Essais cliniques en cancérologie mythes et réalité

Docteur Nicole Delépine

Pédiatre Cancérologue

Responsable de l'unité d'oncologie pédiatrique à l'Assistance publique Hôpitaux de Paris

www.nicoledelepine.fr

« *Pourquoi sommes - nous en train de perdre la guerre contre le cancer ?* »

Clifton Leaf journaliste américain à la une de Fortune

- Au début des années 1980
- des traitements pouvaient déjà guérir plus de 80% des enfants atteints de cancers des os
- Aujourd'hui ces malades entrent dans des essais thérapeutiques dont le maximum de succès est de l 'ordre de 50 à 60 %
- **pourquoi ?**

Le Mythe :

les essais thérapeutiques seraient fiables

eux seuls représenteraient la science

En réalité : les essais thérapeutiques ne sont pas fiables

Dogme ou réalité? Les progrès ne viendraient que des essais

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

- **pour imposer une médecine standardisée niant toute valeur à l'expérience clinique et empirique .**

Comment fonctionne la médecine « fondée sur les preuves »

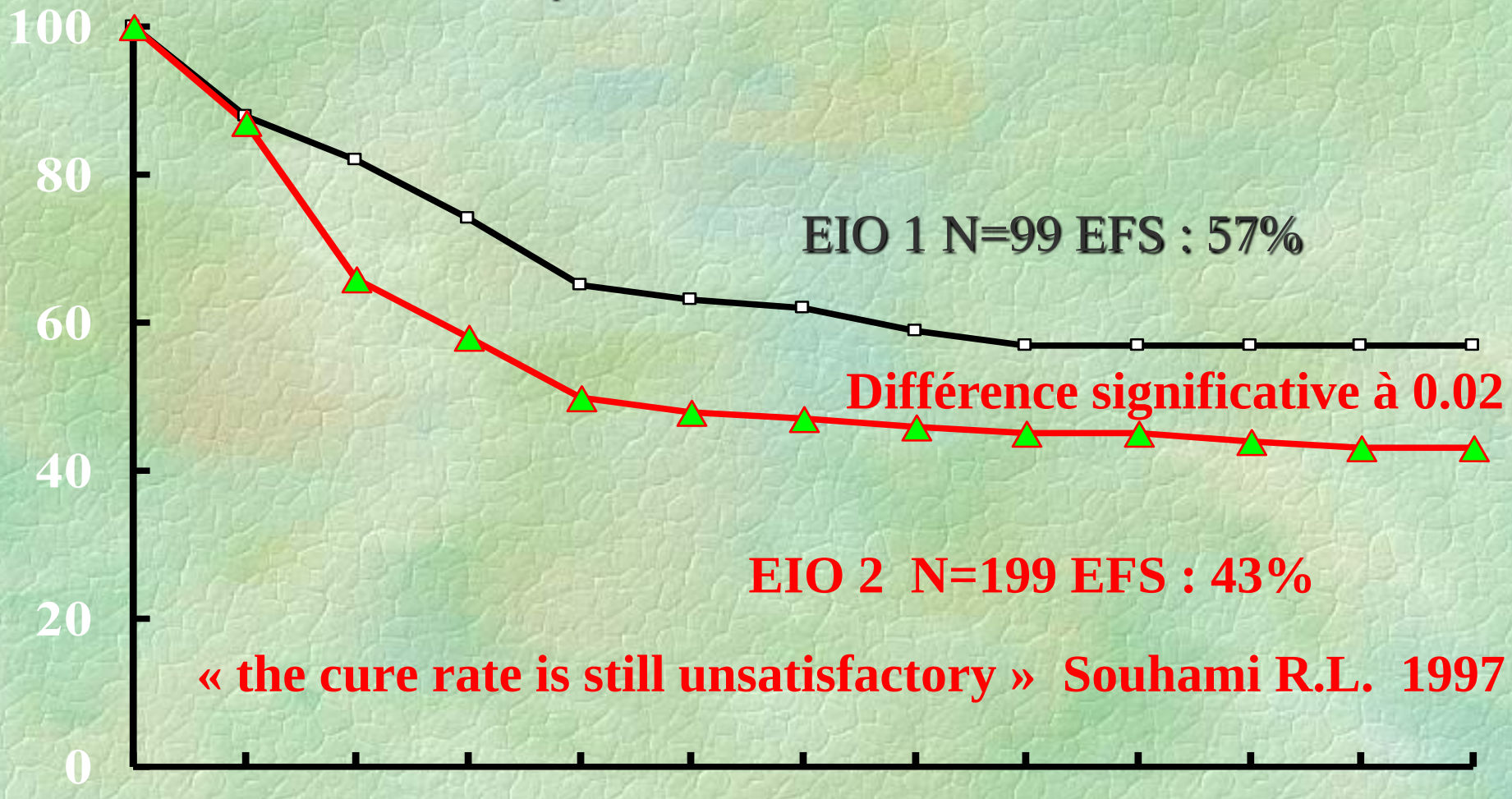
- Dès que des **progrès apparaissent ils sont mis en doute**
- il faut vérifier , **« établir les preuves »**
- on tombe dans le ***piège des essais randomisés*** multicentriques
  - qui prétendent reproduire pour VERIFIER
    - ***une médecine personnalisée et individualisée***
  - à l'aide d'une **grosse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

Les essais multicentriques ne sont pas fiables

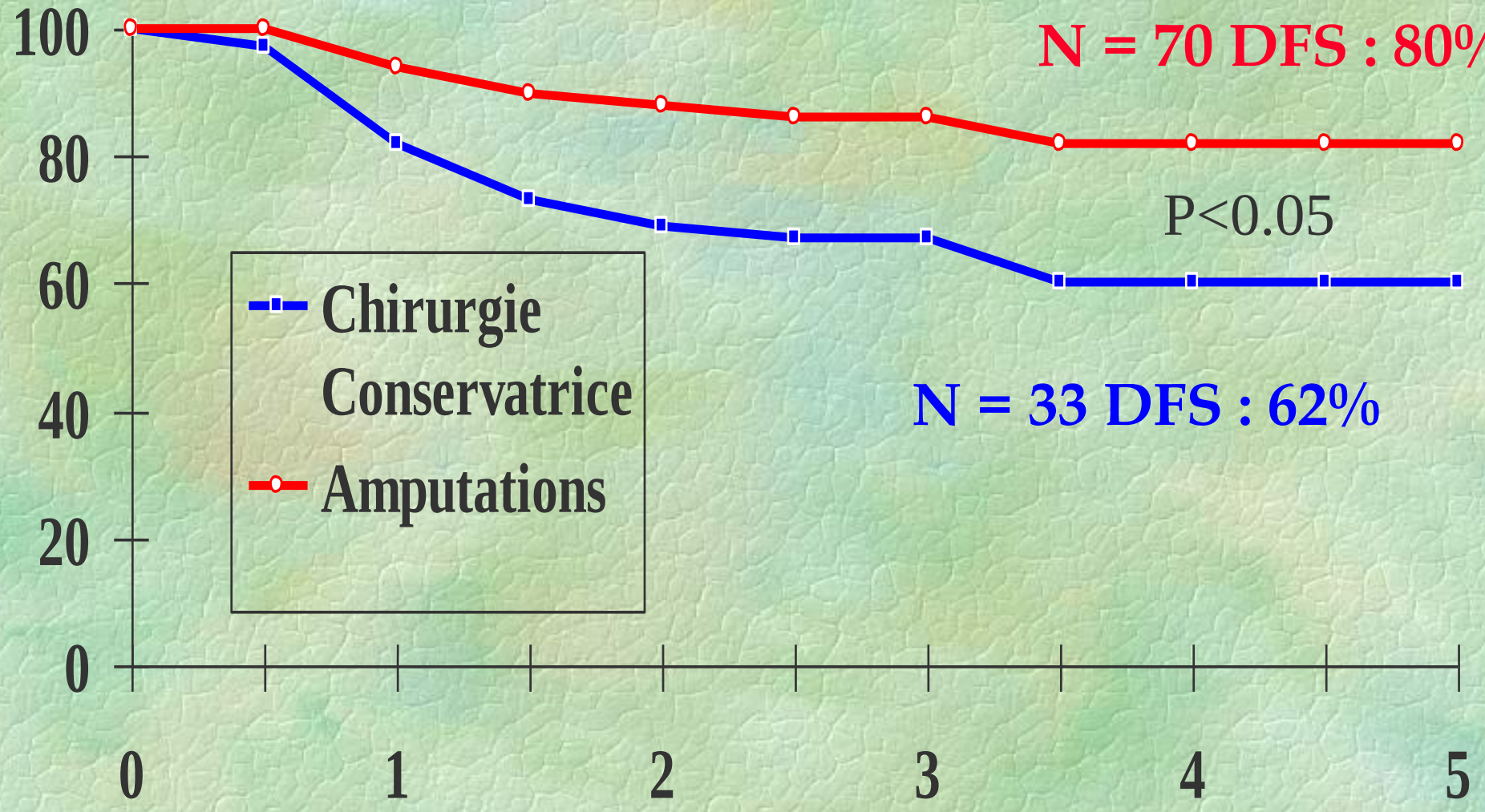
- **On ne compte plus les essais qui se contredisent**
- **ou ultérieurement démentis par d'autres essais contrôlés**
- **ou par des études traditionnelles..**

résultats et conclusions du bras identique des essais 1 et 2 de l'IEO se contredisent ! (osteosarcome)

« Les résultats du bras bi drogues sont très satisfaisants… comparables à ceux de protocoles plus complexes » Bramwell VHC 1992



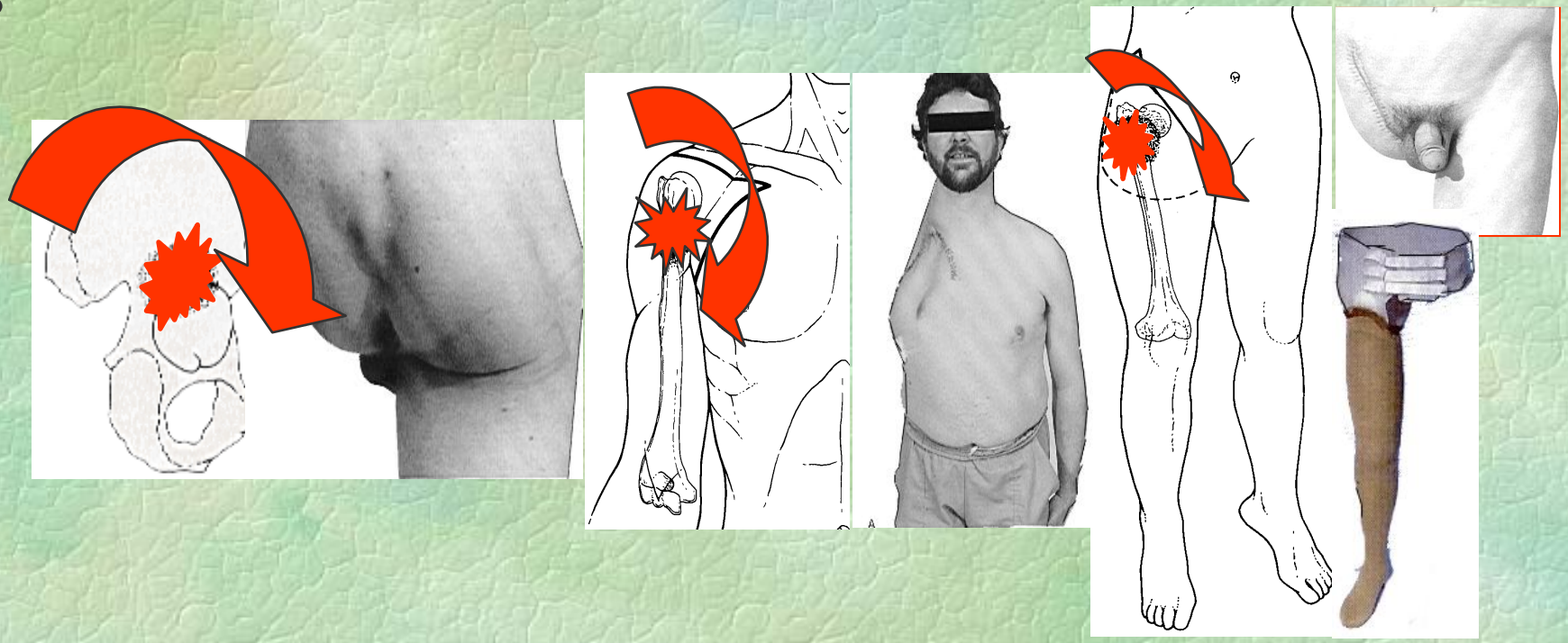
Les premiers essais du groupe COSS ont suggéré que la chirurgie conservatrice diminuerait les chances de guérison



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

les membres du groupe COSS ont donc été invités à restreindre les indications de chirurgie conservatrice

- Quelques années plus tard , nouvelle publication du même groupe : ***cette conclusion était erronée !***
-



- ***les patients avaient été amputés pour rien….***

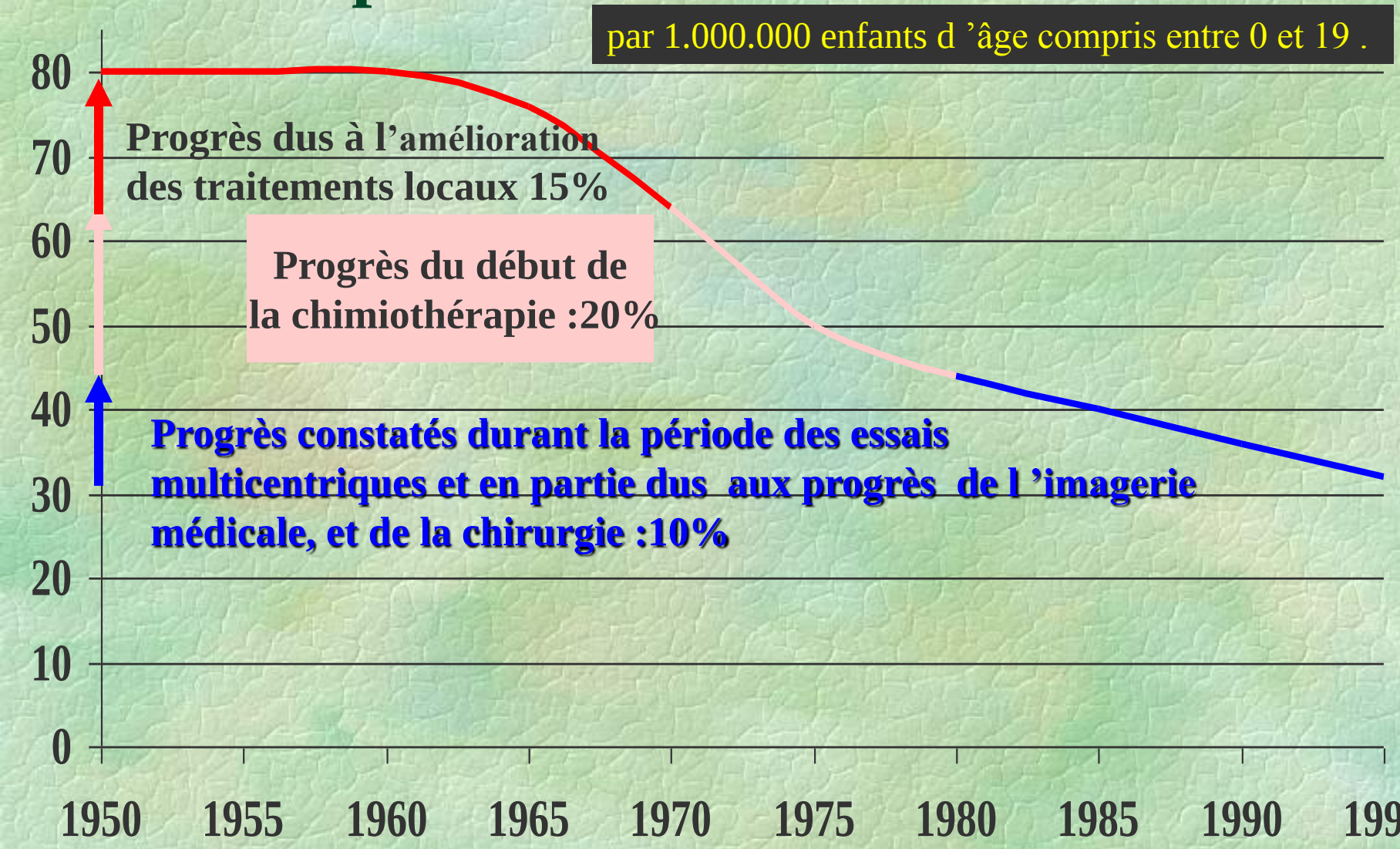
Les essais thérapeutiques ne sont qu ’exceptionnellement source de progrès

Analyse des progrès obtenus en fonction des courbes de survie des enfants atteints de cancer

En cancérologie infantile les essais thérapeutiques contrôlés n'ont pas été source notable de progrès

- l'analyse des courbes de survie montre que la **grande majorité des gains de survie a été obtenue entre 1970 et 1985** - avant l'ère des essais thérapeutiques randomisés systématiques
- depuis 1985 les progrès stagnent
- la période des grands essais multicentriques correspond à une diminution des progrès ***avec aplatissement des courbes***

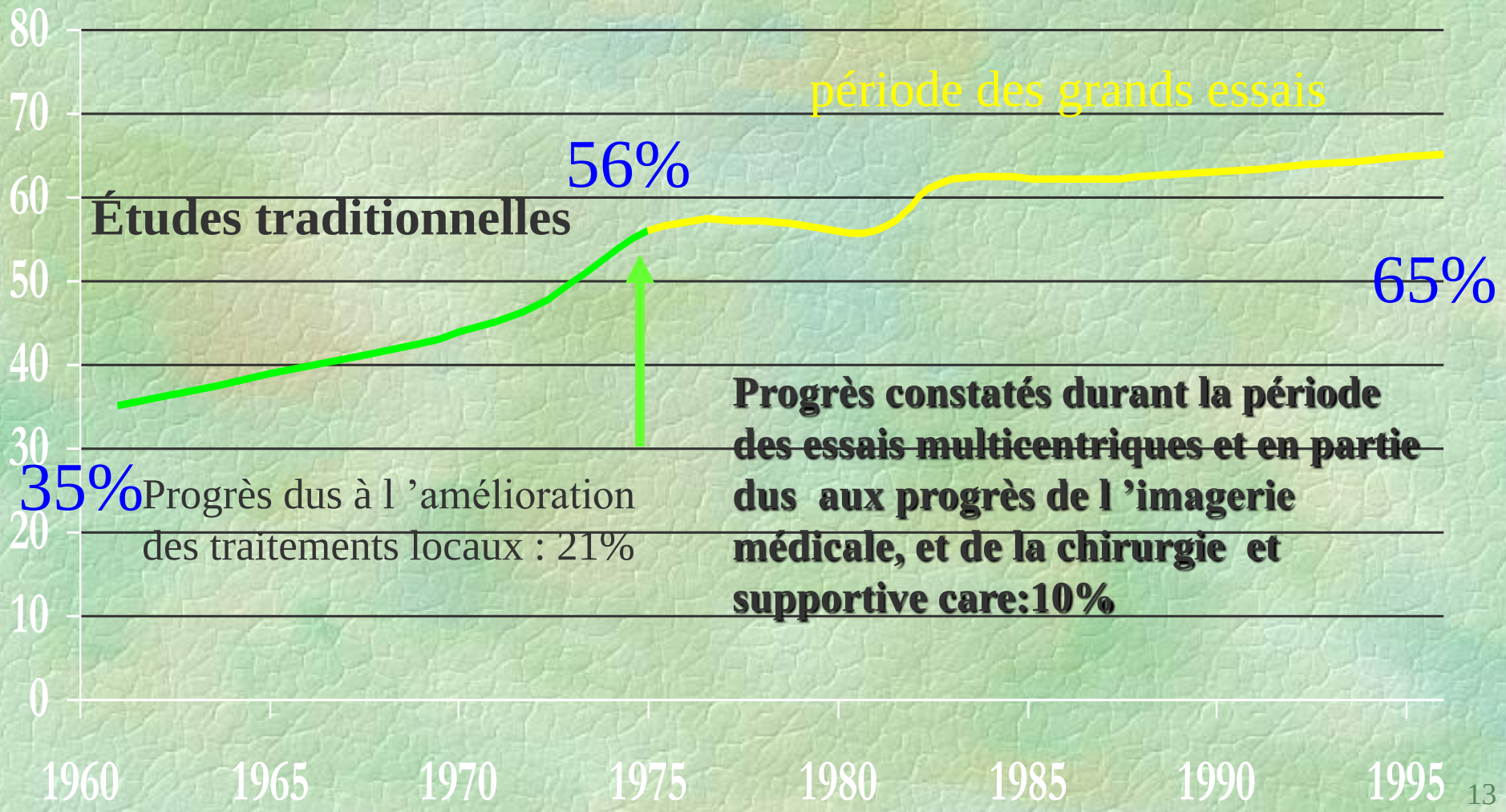
En 45 ans ,aux États Unis la mortalité des enfants par cancer a été réduite de 60%.



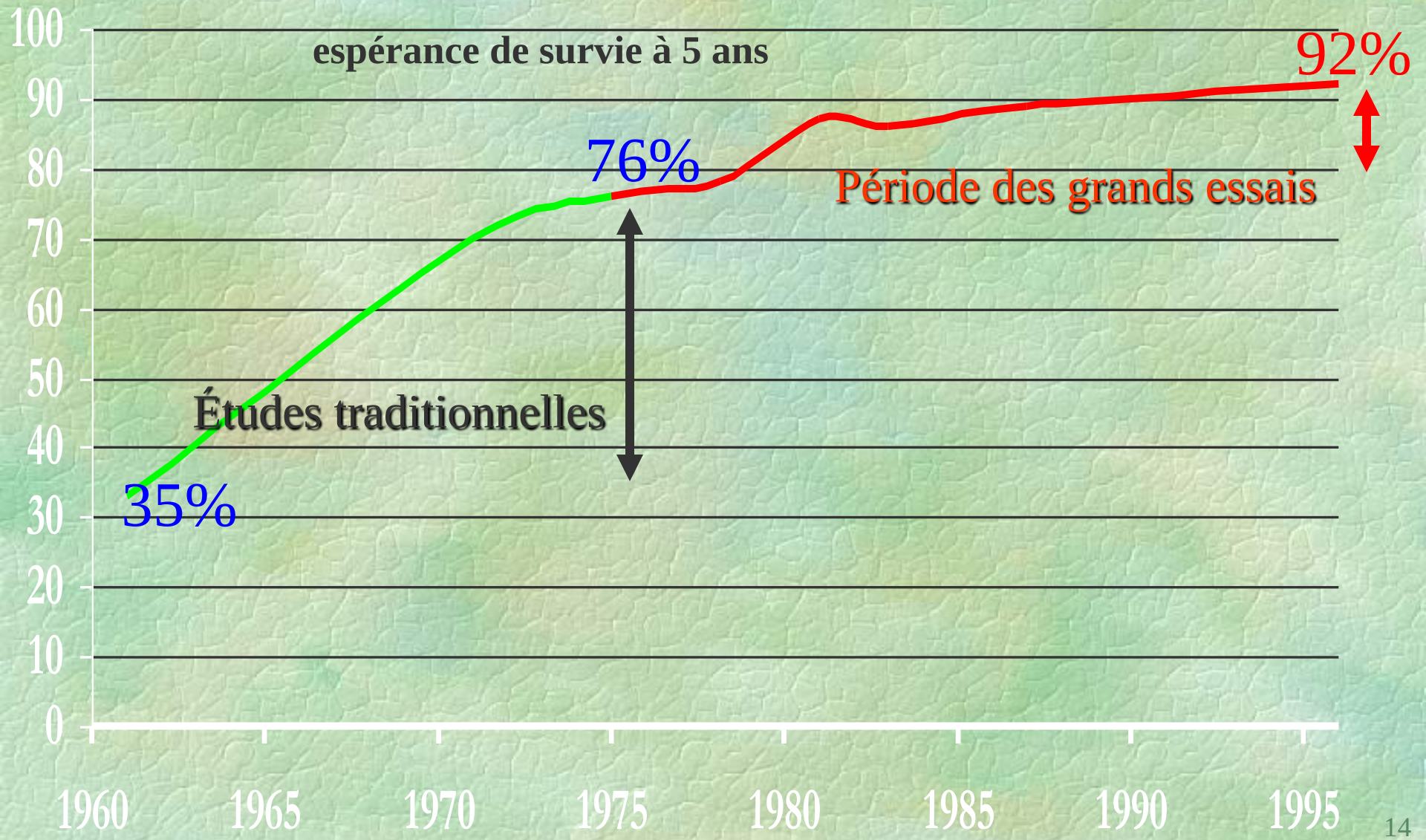
Données américaines provenant du National Center for Health Statistics

tumeurs du système nerveux central (USA)

Les deux tiers des progrès (21/31%) datent d'avant la période des grands essais multicentriques

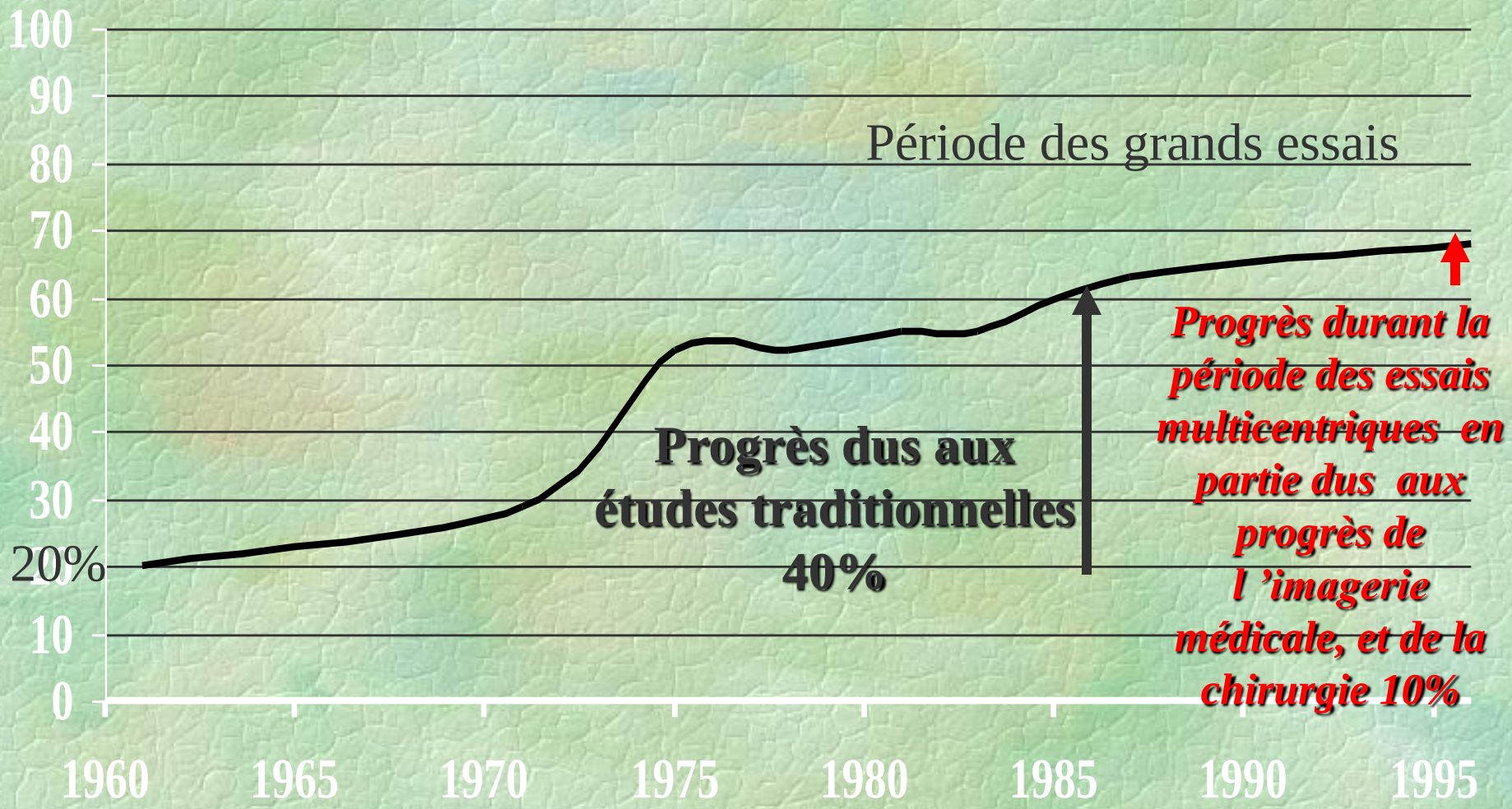


Tumeurs du rein (USA) : Les deux tiers des progrès datent d'avant la période des essais multicentriques



cancers de l ’os (USA)

L’essentiel des gains de survie des progrès datent d’avant la période des grands essais multicentriques



Données américaines provenant du National cancer Institute (End Result Group) pour les périodes1960-1963 et 1970-1973 et du SEER Program pour les périodes 1974-1996

Les essais thérapeutiques contrôlés sont rarement source de progrès : exemple de l'ostéosarcome

- **les principes**
  - de la chimiothérapie première, de l'examen histologique des pièces de résection, de la chirurgie conservatrice, des conditions optimales d'utilisation du methotrexate
  - **ont tous été élaborés par des médecins (N.Jaffe ,G.Rosen.) qui n'incluaient pas leurs malades dans des essais thérapeutiques**

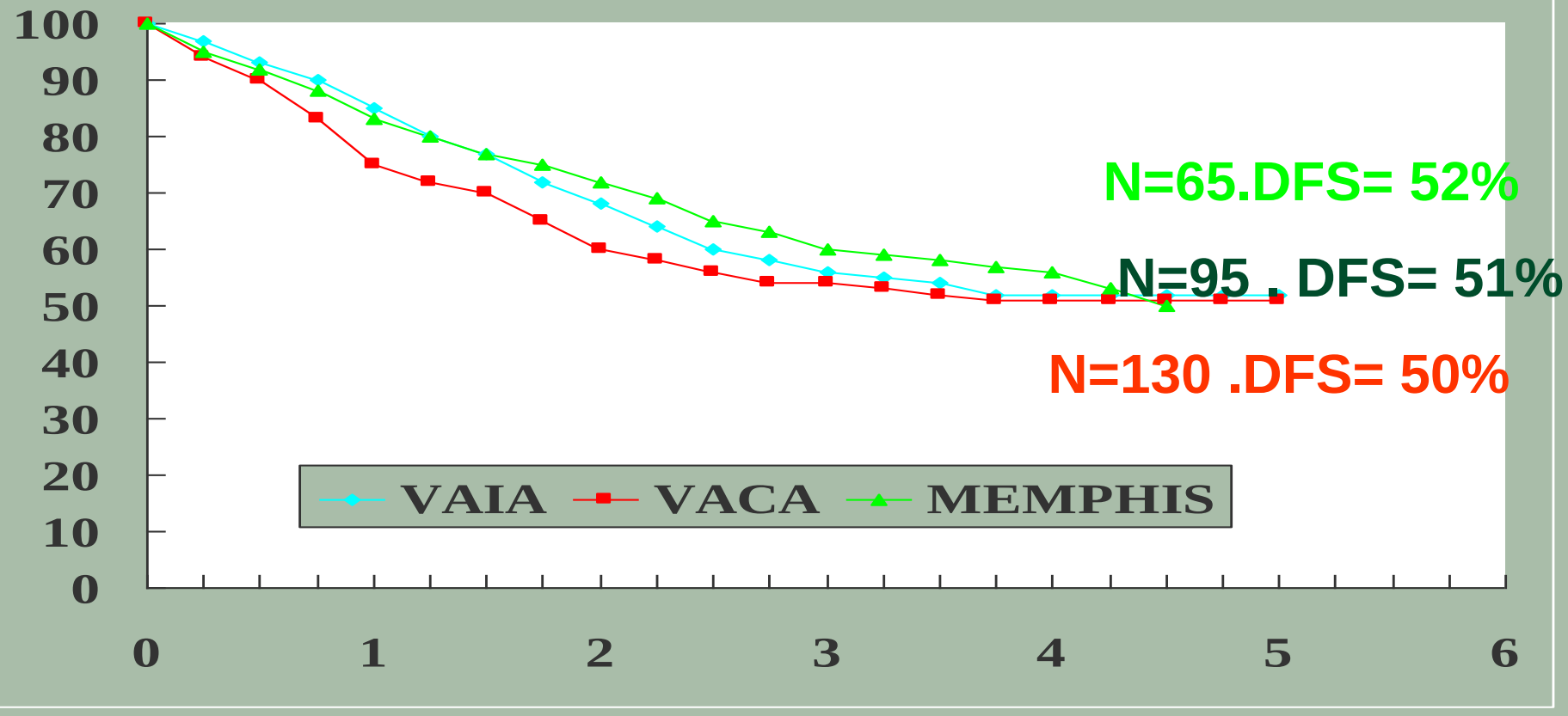
- **aucun apport scientifique notable n'a été réalisé par des essais thérapeutiques dans l 'ostéosarcome**
  - Cela est tellement évident que les essais sur l'ostéosarcome réalisés en France n'ont même plus été publiés dans des revues à comité de lecture depuis 1988 !

- **Cela est pourtant incompréhensible si on croît que le but réel d'un essai est d'accroître les connaissances.**

RESULTATS DES PROTOCOLES VACA (1982-1984) IVA-IVAd (1984-1987) ET MEMPHIS (88-92) DE LA S.F.O.P.

EWING *Protocoles français publiés :*

pas d 'amélioration entre 1984 et 1992



No benefit of ifosfamide in ewing's sarcoma :A non randomized study of the french society of pediatric oncology, Oberlin and coll. J.Clin. Oncol. 10 :1407-1412 ,1992

PROGNOSTIC FACTORS IN LOCALIZED EWING'S SARCOMA :A STUDY OF THE SFOP OBERLIN et coll. SIOP Meeting,SAN FRANCISCO 10/93 .

Les essais thérapeutiques constituent une base de données biaisée

Critique méthodologique des essais contrôlés

Critique méthodologique

- Pour obtenir un recrutement de malades homogènes les **critères d ’inclusion sont souvent restrictifs**

(on élimine les jeunes, les vieux, les malades…)

- l’essai porte donc sur une **population bien définie** souvent très minoritaire
- ses **conclusions ne sont valables que pour la population** incluse dans cet essai
- ***pourtant les conclusions sont ensuite abusivement généralisées et couramment appliquées sans modération à tous les malades atteints de la maladie***

Critique méthodologique ***« analyse secondaire »***

- Les conclusions d'un essai **ne sont valables que pour** les **questions pour lesquelles il a été initialement conçu**

- En cas de réponse négative aux questions posées

  - ***les promoteurs tentent souvent de répondre à d'autres questions en utilisant les données dont ils disposent***

Critique méthodologique : « plus n'est pas mieux »

- Pour obtenir un recrutement rapide les promoteurs des essais font appel à **un maximum de centres**
- **ce qui est gagné en nombre de malades inclus est perdu en homogénéité**

- **ce biais affecte** beaucoup **les traitements réellement appliqués**
- **qui varient insidieusement d'un centre à l'autre**

Critique méthodologique
« faible efficacité des traitements ! »

- Pour obtenir un large recrutement
- les promoteurs choisissent des traitements ***peu toxiques***
- ***réalisables aussi par des équipes peu entraînées***
-
- le traitement est souvent sous dosé
-
- **le protocole constitue le « plus petit dénominateur commun »** possible à réaliser dans tous les centres

Critique méthodologique
« falsification » de la tentative de reproduction d ’essais pilotes

- pour obtenir un résultat significatif en faveur du traitement testé, **le traitement du groupe témoin est souvent**
  - **(+/-)volontairement (?) sub-optimal**

- or **la dose et l’intensité de doses des drogues administrées**
- **constituent des facteurs reconnus comme essentiels** dans leur efficacité

critique méthodologique le problème de la chirurgie

- **la chirurgie représente souvent l'arme principale contre le cancer**
  - ***la qualité du chirurgien et le matériel dont il dispose*** constituent des facteurs reconnus comme essentiels dans l'efficacité du traitement (cf déclaration de l 'INCa..)
- ***pour obtenir un large recrutement les promoteurs choisissent d'ignorer les aléas et la variabilité du traitement chirurgical***

- **Les traitements adjuvants sont tirés au sort**
- **mais pas la chirurgie ni le chirurgien !**

Méthodologie

- Ainsi la méthodologie
- même rigoureuse et honnête induit de nombreux biais
- disqualifiant
- pour le moins l'hégémonie de la méthode

- Qu 'en est-il de l ' éthique ?

Critique éthique des essais randomisés

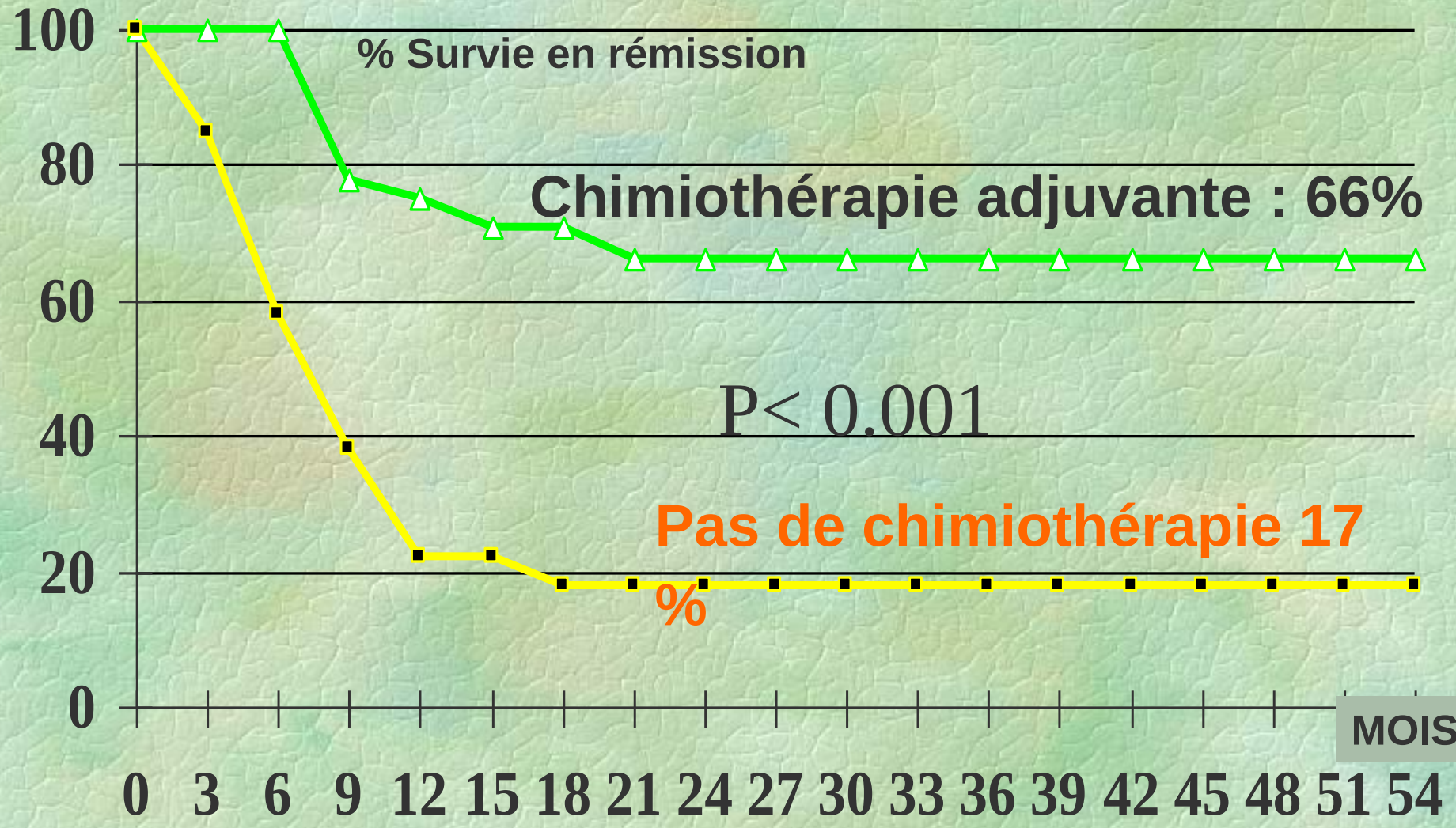
Critique éthique

- comme on teste (au moins) deux groupes dont l'un est supposé recevoir le traitement le plus actif
  - **la moitié (au moins) des malades ne bénéficie pas du meilleur traitement**
- ce groupe témoin existe dans les essais sur les cancers : dans l 'essai MIOS *(multiinstitutional osteosarcoma study)
  - **la moitié des malades tirés au sort n'a pas reçu de chimiothérapie adjuvante**
  - 20% en sont morts
  - 50% ont subi une thoracotomie évitable

Critique éthique

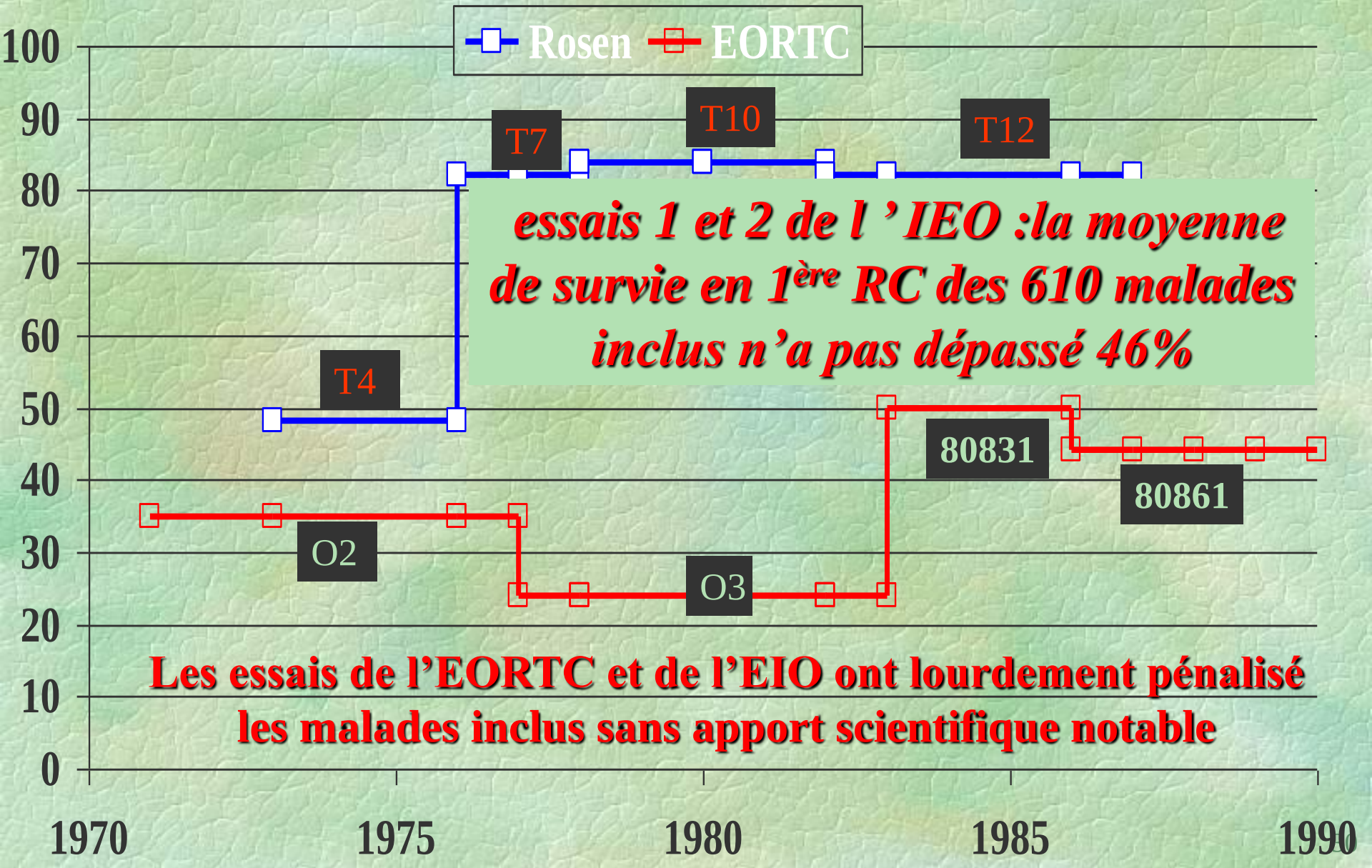
- ***Cette perte de chances est contraire à la déclaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale***

Ostéosarcome . L'essai MIOS a fait perdre des chances de guérison aux malades du bras témoin

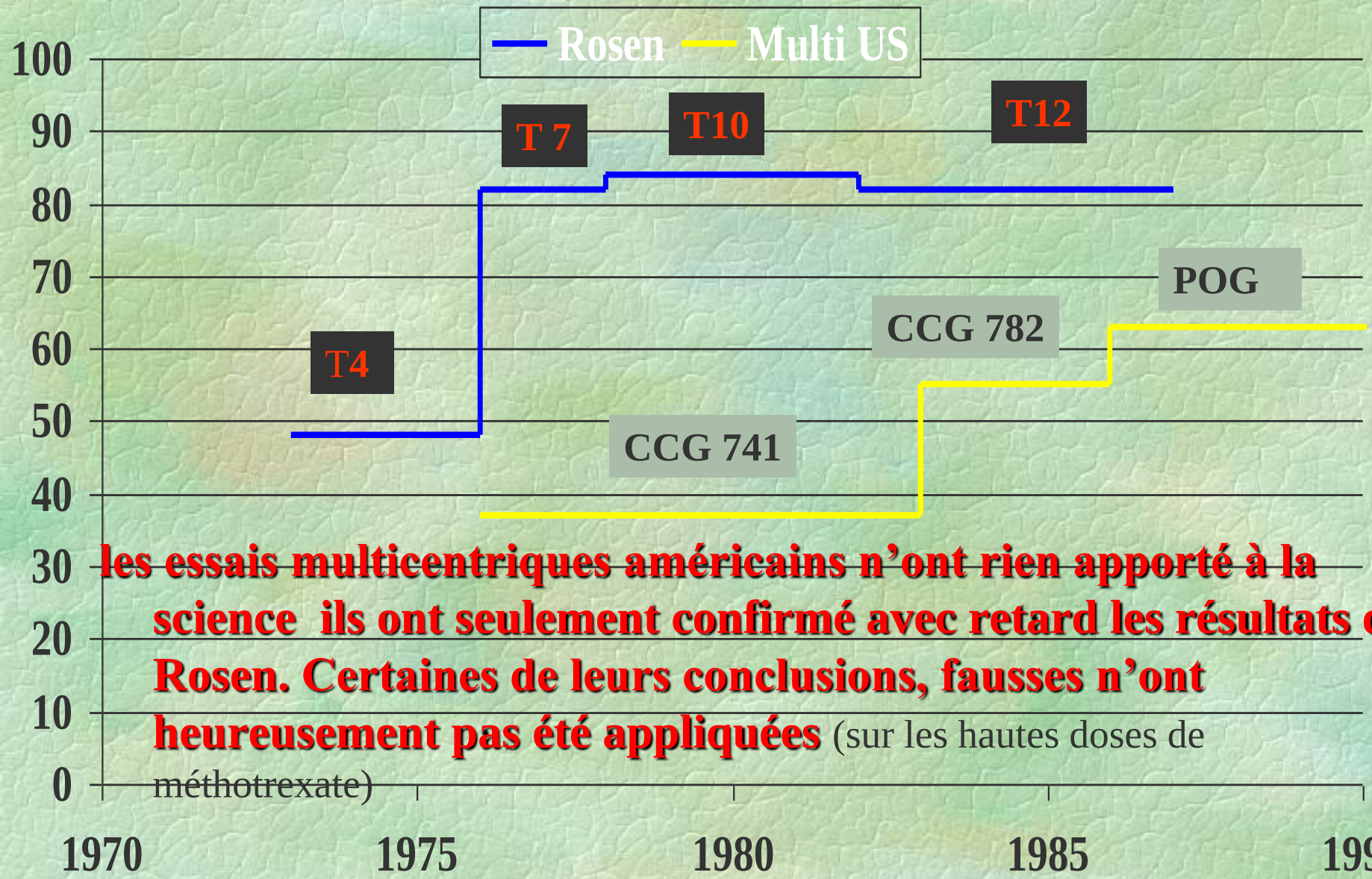


Link M.P. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse free survival New Eng J M 1986 ,314:1600-6

ostéosarcome : perte des chances des malades inclus dans les essais EORTC- EIO (versus Rosen)



ostéosarcome : perte des chances des malades inclus dans les essais multicentriques américains (versus Rosen)



les essais multicentriques américains n'ont rien apporté à la science ils ont seulement confirmé avec retard les résultats de Rosen. Certaines de leurs conclusions, fausses n'ont heureusement pas été appliquées (sur les hautes doses de méthotrexate)

ostéosarcome (G. Bacci)

« ***Globalement, les malades traités dans les centres spécialisés à fort recrutement ont bénéficié de 70 % de chirurgie conservatrice et de 59 % de survie en rémission à 5 ans contre, respectivement 34 % et 47 % pour les essais multicentriques.*** »

les pertes de chances de survie des malades inclus dans des essais

ont ainsi été *directement responsables de la mort de plusieurs centaines de malades*

POURTANT …

les règles éthiques existent

Le tribunal de Nuremberg **1947**

- En 1948 le tribunal allié, réuni à Nuremberg , a examiné les pratiques des médecins nazis.
- ***ont été considérés comme crime contre l'Humanité les essais thérapeutiques réalisés:***
- ***sans le consentement libre et éclairé des sujets***
- constituant une menace pour leur vie ou leur intégrité physique.
- ***même si l'essai avait pu être motivé par un besoin de santé publique***
- les médecins reconnus coupables
  - ont été exécutés

(Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947. Trad. française in F. Bayle, Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale, Neustadt, Commission scientifique des Crimes de guerre, 1950.)

Déclaration d'Helsinki* (Juin 1964)

- *Lors de toute étude,* ***la personne se prêtant à la recherche doit être informée*** *de manière* ***appropriée***
- *des* ***objectifs, méthodes,***
- ***financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur*** *à une ou des institutions,*
- ***bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels*** *de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle.*

*Adoptée par la 18e Assemblée générale,

De la World Medical Association

L'Association Médicale Mondiale dans la " Déclaration d'Helsinki " de 1964 à 2000

- **renforce les règles éthiques au cours des réunions internationales successives**
  - ***distinction entre essai clinique et non clinique***
    - plus grande attention portée aux personnes particulièrement vulnérables en matière d'information et de consentement
  - ***importance accrue donnée aux comités d'éthique***
  - ***primauté du devoir du médecin sur l'intérêt du chercheur et/ou de la société clairement affirmée***
  - ***" Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet "***

1988 une étape en France
Loi Huriet-Sérusclat

- *concerne toute forme d'expérimentation sur l'homme*
- ***progrès indéniable au moins symbolique***

- ***mais*** de nombreux ***amendements adoptés vident au moins en partie la loi de sa substance***

  - en introduisant **le concept d'essais sans bénéfice direct particulièrement dangereux**

Les essais thérapeutiques peuvent être dangereux pour les malades.

- ***“ un certain nombre d' essais thérapeutiques multicentriques publiés dans les plus grandes revues internationales à comité de lecture ont entraîné une surmortalité dans le groupe "nouveau traitement".***

* ***La protection des personnes qui se prêtent à la recherche médicale : de la Loi Huriet à la Directive Européenne Pr. François Lemaire***

rapport au sénat, France 2000

Les essais thérapeutiques respectent peu l'éthique

(consentement extorqué ?)

consentement libre et éclairé base éthique indispensable

- En France **un rapport de l'IGAS montre que le consentement des enfants soumis aux essais ne leur est jamais demandé**
- comme le prévoit la loi française
- ***« le consentement des parents n'est pratiquement jamais « libre , éclairé et exprès »***
- ***(IGAS 2003)***

Parfois on dissimule (+/-) au malade qu'il s'agit d'un essai thérapeutique

- les parents voient un document de 1 à 2 pages **présenté comme un formulaire administratif de consentement aux soins**
- ces « soins » leur sont souvent présentés comme ceux **résultant d'un consensus national** ou international
- ***« tout le monde fait la même chose, c'est le traitement standard »***
- ***ou maintenant « le traitement de référence international »***
- **Le protocole décrivant en détail les objectifs, les modalités et le déroulement de l'expérimentation humaine dont les enfants vont devenir l'objet leur est toujours caché même lorsqu'ils en font expressément la demande**

Le tirage au sort leur est caché dans 90% des cas

- on **dissimule le but réel de l'essai**
  - ***« accroître les connaissances »*** **en faisant croire qu'il s'agit de faire gagner des chances de guérison**
  - on minore le risque de complications en insistant sur la surveillance particulière
- on cache **les avantages financiers** (300 à 3000 $ par patient inclus)
- **et extra financiers** (avantages pour la carrière, pour sa réputation de scientifique) **que l'investigateur retire de l'inclusion des malades**

la protection des malades inclus dans un essai thérapeutique en France

- **contre les accidents toxiques est loin d'être correctement assurée**
- rapport IGAS 2003
  - ***" L'objectif de protection des enfants n'est pas suffisamment atteint du fait des carences du suivi des essais clinique chez l'enfant et de défaut de qualité….***
  - *La* ***traçabilité des essais n'est pas assurée*** *.*
  - ***La mission IGAS n'a donc pu se faire une idée du nombre d'effets indésirables survenue dans l'utilisation chez l'enfant de médicaments "***

La fuite en avant pour le monopole

D ’où toutes les dérives

le dogme

- **la méthode des essais thérapeutiques**, légitime dans certains cas

- ***devient le dogme appliqué dans tous les cas*** **et ne concluant presque jamais**

comme tout dogme ,il attire l'inquisition et l'hégémonie amenant aux "polémiques "actuelles

un tel serait "contre les essais " (le diable!)

l'autre pour, le bon sujet!

De la stigmatisation des équipes (les hérétiques) qui personnalisent les travaux

- ***effacer toutes les autres méthodes***
  - affirmer la suprématie des essais thérapeutiques sur toute autre méthode de recherche
  - ***traitant de non scientifique tout ce qui n'est pas randomisé (tiré au sort), tout ce qui n'est pas essai clinique***
  - ***d'hérétiques*** les malheureux médecins qui tentent de tirer des méthodes traditionnelles d'observation des informations susceptibles de servir aux futurs malades
  - et **subsidairement à de futurs essais thérapeutiques qui vérifieront leurs découvertes** !

1993

Je suis de ceux qui, pour chaque cas, recherchent l'optimisation individuelle, mais j 'ai dû pour cela renoncer dans bien des cas à publier des travaux parce qu 'ils ne sont pas dans l'orthodoxie méthodologique

Il y a dérive *et une certaine médecine dite de recherche peut avec les meilleures intentions du monde perdre de vue le service à rendre, ici et maintenant, à celui qui en toute confiance remet son sort entre les mains d 'un médecin.*

Il peut y avoir conflit entre la recherche d 'une certitude statistique et la recherche de l 'excellence pour chaque cas particulier.

Les causes des dérives

LA DERIVE MARCHANDE

- **La majorité des essais actuels sont initiés par les grands laboratoires pharmaceutiques** pour servir leurs intérêts commerciaux
- Les essais favorables sont rappelés à l'envi
- **les résultats gênants (inefficacité, toxicité) sont cachés**
- **Les analyses qui font la somme des essais contrôlés publiés ne représentent pas *« l'état actuel de la science »***
- **mais la somme des informations que les firmes veulent faire connaître**
- ***Cette constatation devrait rendre plus modeste les parangons de la « médecine fondée sur les preuves »***

Causes des dérives : la course au blockbuster

- ***molécule au chiffre d'affaires de plus de un milliard de dollars***
- **course au profit maximal**
- marché perdu quand la molécule tombe dans le domaine commun devient générique,
- **développement de produits voisins qui n'apportent rien ou presque leur permettant de remettre sur le marché une "nouvelle drogue " avec à nouveau un prix très élevé .**
- **d'autres essais thérapeutiques sont alors nécessaires** et ainsi de suite

la course au blockbuster

- Pour Marcia Angell , ancien rédacteur en chef (New Eng j of med)
- ***"l'industrie traite directement avec les médecins universitaires ou à travers des organismes intermédiaires pour avoir accès à des cohortes de milliers de malades pour des essais dont l'objectif n'est nullement le progrès de la médecine en général ,comme on le fait croire aux malades volontaires,mais de s'ouvrir un nouveau marché ou de conserver un ancien."***

Dérive marchande des essais contrôlés propriété intellectuelle = opacité sans contrôle

- En France, dans plus de 75% des cas c'est une entreprise qui est le promoteur de l'essai et en est propriétaire.
- **le promoteur est libre d'initier, de poursuivre, d'interrompre, d'analyser les résultats ,et de les publier ou non**
  - ***Cette clause de propriété exclusive sans contrôle est la source de biais externes innombrables*.**
- Lorsque les conclusions risquent d'être négatives
  - l'essai est interrompu
  - lorsqu'il dessert le produit l'essai est caché.
- **Cette non publication est très préjudiciable à la collectivité ainsi que le montrent des affaires récentes comme celle du VIOXX**

- **Lorsque qu'un investigateur** se rend compte d'une toxicité et qu'il **veut** en **informer la collectivité**
- on lui oppose la ***« clause de confidentialité »***
  - s'il insiste on le **poursuit en justice (Nancy Olivieri vs Apotex)**
- Lorsqu'un médecin extérieur constate **la toxicité d'un blockbuster**
- il éprouve des **difficultés à le faire savoir (institutions, sociétés savantes, revues largement financièrement dépendantes)**

Dérive marchande des essais contrôlés propriété intellectuelle = opacité sans contrôle

- **Lorsqu'un essai ne prouve pas l'efficacité escompté**
- **on le dissimule et on peut refaire un nouvel essai**
  - en testant 20 fois un produit totalement inefficace il y a statistiquement un essai qui « démontrera » l'efficacité.
- ***on peut aussi truquer les données en excluant les complications (essai Vioxx)***
- ***ou inventer des malades testés qui répondent bien au traitement que l'on veut promouvoir (essais sur le cancers du sein)***

L’INSUFFISANCE des CONTROLES

L'insuffisance des comités de protection

- de la personne humaine est patente

- **le financement des comités dépend en grande partie du nombre de protocoles qui leur sont soumis**.
- ***ce sont les promoteurs qui choisissent le comité***
  - ils n'ont aucune raison de choisir un comité « pointilleux ».
- ***l'indépendance*** des comités vis à vis du promoteur constitue leur qualité essentielle,exigée par la loi
- ***pourtant le rapport IGAS 2003 rapporte plusieurs cas de violation flagrante de ce principe***

L'insuffisance du contrôle ministériel

- **Les demandes des parents d'obtenir des informations sur les résultats d'un essai** auquel avait participé leur enfant n'obtiennent pas de réponse à leurs demandes légitimes (prévue pourtant par la loi de 2002)..

- En France les commissions ministérielles chargées d'examiner les dossiers d'autorisation de mise sur le marché sont constitués ***d'experts dépendants des laboratoires pour la grande majorité***

L'insuffisance des organismes de contrôle

- **L'agence française de sécurité sanitaire ne surveille pas vraiment les essais**
- **rapport récent de l'IGAS (rapport N° 2003 126 d'octobre 2003) conclue**
- ***« …L'objectif de protection des enfants n'est pas suffisamment atteint du fait des carences du suivi des ECE et de défaut de qualité…***

- ***La traçabilité des essais n'est pas assurée »***

L'inefficacité de l'institution judiciaire.

- ***la recherche médicale représente un tabou***
- le pouvoir judiciaire ***évite de juger*** les médecins chercheurs
- **même lorsque la question posée n'a rien de médical**
  - droit du malade à une information complète, à ne pas servir de cobaye sans le vouloir
- ***parfois même la justice est instrumentalisée*** pour forcer les enfants à subir un essai thérapeutique présenté comme un soin vital et urgent

la réalité: « la médecine fondée sur les preuves » *une imposture*

- **les progrès médicaux proviennent rarement des essais**
- **les conclusions des essais honnêtes ne sont pas plus sûres que celles des études traditionnelles**
- **beaucoup des grands essais sont faussés par les intérêts financiers des firmes qui s'en servent pour forger « *l'état actuel des connaissances* » par les congrès, les revues, les journalistes qu'ils soutiennent**
- ***les dérives suscitées par des intérêts financiers considérables aboutissent à une escroquerie pseudo scientifique qui se veut hégémonique :***
  - **la « médecine des preuves »**