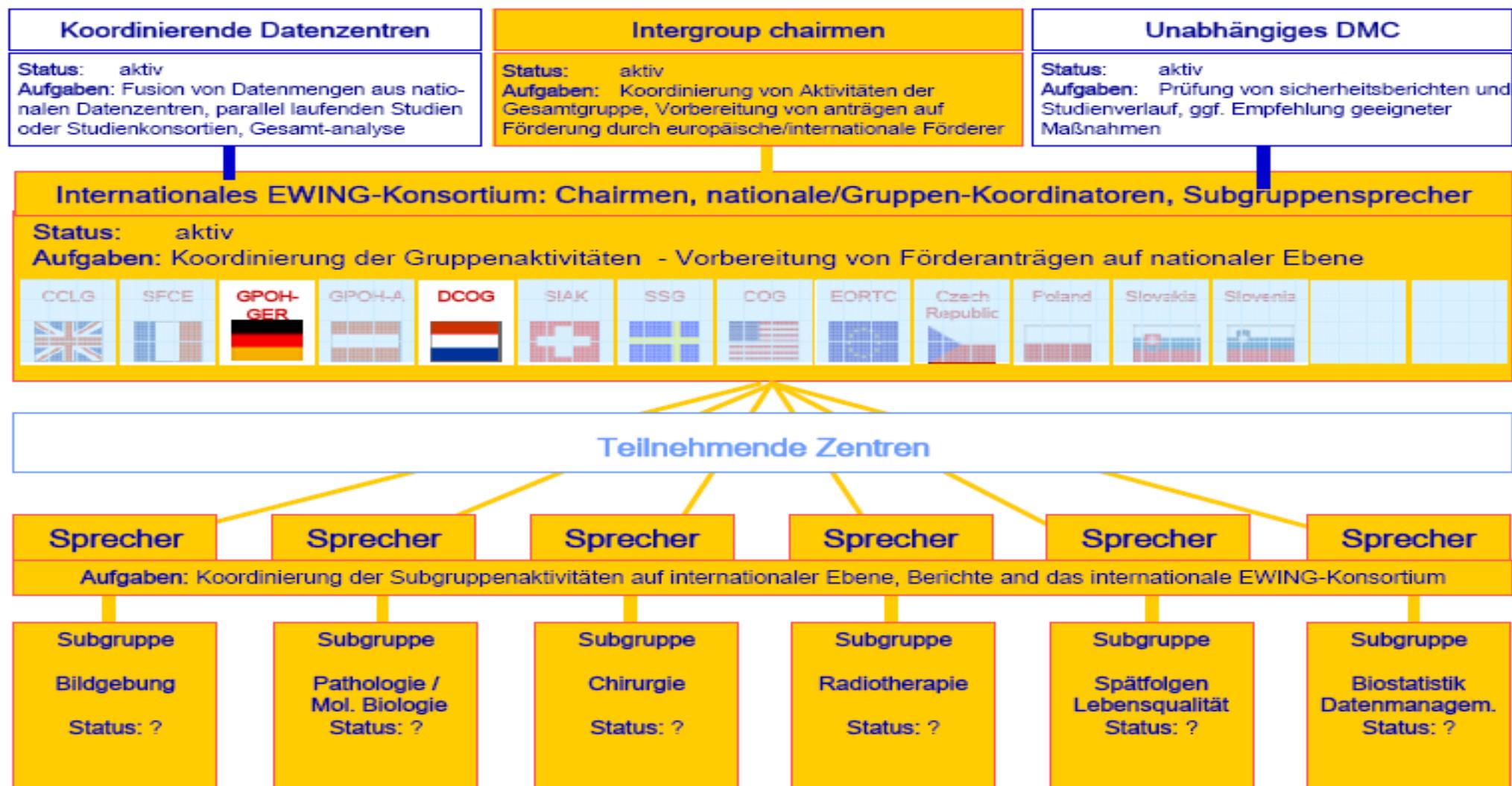
## Overall und Event-Free Survival



# Sarcome d'Ewing Essais publiés



# Das EWING-Konsortium der Zukunft



# Beaucoup de peuples ont, à un certain stade de leur histoire, pratiqué le sacrifice humain



- Espérant en retirer un bénéfice.
- Les Phéniciens (y compris les Carthaginois) sacrifiaient surtout leurs enfants mâles, brûlés vifs pour satisfaire le Dieu Baal et obtenir ses faveurs.
- César nous raconte que les Gaulois brûlaient rituellement un certain nombre d'hommes au solstice d'été.

Mais leurs dieux sont restés sourds à leurs demandes..

# La croyance aux grands essais randomisés constitue une religion très rentable



Sacrifiez moi vos enfants  
et je vous apporterai la  
guérison!

- S'il s'agissait d'une démarche scientifique l'absence de résultats devrait faire discuter le bien fondé de la méthode



# Declaration d'Helsinki de L'AMM

- ART26. . Dans la recherche médicale impliquant des personnes capables de donner un consentement éclairé, toute personne pouvant potentiellement être impliquée **doit être correctement informée** des objectifs, des méthodes, **des sources de financement, de tout éventuel conflit d'intérêts, des affiliations institutionnelles du chercheur**, des bénéfices escomptés et des risques potentiels de la recherche, des désagréments qu'elle peut engendrer, des mesures qui seront prises après à l'essai clinique et de tout autre aspect pertinent de la recherche.

# Justice at Nuremberg

Ulf Schmidt

Leo Alexander and the  
Nazi Doctors' Trial

St-Antony's Series

Le Code de Nuremberg :  
Le consentement volontaire  
du sujet humain est  
absolument essentiel.

- Cela signifie que la personne intéressée doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition.

# Or la coercition est permanente

■ En France lorsque les parents refusent l'inclusion dans un essai qu'on leur a présenté comme 'le protocole unique' on les menace du juge et on leur retire l'autorité parentale.



Les « médecins nazis » dans le box des accusés à Nuremberg.

Et c'est pourtant l'intégration de force des prisonniers cobayes dans les essais nazis qui a justifié la pendaison des médecins lors des procès de Nuremberg!

Promoteur d'essai  
thérapeutique imposé

# Conclusions

- Les essais multicentriques randomisés sont des machines lourdes
- Inefficaces pour les progrès de la science
- Dangereux pour les malades cobayes
- Mais qui constituent une activité très rentable pour certains de leurs promoteurs
  
- **Et c'est pour cela qu'on veut nous les imposer!**
- **résistons !**