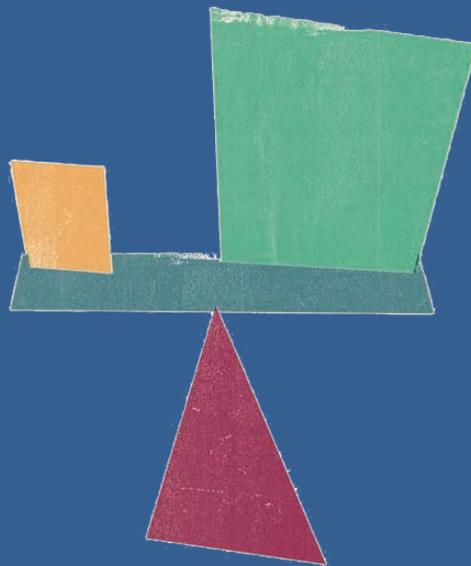


Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers et Paul Glasziou

# Comment tester les traitements ?

Une meilleure recherche pour  
de meilleurs soins de santé



Traduit de l'anglais par le Centre Cochrane Français



**CENTRE COCHRANE  
FRANÇAIS**

**Nous dédions cet ouvrage à William Silverman (1917–2004), qui nous a constamment encouragés à mettre en doute l'autorité.**

Tester les traitements

Une meilleure recherche pour de meilleurs soins de santé

Première publication en 2006 par The British Library

Première publication de la deuxième édition en 2011 par Pinter & Martin Ltd

Traduction par le Centre Cochrane Français en 2013

Copyright © 2011 Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers et Paul Glasziou

Avant-propos © 2011 Ben Goldacre

Avant-propos de la première édition © 2006 Nick Ross

Les auteurs ont affirmé leur droit moral à être reconnus comme les auteurs du présent ouvrage conformément au Copyright, Designs and Patents Act de 1988

Tous droits réservés

Catalogage British Library avant Publication

Cet ouvrage figure dans les catalogues de la British Library

Tester les traitements en version interactive : [fr.testingtreatments.org](http://fr.testingtreatments.org)

## Table des matières

---

À propos des auteurs.....	5
Remerciements .....	6
Avant-propos de Ben Goldacre .....	7
Avant-propos de la première édition .....	10
Préface.....	12
Introduction.....	14
1. Nouveaux signifie-t-il meilleurs ? .....	18
2. Des effets escomptés qui ne se manifestent pas .....	26
3. Plus on traite, plus c'est efficace ? Pas sûr .....	32
4. Plus le diagnostic est précoce, plus c'est efficace ? Pas sûr .....	39
5. Gérer l'incertitude concernant les effets des traitements.....	52
6. Essais contrôlés de traitements.....	62
7. Prise en compte de l'effet du hasard .....	77
8. Évaluation de toutes les preuves pertinentes et fiables .....	82
9. Réglementation des essais des traitements : aide ou obstacle ?.....	91
10. La recherche : bonne, mauvaise et inutile .....	98
11. Mener les bonnes recherches est l'affaire de tous.....	109
12. Comment améliorer les soins de santé ? .....	118
13. Des recherches fondées : un programme pour un meilleur avenir .....	130
References.....	137
Ressources supplémentaires.....	150
Liste des vignettes .....	154
Liste des éléments essentiels .....	160
Index.....	163

## À propos des auteurs

---

**Imogen Evans** a pratiqué et enseigné la médecine au Canada et au Royaume-Uni avant de se tourner vers le journalisme médical pour la revue *The Lancet*. De 1996 à 2005, elle a travaillé pour le Medical Research Council, dans le domaine de l'éthique de la recherche les derniers temps, et a représenté le gouvernement britannique au Comité de Bioéthique du Conseil de l'Europe.

**Hazel Thornton**, après avoir passé une mammographie de contrôle, a été invitée à participer à un essai clinique, mais des informations non conformes concernant son cas ont conduit à son rejet. Cela l'a toutefois encouragée à promouvoir l'implication du public dans la recherche dans le but de parvenir à des résultats intéressants pour les patients. Elle a beaucoup écrit et s'est beaucoup exprimée sur ce sujet.

**Iain Chalmers** a exercé la médecine au Royaume-Uni et en Palestine avant de devenir chercheur pour les services de santé et de diriger la National Perinatal Epidemiology Unit, puis le UK Cochrane Centre. Depuis 2003, il coordonne la James Lind Initiative, encourageant des essais mieux contrôlés dans le but d'offrir de meilleurs soins de santé, notamment par une plus grande implication du public.

**Paul Glasziou** est à la fois un chercheur en médecine et un médecin généraliste à temps partiel. Après avoir observé l'écart entre ces deux pratiques, il a concentré son travail sur la détermination et l'élimination des obstacles à l'utilisation des recherches de grande qualité dans la pratique clinique quotidienne. Il a été rédacteur en chef de la revue du BMJ, *Journal of Evidence-Based Medicine*, et directeur du Centre for Evidence-Based Medicine à Oxford de 2003 à 2010. Il est l'auteur de plusieurs autres ouvrages traitant de la pratique fondée sur les preuves. Il bénéficie actuellement d'un financement par le National Health and Medical Research Council d'Australie et a démarré un programme de recherche à la Bond University en juillet 2010.

## Remerciements

---

Nous remercions les personnes suivantes pour leurs commentaires précieux et l'aide qu'elles nous ont apportée dans l'élaboration de la deuxième édition de *Tester les traitements* :

Claire Allen, Doug Altman, Patricia Atkinson, Alexandra Barratt, Paul Barrow, Ben Bauer, Michael Baum, Sarah Boseley, Joan Box, Anne Brice, Rebecca Brice, Amanda Burls, Hamish Chalmers, Jan Chalmers, Yao-long Chen, Olivia Clarke, Catrin Comeau, Rhiannon Comeau, Katherine Cowan, John Critchlow, Sally Crowe, Philipp Dahm, Chris Del Mar, Jenny Doust, Mary Dixon-Woods, Ben Djulbegovic, Iain Donaldson, George Ebers, Diana Elbourne, Murray Enkin, Chrissy Erueti, Curt Furberg, Mark Fenton, Lester Firkins, Peter Gøtzsche, Muir Gray, Sally Green, Susan Green, Ben Goldacre, Metin Gülmezoğlu, Andrew Herxheimer, Jini Hetherington, Julian Higgins, Jenny Hirst, Jeremy Howick, Les Irwig, Ray Jobling, Bethan Jones, Karsten Juhl Jørgensen, Bridget Kenner, Debbie Kennett, Gill Lever, Alessandro Liberati, Howard Mann, Tom Marshall, Robert Matthews, Margaret McCartney, Dominic McDonald, Scott Metcalfe, Iain Milne, Martin McKee, Sarah Moore, Daniel Nicolae, Andy Oxman, Kay Pattison, Angela Raffle, June Raine, Jake Ranson, James Read, Kiley Richmond, Ian Roberts, Nick Ross, Peter Rothwell, Karen Sandler, Emily Savage-Smith, Marion Savage-Smith, John Scadding, Lisa Schwartz, Haleema Shakur, Ruth Silverman, Ann Southwell, Pete Spain, Mark Starr, Melissa Sweet, Tilli Tansey, Tom Treasure, Ulrich Tröhler, Liz Trotman, Liz Wager, Renee Watson, James Watt, Hywel Williams, Norman Williams, Steven Woloshin, Eleanor Woods, et Ke-hu Yang.

Iain Chalmers et Paul Glasziou adressent toute leur reconnaissance au National Institute for Health Research (Royaume-Uni) pour son soutien. Paul Glasziou remercie également le National Health and Medical Research Council (Australie).

Nous remercions aussi tout particulièrement notre éditeur, Martin Wagner, de chez Pinter & Martin, pour sa patience, ses encouragements enthousiastes et son sang-froid permanents.

## Avant-propos de Ben Goldacre

---

En médecine, ce n'est pas l'autorité qui devrait être importante, car face à une affirmation, la question essentielle que chacun peut poser est la suivante : « comment le savez-vous ? » C'est à cette interrogation que le présent ouvrage s'apprête à répondre.

La manière dont les personnes travaillant dans le domaine de la médecine se comportent avec les patients a grandement évolué. Par le passé, les formations en communication, telles qu'elles se présentaient, consistaient à apprendre comment ne pas dire aux patients qu'ils allaient mourir d'un cancer. Comme il est indiqué dans nos supports de cours, aujourd'hui, nous enseignons aux étudiants à « travailler en collaboration avec le patient dans le but d'obtenir un résultat de santé optimal. » S'ils le souhaitent et lorsque la médecine le permet, les patients sont aujourd'hui impliqués dans la discussion et peuvent choisir leurs propres traitements.

Pour cela, il est essentiel que chacun comprenne comment nous pouvons savoir qu'un traitement fonctionne, comment nous pouvons savoir qu'il présente des inconvénients et comment nous évaluons les bénéfices par rapport aux préjudices pour déterminer le risque. Malheureusement, comme n'importe qui, les médecins peuvent ne pas maîtriser tous ces savoirs. Plus gênant encore, il existe de nombreux éléments qui peuvent nous induire en erreur.

Au tout début de cette liste, nous-mêmes pouvons prendre une mauvaise orientation. La plupart des maladies ont une origine naturelle, s'améliorent et s'aggravent par cycles ou de manière aléatoire. De ce fait, toutes vos actions, si elles interviennent lorsque les symptômes sont à leur maximum, peuvent laisser penser qu'un traitement est efficace, parce que vous alliez de toute façon aller mieux.

De même, l'effet placebo peut tous nous mener sur de fausses pistes : l'état de certaines personnes peut réellement s'améliorer si elles prennent un médicament fictif sans principes actifs et qu'elles sont convaincues que leur traitement est efficace. Selon Robert M. Pirsig dans *Zen and the Art of Motorcycle Maintenance* : « le véritable objet de la méthode scientifique est de s'assurer que la nature ne vous a pas induit à penser que vous saviez quelque chose, alors que ça n'était pas le cas. »

Cependant, certaines personnes n'hésitent pas à brandir des études scientifiques. Si cet ouvrage a pour but de faire passer un message essentiel, c'est le concept d'« essai contrôlé, » une expression que j'ai empruntée et utilisée moi-même sans retenue. Tous les essais ne sont pas conçus de la même manière et des travaux de recherche scientifique peuvent être biaisés d'un grand nombre de façons différentes, laissant croire à tort à quelqu'un, quelque part, qu'il ou elle détient la « bonne » réponse.

Parfois, les preuves peuvent être déformées par l'inattention ou par les intentions les plus pures (pour autant que les intentions entrent en jeu). Les médecins, les patients, les professeurs, les infirmières, les ergothérapeutes et les directeurs peuvent tous finir par se convaincre qu'un traitement dans lequel ils ont investi beaucoup d'énergie personnel est la solution idéale. Parfois, les preuves peuvent être déformées pour d'autres raisons. Ce serait une erreur de tomber dans de superficielles théories du complot concernant l'industrie pharmaceutique, car cette dernière a apporté d'immenses progrès qui ont sauvé des vies. Cependant, de grosses sommes d'argent sont en jeu dans certaines recherches et, pour des raisons que vous découvrirez dans cet ouvrage, 90 % des essais sont réalisés par l'industrie. Cela peut représenter un problème lorsque des études financées par l'industrie ont quatre fois plus de chances de donner un résultat positif pour le médicament du commanditaire que des essais ayant des financements indépendants. La création d'un nouveau médicament peut coûter jusqu'à \$800m, dont la plus grande part est dépensée avant que le médicament soit mis sur le marché, et si ce médicament se révèle inefficace, les sommes dépensées sont perdues. Lorsque les enjeux sont très élevés, la solution idéale de l'essai contrôlé peut parfois échouer.<sup>1</sup>

De même, la manière dont les preuves sont communiquées peut être déformée et être trompeuse. Cela peut parfois être dû à la présentation des faits et des chiffres, au fait de ne raconter qu'une partie des faits, au passage sous silence des défauts et au « choix » de preuves scientifiques qui montrent un traitement sous un angle spécifique.

Toutefois, dans la culture populaire, des processus plus intéressants peuvent être en jeu. Nous avons un désir compréhensible de remèdes miracles, malgré le fait que la recherche progresse souvent par des améliorations modestes, une réduction du risque et des prises de position. Dans les médias, bien trop souvent, cet aspect est mis de côté par l'utilisation d'un ensemble de mots, tels que « remède », « miracle », « espoir », « avancée » et « victime. »<sup>2</sup>

A l'heure où tant de gens ont envie de prendre le contrôle de leur propre vie et de s'impliquer dans les décisions concernant leur santé, il est triste de voir autant d'informations déformées, car cela ne peut que déresponsabiliser. Parfois, ces déformations concernent un médicament particulier : la présentation dans les médias britanniques de l'herceptine comme un médicament miracle contre le cancer du sein est peut-être l'exemple récent le plus marquant.<sup>3</sup>

Quelquefois, cependant, en faisant la promotion de leurs propres traitements et en mettant en cause les preuves qui s'opposent à ces traitements, les personnes zélées et leurs amis des médias peuvent faire encore plus de dommages en ébranlant la compréhension même du public de la manière dont nous déterminons qu'un traitement est bon pour nous ou mauvais pour nous.

Les pilules sucrées de l'homéopathie ne sont pas plus efficaces que des pilules sucrées fictives lors de comparaisons par la plupart des essais contrôlés. Cependant, lorsqu'ils sont confrontés à ces preuves, les homéopathes mettent en cause la notion même de réalisation d'un essai et avancent qu'il existe une raison complexe qui, contrairement à tous les autres médicaments, ne permet pas de tester leurs pilules. Les personnages politiques, lorsqu'ils sont placés face à des preuves indiquant que leur programme d'enseignement privilégié pour lutter contre les grossesses des adolescentes a échoué, peuvent tomber dans le même type de plaidoyer particulier. En fait, comme cet ouvrage le montrera, toute affirmation indiquant qu'une intervention a un effet peut être soumise à un essai contrôlé transparent.<sup>4</sup>

Ces distorsions peuvent être encore plus profondes et perturber encore davantage la compréhension du public. Une « revue systématique » récente de tous les essais les plus contrôlés et les moins biaisés n'a établi aucune preuve confirmant que la prise de pilules de vitamines antioxydantes pouvait prolonger la vie (en fait, elles pourraient même la raccourcir). Avec ce type de résumé, ainsi que cela est magnifiquement expliqué dans le présent ouvrage, on suit des règles claires qui indiquent où chercher des preuves, quelles preuves peuvent être incluses et comment leur qualité doit être évaluée. Cependant, lorsque des revues systématiques donnent un résultat qui va à l'encontre des revendications des sociétés produisant des pilules de compléments antioxydants, les journaux et les magazines foisonnent de fausses critiques qui prétendent que les études particulières utilisées dans la revue systématique ont été « choisies » de façon sélective pour des raisons d'allégeance politique ou de corruption évidente, que les preuves favorables ont été délibérément ignorées, etc.<sup>5</sup>

Cela est regrettable. La notion de revue systématique, à savoir l'analyse de la totalité des preuves, est simplement l'une des plus importantes innovations des 30 dernières années en médecine. En défendant leur petit commerce, en coupant l'accès du public à ces idées, les journalistes et les sociétés fabriquant ces pilules peuvent nous rendre à tous un très mauvais service.

Et voilà le problème. Il existe de nombreuses raisons de lire ce livre. Au minimum, il vous aidera à prendre vos propres décisions concernant votre santé d'une manière bien plus éclairée. Si vous travaillez dans le domaine de la médecine, les chapitres qui suivent dépasseront probablement de loin

tout ce que vous avez pu apprendre en médecine fondée sur les preuves. A l'échelle de la population, si un plus grand nombre de personnes comprenaient comment établir des comparaisons objectives et déterminer si une intervention est plus efficace qu'une autre, le public pourrait se mobiliser activement pour être plus impliqué dans la réduction des incertitudes concernant les traitements important pour lui.

Il existe enfin une dernière raison qui justifie de lire ce livre, d'apprendre les ficelles de notre métier, et cette raison n'a rien à voir avec l'aspect pratique : son contenu est tout simplement intéressant, bien écrit et bien pensé. De plus, les explications sont meilleures que toutes celles que j'ai pu voir par ailleurs, ce qui tient à l'expérience, aux connaissances et à l'empathie des auteurs.

Tester les traitements apporte une vision humaine sur des questions du monde réel. La médecine s'intéresse aux souffrances humaines et à la mort, mais aussi aux faiblesses humaines des décideurs et des chercheurs, et c'est ce qui est présenté ici, à travers des histoires personnelles et les doutes des chercheurs, leurs motivations, leurs préoccupations et leurs changements d'avis. Il est rare que cet aspect de la science soit dévoilé au public et les auteurs passent librement d'articles universitaires sérieux aux côtés plus cachés de la littérature médicale, découvrant des trésors cachés dans les fils de discussion sous les articles, les commentaires, les autobiographies et les simples apartés.

Cet ouvrage devrait être présent dans toutes les écoles et toutes les salles d'attente. En attendant, il est dans vos mains. Bonne lecture.

**Ben Goldacre**  
**Août 2011**

## Avant-propos de la première édition

---

Ce livre est bon pour votre santé. Il dévoile les mystères concernant la manière dont les décisions de vie et de mort sont prises. Il montre la façon dont ces jugements sont souvent gravement altérés et il met au défi les médecins du monde entier de s'amender.

Cependant, il n'a recours à aucune peur inutile et exprime une admiration enthousiaste suscitée par la plupart des résultats obtenus par la médecine moderne. Les ambitions de cet ouvrage sont toujours d'améliorer la pratique médicale et non de la dénigrer.

Ma première compréhension du manque de précision ancré dans la médecine est intervenue dans les années 1980 alors que j'étais invité en tant que non-professionnel d'un groupe de consensus constitué pour évaluer la meilleure pratique dans le traitement du cancer du sein. J'ai été choqué (et vous le serez peut-être également quand vous en apprendrez davantage sur cette question dans le Chapitre 2 [désormais Chapitre 3]). Nous avons utilisé les éléments fournis par d'importants chercheurs et cliniciens et avons découvert que certains des plus éminents consultants travaillaient à l'intuition ou carrément en fonction du préjudice et que les chances qu'avait une femme de survivre ou d'être mutilée par la chirurgie dépendaient en grande partie de la personne qui la traitait et des préjudices en question. Un chirurgien privilégiait une mutilation héroïque, un autre préférait une simple ablation de tumeur, un troisième optait pour une radiothérapie agressive, etc. On aurait pu croire qu'ils étaient passés à côté de l'âge de l'évaluation scientifique.

C'est en effet le cas et bon nombre de médecins ne se sentent toujours pas concernés. Bien que les choses se soient améliorées, beaucoup de praticiens doués, sincères et accomplis ignorent étonnamment ce qui constitue de bonnes preuves scientifiques. Ils fonctionnent ainsi en raison de ce qu'ils ont appris en faculté de médecine, parce que les autres médecins font de même ou encore parce que, d'après leur expérience, cela fonctionne. Cependant, l'expérience personnelle, bien que séduisante, est souvent terriblement trompeuse, comme le démontre cet ouvrage avec une éclatante clarté.

Certains médecins prétendent qu'il est naïf d'appliquer la rigueur scientifique au traitement des patients et affirment que la médecine est à la fois une science et un art. Toutefois, aussi noble que cela paraisse, il y a une contradiction dans les termes. Bien sûr, les connaissances médicales sont finies, alors qu'avec n'importe quel individu, les complexités sont pratiquement infinies, il existe donc toujours une part d'incertitude. Dans la pratique, une bonne médecine nécessite systématiquement d'établir de bonnes hypothèses, mais trop souvent par le passé, de nombreux professionnels de la santé ont gommé la distinction entre les suppositions et les bonnes preuves. Parfois, ils vont même jusqu'à parler de certitude là où il existe un doute véritablement considérable. Ils mettent de côté des preuves fiables, car ils ne sont pas certains de savoir les évaluer.

Cet ouvrage explique la différence entre l'expérience personnelle et les manières plus complexes, mais plus efficaces de distinguer ce qui fonctionne de ce qui ne fonctionne pas et ce qui est sûr de ce qui ne l'est pas. Dans la mesure du possible, il évite les termes techniques et privilégie les expressions en français courant, telles que « essais contrôlés ». Le lecteur est averti que la science, comme tout ce qui est propre à l'homme, comporte des risques d'erreur et de biais (en raison d'erreurs, par vanité ou, ce qui est particulièrement pernicieux en médecine, du fait des exigences du commerce), mais cet ouvrage nous rappelle cependant que c'est l'approche méticuleuse de la science qui a conduit à presque tous les progrès les plus remarquables de la connaissance humaine. Les médecins (et les représentants des médias, tels que moi) devraient cesser de dénigrer la recherche clinique en parlant d'« essais sur des cobayes humaines » ; il existe au contraire un impératif moral pour tous les

praticiens de promouvoir les essais contrôlés auprès de leurs patients et pour les patients de participer.

Il s'agit d'un livre important pour toute personne qui s'intéresse à sa propre santé ou à celle de sa famille, ou à la politique de santé. Les patients sont souvent considérés comme les receveurs des soins de santé plutôt que comme des participants. La tâche à accomplir incombe tout autant à nous autres profanes au nom desquels la médecine est pratiquée et qui payons les praticiens, qu'aux médecins et aux chercheurs. Si nous nous contentons d'être des consommateurs passifs de médecine, nous n'améliorerons jamais les soins. Si nous préférons des réponses simplistes, nous obtiendrons de la pseudo-science. Si nous n'encourageons pas les essais rigoureux des traitements, nous obtiendrons, parallèlement aux soins qui fonctionnent, des traitements inutiles et parfois dangereux.

Cet ouvrage contient un manifeste qui vise à améliorer les choses et au centre duquel se trouvent les patients. C'est aussi un livre important pour les médecins, les étudiants en médecine et les chercheurs, qui pourraient tous bénéficier de son enseignement. Idéalement, sa lecture devrait être obligatoire pour tous les journalistes et il devrait être mis à la disposition de chaque patient, car si les médecins ne sont pas à même d'évaluer les preuves scientifiques, en général, nous autres, dont la mortalité est en jeu, sommes pires.

Je vous fais une promesse : si vous ignorez tout des essais des traitements, une fois que vous aurez lu cet ouvrage, vous n'écoutez plus les conseils de votre médecin tout à fait de la même manière.

**Nick Ross**  
**Présentateur et journaliste TV et radio**  
**16 novembre 2005**

## Préface

---

La première édition de *Tester les traitements*, publiée en 2006, avait été inspirée par une question : « Comment pouvez-vous vous assurer que la recherche sur les traitements médicaux réponde au mieux aux besoins des patients ? » D'après notre expérience collective, c'est-à-dire à ce stade celle d'Imogen Evans, un médecin et ancien chercheur et journaliste, d'Hazel Thornton, un patient et défenseur profane indépendant de la qualité dans la recherche et les soins de santé, et d'Iain Chalmers, un chercheur des services de santé, la recherche ne répondait bien souvent pas à cette question essentielle. De plus, nous étions tout à fait conscients que de nombreux traitements médicaux, tant nouveaux qu'anciens, n'étaient pas fondés sur des preuves solides. Nous avons donc entrepris d'écrire un livre afin d'encourager une évaluation plus critique de la part du public quant aux effets des traitements en invitant au dialogue patient-professionnel.

Nous avons été contents de voir le niveau d'intérêt porté à *Tester les traitements*, tant dans l'édition originale British Library que dans la version que nous avons mis en libre accès en ligne sur [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org), et de constater qu'il attirait aussi bien les lecteurs profanes que les professionnels. La première édition de *Tester les traitements* a été utilisée comme outil pédagogique dans de nombreux pays et plusieurs traductions intégrales peuvent être téléchargées gratuitement sur le site [www.testingtreatments.org](http://www.testingtreatments.org).

D'emblée, nous avons envisagé *Tester les traitements* comme un travail en cours, il y aura presque toujours des incertitudes concernant les effets des traitements, qu'ils soient nouveaux ou anciens, et tous les traitements doivent en permanence être testés correctement. Pour cela, il est indispensable de voir et revoir les preuves, d'examiner les preuves existantes de façon critique et systématique avant de se lancer dans de nouvelles recherches, et, de la même façon, il est indispensable d'interpréter les nouveaux résultats à la lumière des revues systématiques mises à jour.

En commençant la deuxième édition de *Tester les traitements*, nous sommes passés de trois à quatre avec Paul Glasziou, un généraliste et chercheur qui s'emploie à prendre en compte les preuves issues de recherches rigoureuses dans la pratique clinique quotidienne. Nous avons un nouvel éditeur, Pinter & Martin, qui a réimprimé la première édition de 2010, et le nouveau texte est disponible gratuitement en ligne, comme précédemment, sur le site [www.testingtreatments.org](http://www.testingtreatments.org).

Si notre principe de départ reste le même, le texte d'origine a été largement revu et mis à jour. Par exemple, nous avons développé la partie concernant les bénéfices et les risques du dépistage dans un chapitre distinct (Chapitre 4) intitulé *Plus le diagnostic est précoce, plus c'est efficace ? Pas sûr*. Par ailleurs, dans *Réglementation des essais des traitements : aide ou obstacle ?* (Chapitre 9), nous expliquons que la recherche peut parfois être trop contrôlée, au détriment des patients. Dans l'avant-dernier chapitre (Chapitre 12), nous posons la question suivante : « Comment améliorer les soins de santé ? », et montrons comment les sources de données peuvent être rassemblées pour faire une véritable différence, pour notre bénéfice à tous. Nous terminons par un projet pour un meilleur avenir, ainsi qu'un plan d'action (Chapitre 13).

Nous espérons que notre ouvrage ouvrira la voie d'une meilleure compréhension de la manière dont les traitements peuvent et devraient être testés et du rôle que chacun peut jouer pour que cela se produise. Il ne s'agit pas ici d'un « guide pour de meilleurs traitements » concernant des thérapies spécifiques. Nous mettons plutôt en lumière des questions qui sont essentielles pour garantir que les recherches soient fondées sur de bonnes bases, qu'elles soient bien menées correctement, qu'elles

permettent de distinguer les traitements utiles des traitements nocifs et qu'elles soient conçues pour répondre à des questions importantes pour les patients, le public et les professionnels de la santé.

**Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers, Paul Glasziou**  
**Août 2011**

## Introduction

---

*« Il n'y a aucune manière de savoir quand nos observations concernant des événements complexes sont exhaustives. Nos connaissances sont finies, souligne Karl Popper, mais notre ignorance est infinie. En médecine, nous ne pouvons jamais être certains des conséquences de nos interventions, nous ne pouvons que réduire l'étendue de l'incertitude. Cette assertion n'est pas aussi pessimiste qu'elle le semble : les affirmations qui résistent aux mises en cause énergiques répétées se révèlent souvent assez fiables. Ces « vérités qui fonctionnent » sont les structures raisonnablement solides qui soutiennent nos actions quotidiennes au chevet des patients. »*

---

William A. Silverman. *Where's the evidence?*  
Oxford: Oxford University Press, 1998, p165

La médecine moderne a connu d'immenses succès. Il est difficile d'imaginer ce qu'aurait été la vie sans les antibiotiques. L'élaboration d'autres médicaments efficaces a révolutionné le traitement des crises cardiaques et de l'hypertension artérielle, et a transformé la vie d'un grand nombre de personnes atteintes de schizophrénie. La vaccination des enfants a relégué la polio et la diphtérie au rang des lointains souvenirs dans la plupart des pays et les prothèses articulaires ont permis à un nombre considérable de personnes d'être moins gênées par la douleur et le handicap. Les techniques d'imagerie modernes, telles que l'échographie, la tomодensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont permis de garantir que les patients reçoivent un diagnostic précis et le traitement adéquat. Le diagnostic de nombreux types de cancer correspondait avant à une condamnation à mort, alors qu'aujourd'hui, les patients vivent fréquemment avec leur cancer au lieu d'en mourir. Enfin, le VIH/SIDA qui conduisait rapidement au décès est globalement devenu une maladie chronique (de longue durée).

Bien entendu, beaucoup d'améliorations dans le domaine de la santé sont survenues en raison de progrès sociaux et d'avancées en matière de santé publique, tels que l'eau courante propre, les installations sanitaires et l'amélioration des logements. Cependant, il serait difficile, même pour les sceptiques, d'ignorer l'effet remarquable des soins médicaux modernes. Au cours des cinquante dernières années, plus ou moins, l'amélioration des soins de santé a grandement participé à l'accroissement de la durée de vie et a amélioré la qualité de vie, en particulier pour les personnes atteintes de maladies chroniques.<sup>1, 2</sup>

Mais les triomphes de la médecine moderne peuvent aisément nous amener à ne pas prendre en compte ses problèmes persistants. Il demeure trop de traitements médicaux qui sont nuisibles pour les patients, certains qui apportent peu ou pas de bénéfices reconnus, et d'autres qui sont valables, mais ne sont pas assez utilisés. Comment cela est-il possible, alors que chaque année les études des effets des traitements génèrent une montagne de résultats ? Malheureusement, les preuves ne sont souvent pas fiables et, de plus, une grande part des recherches menées ne traite pas des questions auxquelles les patients ont besoin d'avoir une réponse.

Une partie du problème tient au fait qu'il soit très rare que les effets des traitements soient extrêmement évidents ou spectaculaires. Il y aura généralement, au contraire, des incertitudes quant à l'efficacité des nouveaux traitements voire quant au fait de savoir s'ils sont plus bénéfiques que nocifs. Des essais contrôlés conçus avec prudence, c'est-à-dire des essais qui s'attachent à réduire les

biais et à prendre en compte l'effet du hasard (voir Chapitre 6), sont donc nécessaires pour déterminer de façon fiable les effets des traitements.

L'impossibilité de prévoir exactement ce qui se passera lorsqu'une personne sera atteinte d'une maladie ou recevra un traitement est parfois appelée la loi de Franklin, du nom de l'homme d'état américain du 18<sup>ème</sup> siècle Benjamin Franklin, célèbre pour avoir dit que « en ce monde, rien n'est certain à part la mort et les impôts. »<sup>3</sup> Cependant, la loi de Franklin n'est pas vraiment une seconde nature dans la société. L'inévitabilité de l'incertitude n'est pas assez soulignée dans les écoles, de même que les autres concepts fondamentaux, tels que la manière d'obtenir et d'interpréter des preuves ou la façon de comprendre des informations concernant les probabilités et les risques. Ainsi qu'un commentateur l'a exprimé : « A l'école, on vous parlait de produits chimiques dans des tubes à essai, vous appreniez des équations permettant de décrire un mouvement et peut-être certaines choses sur la photosynthèse.

### NE SOYEZ PAS TROP SÛRS

« En cherchant, nous pouvons mieux apprendre et connaître les choses, mais pour ce qui est de la vérité certaine, aucun homme ne la connaît, car tout n'est qu'un tissu de suppositions. »  
Xenophanes, 6<sup>ème</sup> siècle av. J.-C.

« Je suis toujours sûr des choses qui sont une question d'opinion. »  
Charlie ('Peanuts') Brown, 20<sup>ème</sup> siècle

« Nos nombreuses erreurs montrent que la pratique de la détermination causale demeure un art. Bien que, pour nous aider, nous ayons acquis des techniques d'analyse, des méthodes et des conventions statistiques, et des critères logiques, au final, les conclusions auxquelles nous parvenons sont une affaire de jugement. »

Susser M. *Causal thinking in the health sciences*.  
Oxford: Oxford University Press, 1983.

Cependant, selon toute vraisemblance, vous n'appreniez rien sur la mort, le risque, les statistiques et la science qui vous tuera ou vous soignera. »<sup>4</sup> Si la pratique de la médecine basée sur des preuves scientifiques solides a sauvé un nombre incalculable de vies, vous seriez bien en peine de trouver une seule pièce dans un musée des sciences expliquant les principes de base de la recherche scientifique.

Néanmoins, les concepts d'incertitude et de risque sont véritablement importants. Prenez, par exemple, l'impossibilité logique de « démontrer une proposition négative », c'est-à-dire de montrer que quelque chose n'existe pas ou qu'un traitement n'a pas d'effet. N'y voyez pas simplement un argument philosophique ; cela a également d'importantes conséquences pratiques, comme le révèle une expérience avec un médicament combiné appelé Bendectin (principes actifs : doxylamine et pyridoxine ou vitamine B6). Le Bendectin (également commercialisé sous le nom Debendox et Diclectin) était couramment prescrit aux femmes pour soulager les nausées au début de la grossesse. Il a ensuite été affirmé que le Bendectin provoquait des anomalies congénitales, qui ont rapidement été utilisées dans une avalanche de procès. Mis sous pression du fait de toutes ces affaires, les fabricants du Bendectin ont retiré le médicament de la vente en 1983. Plus tard, plusieurs revues de l'ensemble des preuves ont été incapables d'établir un lien avec les anomalies congénitales. Il n'a pas été possible de démontrer de manière concluante l'absence de préjudice, mais aucune preuve n'indiquait qu'il entraînait effectivement un préjudice. Ironiquement, en raison du retrait du Bendectin, les seuls médicaments disponibles pour traiter les nausées matinales chez les femmes enceintes sont ceux sur lesquels on sait beaucoup moins de choses quant aux risques d'anomalies congénitales.<sup>5</sup>

Le maximum que puisse faire la recherche est généralement d'éliminer les incertitudes. Les traitements peuvent être nocifs, mais aussi utiles. De bonnes recherches, bien menées, peuvent indiquer la probabilité qu'un traitement destiné à lutter contre un problème de santé conduise à un bénéfice ou à un préjudice en le comparant à un autre traitement ou à l'absence de traitement. Puisqu'il existe toujours des incertitudes, il est utile pour nous d'essayer d'éviter la tentation de voir les choses en noir et blanc. Le fait de penser en termes de probabilités donne un contrôle.<sup>6</sup>

Les gens ont besoin de connaître la probabilité d'une issue particulière d'une maladie, par exemple un AVC dans le cas d'une personne souffrant d'hypertension, les facteurs qui affectent le risque de survenue d'un AVC et la probabilité pour qu'un traitement modifie ce risque. Avec suffisamment d'informations fiables, les patients et les professionnels de santé peuvent alors travailler ensemble afin d'évaluer l'équilibre entre les effets bénéfiques et néfastes des traitements. Ils peuvent ensuite choisir l'option qui a le plus de chances de convenir en fonction des circonstances particulières et des préférences du patient.<sup>7</sup>

Notre objectif à travers Tester les traitements est d'améliorer communication et de renforcer la confiance, pas de saper la confiance des patients envers les professionnels de santé. Cependant, cela n'est possible que lorsque les patients sont en mesure de s'aider eux-mêmes et que leurs professionnels de santé peuvent évaluer de façon critique les options de traitement.

Dans le Chapitre 1, nous expliquons brièvement pourquoi des essais contrôlés des traitements sont nécessaires et pourquoi certains nouveaux traitements ont eu des effets néfastes qui étaient inattendus. Dans le Chapitre 2, nous indiquons pourquoi les effets escomptés d'autres traitements ne se sont pas manifestés et soulignons le fait qu'un grand nombre de traitements utilisés couramment n'ont pas été évalués de façon adéquate. Le Chapitre 3 montre pourquoi un traitement plus intensif n'est pas nécessairement préférable. Le Chapitre 4 explique pourquoi le dépistage de personnes en bonne santé visant à détecter des signes précoces de maladie peut être néfaste, mais aussi utile. Dans le Chapitre 5, nous relevons certaines des nombreuses incertitudes qui foisonnent dans presque tous les aspects des soins de santé et expliquons comment les aborder.

Les Chapitres 6, 7 et 8 fournissent des « détails techniques » d'une manière non-technique. Dans le Chapitre 6, nous exposons les bases des essais contrôlés des traitements en mettant l'accent sur l'importance de s'assurer de comparer ce qui est comparable. Le Chapitre 7 indique pourquoi la prise en compte de l'effet du hasard est essentielle. Le Chapitre 8 explique pourquoi il est si important d'évaluer toutes les preuves fiables pertinentes de façon systématique.

Le Chapitre 9 décrit pourquoi les systèmes destinés à réglementer la recherche sur les effets des traitements, par le biais de comités d'éthique de la recherche et d'autres organismes, peuvent bloquer la mise en œuvre de bonnes recherches, et explique pourquoi la réglementation peut donc ne pas défendre les intérêts des patients. Le Chapitre 10 fait apparaître les différences essentielles entre la bonne recherche, la mauvaise recherche et la recherche inutile sur les effets des traitements ; il signale que la recherche est souvent détournée par les priorités commerciales et universitaires et n'aborde pas les questions susceptibles de faire une vraie différence pour le bien-être des patients.

Le Chapitre 11 expose ce que les patients et le public peuvent faire pour garantir de meilleurs essais sur les traitements. Dans le Chapitre 12, nous examinons comment des preuves solides issues de la recherche sur les traitements peuvent réellement apporter de meilleurs soins de santé à chaque patient. Enfin, dans le Chapitre 13, nous présentons un programme pour un meilleur avenir et terminons par un plan d'action.

Chaque chapitre est référencé par diverses sources de données essentielles et une section distincte Ressources supplémentaires est incluse à la fin de l'ouvrage (voir p. 150). Pour les personnes qui

souhaitent examiner les questions de façon plus détaillée, la James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)) est un bon point de départ. Vous trouverez la version électronique gratuite de la deuxième édition de Tester les traitements sur un nouveau site web (Tester les traitements en version interactive ([fr.testingtreatments.org](http://fr.testingtreatments.org)) sur lequel des traductions et d'autres documents seront ajoutés au cours des années à venir.

Nous, les auteurs du présent ouvrage, sommes attachés au principe d'accès équitable à des soins de santé efficaces qui répondent aux besoins des personnes. Cette responsabilité sociale nécessite de disposer d'informations fiables et accessibles concernant les effets des essais et de traitements issus de recherches sérieuses. Du fait que partout les ressources médicales sont limitées, les traitements doivent être fondés sur des preuves solides et être utilisés de façon efficace et juste si l'ensemble de la population veut avoir une chance de bénéficier des progrès de la médecine. Il est irresponsable de gaspiller des ressources précieuses pour des traitements qui présentent peu de bénéfices ou de rejeter, sans raison valable, des opportunités d'évaluer des traitements dont on sait trop peu de choses. Les essais contrôlés des traitements sont donc fondamentalement importants pour nous permettre à tous de choisir équitablement entre les traitements.

Nous espérons, chers lecteurs, qu'après avoir lu Tester les traitements vous partagerez notre passion pour ce sujet, que vous poserez des questions bizarres concernant les traitements, que vous repèrerez les lacunes dans la connaissance médicale et que vous vous impliquerez dans la recherche afin de trouver des réponses pour votre bénéfice et celui de tous.

## 1. Nouveaux signifie-t-il meilleurs ?

---

### Pourquoi des essais contrôlés des traitements sont-ils nécessaires ?

Sans évaluations contrôlées, non biaisées, des traitements inutiles, voire néfastes, peuvent être prescrits parce que l'on pense qu'ils sont utiles ou, à l'inverse, des traitements utiles peuvent être écartés parce que l'on estime qu'ils sont inutiles. Les essais contrôlés devraient être appliqués à tous les traitements, quelle que soit leur origine, qu'ils soient considérés comme conventionnels ou complémentaires/alternatifs. Les théories non démontrées concernant les effets des traitements, aussi convaincantes qu'elles puissent sembler, ne sont simplement pas suffisantes. Certaines théories ont prévu que des traitements fonctionneraient, mais des essais contrôlés ont révélé que ce ne serait pas le cas ; d'autres théories ont prévu avec assurance que certains traitements ne fonctionneraient pas, alors qu'en fait des essais ont montré qu'ils étaient efficaces.

Bien qu'une tendance naturelle pousse à penser que ce qui est « nouveau » est « meilleur », comme pour ces publicités pour les lessives, lorsque de nouveaux traitements sont évalués dans des essais contrôlés, ceux-ci peuvent tout autant se révéler pires que plus efficaces que les traitements existants. Il existe une tendance tout aussi naturelle qui invite à penser que parce qu'un traitement existe depuis longtemps, il est nécessairement sûr et efficace. Cependant, les soins médicaux font un grand usage de traitements basés sur les habitudes ou fermement ancrés dans des croyances plutôt que fondés sur des preuves ; ces traitements n'apportent souvent aucun bénéfice et sont parfois extrêmement néfastes.

La nécessité de réaliser des essais contrôlés n'est pas nouvelle : au 18<sup>ème</sup> siècle, James Lind utilisa un essai contrôlé pour comparer six des remèdes qui étaient alors utilisés pour traiter le scorbut, une maladie qui tuait un grand nombre de marins au cours des longs voyages. Il démontra que les oranges et les citrons, dont nous savons aujourd'hui qu'ils contiennent de la vitamine C, étaient un remède très efficace.

#### LES ANECDOTES ONT LEURS LIMITES

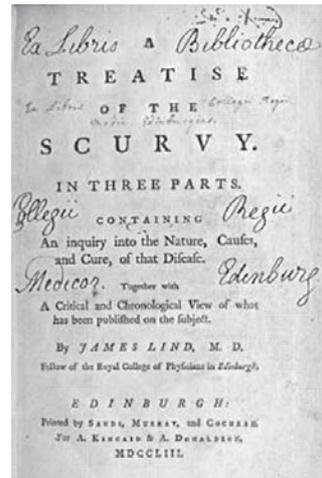
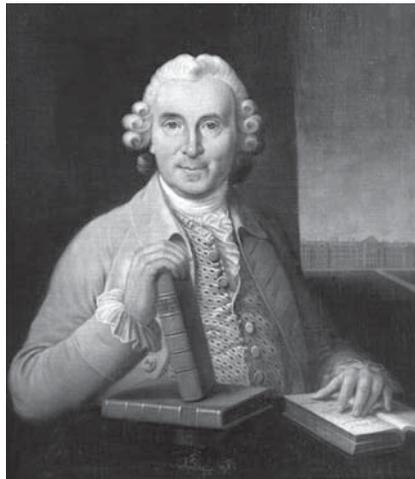
« Nos cerveaux semblent très réceptifs aux anecdotes et nous apprenons très facilement au travers d'histoires captivantes, mais je suis atterré par le fait qu'autant de personnes, y compris un assez grand nombre de mes amis, ne voient pas les pièges de cette approche. La science sait que les anecdotes et les expériences personnelles peuvent être extrêmement trompeuses. Elle exige des résultats qui puissent être testés et répétés. La médecine, en revanche, ne peut se suffire de la science. Il existe trop de variabilité humaine pour avoir de grandes certitudes par rapport à quoi que ce soit concernant des patients spécifiques, il y a donc souvent une grande part d'intuition. Mais soyons clairs à propos de cette frontière, car si nous la franchissons, l'essence de la science est rapidement trahie, nous empruntons des raccourcis et les faits et les opinions s'entremêlent jusqu'à ce qu'il soit difficile de les distinguer. »

Ross N. Foreword. In:  
Ernst E, ed. *Healing, hype, or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine*.  
Exeter: Societas, 2008:vi-vii.

En 1747, alors qu'il était chirurgien à bord du HMS Salisbury, James Lind regroupa 12 de ses patients à des stades semblables de la maladie ; il les plaça dans la même partie du navire et fit en sorte qu'ils reçoivent la même alimentation de base. Cela était essentiel et créa des « conditions identiques » (cf.

Chapitre 6). Lind désigna ensuite deux marins qui recevraient l'un des six traitements qui étaient alors utilisés contre le scorbut : du cidre, de l'acide sulfurique, du vinaigre, de l'eau de mer, de la noix de muscade ou deux oranges et un citron. Les fruits gagnèrent haut la main. L'Amirauté ordonna par la suite que du jus de citron soit fourni sur tous les bateaux, ce qui conduisit à la disparition de la maladie au sein de la Royal Navy avant la fin du 18<sup>ème</sup> siècle.

Parmi les traitements comparés par Lind, le Royal College of Physicians privilégiait l'acide sulfurique, tandis que l'Amirauté préférait le vinaigre ; l'essai contrôlé de Lind démontra que les deux administrations se trompaient. Étonnamment, les administrations influentes ont assez souvent tort. Le fait de se fonder trop sur les avis, les habitudes ou les précédents plutôt que sur les résultats d'essais contrôlés continue d'engendrer de graves problèmes concernant les soins médicaux (voir ci-dessous et Chapitre 2).



**James Lind (1716-1794), chirurgien naval écossais, représenté avec les livres qu'il a écrits et la page de titre du plus connu d'entre eux, dans lequel il rapporta un essai contrôlé réalisé en 1747 et démontrant que les oranges et les citrons étaient un traitement plus efficace contre le scorbut que cinq autres traitements utilisés à l'époque (cf. [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).**

Aujourd'hui, les incertitudes relatives aux effets des traitements sont souvent soulignées lorsque les médecins et d'autres cliniciens divergent quant à la meilleure approche concernant une maladie spécifique (cf. Chapitre 5). En examinant ces incertitudes, les patients et le public, ainsi que les médecins, ont un rôle important à jouer. Il est dans l'intérêt majeur des patients et des professionnels que la recherche concernant les traitements soit rigoureuse. Tout comme les professionnels de la santé doivent être assurés que leurs recommandations de traitement se fondent sur des preuves solides, les patients doivent exiger que cela soit le cas. Ce n'est qu'en créant ce partenariat critique que le public pourra avoir confiance dans tout ce que la médecine moderne a à offrir (cf. Chapitres 11, 12 et 13).

## Effets néfastes inattendus

### Thalidomide

Le thalidomide est un exemple particulièrement saisissant d'un nouveau traitement médical ayant fait plus de mal que de bien.<sup>1</sup> Ce somnifère a été mis sur le marché à la fin des années 1950 et était présenté comme une alternative apparemment plus sûre aux barbituriques qui étaient couramment prescrits à l'époque. Au contraire de ces derniers, les surdoses de thalomidé n'entraînaient pas de coma. Le thalidomide était particulièrement recommandé aux femmes enceintes chez lesquelles il était également utilisé pour soulager les nausées matinales.

Par la suite, au début des années 1960, les obstétriciens ont commencé à observer une brusque augmentation des cas de graves malformations des bras et des jambes chez les nourrissons. Cette maladie autrefois rare provoque la formation de membres si courts qu'il semble que les mains et les pieds soient directement rattachés au corps. Les médecins en Allemagne et en Australie ont établi le lien entre ces malformations congénitales et le fait que les mères avaient pris du thalidomide au début de leur grossesse.<sup>2</sup>

### UNE TRAGIQUE ÉPIDÉMIE DE CÉCITÉ CHEZ LES BÉBÉS

« Pendant la période immédiatement postérieure à la deuxième guerre mondiale, un grand nombre de nouveaux traitements ont été mis sur le marché afin d'améliorer les perspectives pour les bébés prématurés. Au cours des quelques années qui ont suivi, il est devenu malheureusement clair que certains changements dans les pratiques médicales avaient produit des effets néfastes totalement inattendus. La plus remarquable de ces expériences cliniques tragiques a été une « épidémie » de cécité, une fibroplasie rétrocrystallinienne, dans les années 1942-54. Ce trouble a été associé à la manière dont l'oxygénothérapie avait été utilisée dans la prise en charge des nouveau-nés au développement incomplet. Le combat de douze ans pour stopper l'épidémie a fourni une démonstration frappante de la nécessité d'une évaluation planifiée de toutes les innovations médicales avant que leur utilisation générale soit acceptée. »

Silverman WA. *Human experimentation: a guided step into the unknown*.  
Oxford: Oxford University Press, 1985:vii-viii.

À la fin de l'année 1961, le fabricant a retiré le thalidomide. Bon nombre d'années plus tard, après des campagnes publiques et des actions en justice, les victimes ont commencé à recevoir des compensations. Le nombre de victimes de ces anomalies dévastatrices a été immense ; sur les 46 pays environ dans lesquels le thalidomide a été prescrit (dans certains pays, il a même été vendu sans ordonnance), des milliers de bébés ont été affectés. La tragédie du thalidomide a abasourdi les médecins, l'industrie pharmaceutique et les patients, et a conduit à une révision mondiale du processus d'élaboration et d'accréditation des médicaments.<sup>3</sup>

### Vioxx

Bien que les réglementations relatives aux essais des médicaments aient été renforcées considérablement, même avec les meilleures pratiques d'essai des médicaments, il ne peut y avoir de garantie de sécurité absolue. Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une bonne illustration de la nécessité de vigilance concernant les médicaments. Les AINS sont

couramment utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation dans différentes maladies (notamment, l'arthrite), mais aussi pour abaisser la température des patients présentant de la fièvre. Les AINS « traditionnels » comprennent de nombreux médicaments disponibles en vente libre, tels que l'aspirine et l'ibuprofène. Entre autres effets secondaires, ils sont bien connus pour provoquer une irritation de l'estomac et de l'intestin, conduisant à une dyspepsie (« indigestion ») et parfois à des saignements, voire à des ulcères gastriques (à l'estomac). Il y avait donc une bonne raison pour les sociétés pharmaceutiques de voir si elles pouvaient mettre au point des AINS qui n'entraînaient pas ces complications.

Le Rofecoxib (plus connu sous la désignation commerciale de Vioxx, mais aussi vendu sous l'appellation Ceoxx et Ceeoxx) a été mis sur le marché en 1999 et présenté comme une alternative prétendument plus sûre aux anciens composés. Il a été rapidement prescrit de façon courante. A peine plus de cinq ans plus tard, le Vioxx a été retiré du marché par les fabricants en raison d'un risque accru de complications cardiovasculaires, telles que des crises cardiaques et des AVC. Que s'est-il donc passé ?

Le Vioxx a reçu l'agrément de la Food and Drug Administration (FDA) américaine en 1999 pour le « soulagement des signes et symptômes de l'arthrose, pour la gestion de la douleur aiguë chez l'adulte et pour le traitement des symptômes menstruels [les règles douloureuses]. » Il a ensuite reçu un agrément pour le soulagement des signes et symptômes d'arthrite rhumatoïde chez l'adulte et l'enfant. Lors de la mise au point du Vioxx, les scientifiques des sociétés pharmaceutiques ont pris conscience des possibles effets néfastes sur les mécanismes de coagulation de l'organisme, ce qui pouvait conduire à un risque accru de caillots sanguins. Pourtant, les études généralement de petite taille soumises à l'agrément de la FDA se concentraient sur les preuves de l'effet anti-inflammatoire du Vioxx et n'étaient pas conçues pour examiner les complications potentielles.<sup>4</sup>

Avant de recevoir l'agrément de la FDA, la société avait déjà commencé une grande étude conçue principalement pour examiner les effets secondaires sur l'intestin en les comparant à ceux d'un autre AINS, le naproxène, chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde. Cette fois encore, l'étude n'était pas spécifiquement conçue pour détecter les complications cardiovasculaires. De plus, des doutes ont par la suite été soulevés concernant des conflits d'intérêts entre les membres du comité indépendant de surveillance de l'étude (ces comités sont chargés de surveiller les résultats accumulés par les études pour déterminer s'il existe une raison d'arrêter les recherches.)

Néanmoins, les résultats, qui ont montré que le Vioxx provoquait moins d'épisodes d'ulcères de l'estomac et d'hémorragies digestives que le naproxène, ont effectivement révélé un plus grand nombre de crises cardiaques dans le groupe sous Vioxx. Malgré cela, le rapport d'étude, publié dans une grande revue médicale, a été fortement critiqué. Entre autres défauts, les résultats ont été analysés et présentés de façon à minimiser la gravité des risques cardiovasculaires. Le rédacteur en chef de la revue a regretté par la suite que les chercheurs aient caché des données critiques concernant ces effets secondaires. Cependant, les résultats, soumis à la FDA en 2000 et examinés par son Arthritis Advisory Committee en 2001, ont finalement conduit la FDA à modifier les informations de sécurité sur l'étiquette du Vioxx en 2002 afin d'indiquer un risque accru de crises cardiaques et d'AVC.

La société pharmaceutique a continué d'étudier les autres usages du Vioxx et a commencé en 2000 une étude visant à déterminer si le médicament prévenait les polypes (petites tumeurs bénignes pouvant évoluer en cancer colorectal) colorectaux (partie inférieure du tube digestif). Cette étude, interrompue prématurément lorsque les résultats intermédiaires ont montré que le médicament était associé à un risque accru de complications cardiovasculaires, a conduit le fabricant à retirer le Vioxx

du marché en 2004. Dans le rapport publié, les auteurs de l'étude, qui étaient soit employés par le fabricant soit recevaient des honoraires de conseil de la société, prétendaient que les complications cardiovasculaires n'apparaissaient qu'après 18 mois d'utilisation du Vioxx. Cette affirmation était fondée sur une analyse imparfaite et a ensuite été corrigée officiellement par la revue ayant publié le rapport.<sup>4</sup> Face aux nombreux recours juridiques ultérieurs de la part des patients, le fabricant continue d'affirmer qu'il a toujours agi de façon responsable, des études préalables à l'agrément jusqu'à la surveillance de la sécurité après la mise sur le marché du Vioxx. Il a également réaffirmé qu'il était convaincu que les preuves démontreraient la responsabilité de facteurs de risque cardiovasculaires préexistants et non du Vioxx.<sup>5</sup>

Le scandale du Vioxx montre qu'un demi-siècle après le thalidomide, il reste beaucoup à faire pour garantir que les traitements soient testés de façon contrôlée, que le processus soit transparent et que les preuves soient solides. Comme l'a indiqué un groupe de commentateurs : « Il faut que notre système place les intérêts des patients en premier. Des collaborations entre les universitaires, les praticiens, l'industrie et les revues sont essentielles pour faire progresser la connaissance et améliorer les soins des patients. La confiance est un élément indispensable de ce partenariat, mais au vu des récents événements, il faut instaurer des systèmes adéquats qui protègent les intérêts des patients. L'engagement renouvelé de toutes les personnes impliquées et la mise en place de ces systèmes sont la seule manière de tirer un enseignement positif de cette malheureuse affaire. »<sup>4</sup>

## Avandia

L'année 2010 a vu un autre médicament, la rosiglitazone, plus connue sous la désignation commerciale Avandia, faire les gros titres en raison d'effets secondaires indésirables affectant le système cardiovasculaire. Dix ans auparavant, Avandia avait été homologué par des organismes de réglementation des médicaments en Europe et aux Etats-Unis dans le cadre d'une nouvelle approche du traitement du diabète de type 2. Cette forme de diabète survient lorsque l'organisme ne produit pas assez d'insuline ou lorsque les cellules du corps ne réagissent pas à l'insuline. Elle est beaucoup plus courante que le diabète de type 1 dans lequel l'organisme ne produit pas d'insuline du tout. Le diabète de type 2, qui est souvent associé à l'obésité, peut généralement être traité de façon satisfaisante en modifiant l'alimentation, en faisant de l'exercice et en prenant des médicaments oraux plutôt que par des injections d'insuline. Les complications à long terme du diabète de type 2 comprennent un risque accru de crises cardiaques et d'AVC, le principal objectif du traitement étant de réduire le risque de ces complications. Avandia a été présenté comme un médicament agissant d'une nouvelle manière pour aider la propre insuline de l'organisme à fonctionner plus efficacement, ainsi que comme un médicament supérieur aux médicaments plus anciens pour maîtriser la glycémie. L'intérêt a été porté sur la glycémie et non sur les graves complications qui provoquent des douleurs et finissent par tuer les patients.

Lorsqu'Avandia a reçu son agrément, il existait peu de preuves de son efficacité et aucune preuve quant à son effet sur le risque de crises cardiaques et d'AVC. Les organismes de réglementation des médicaments ont demandé au fabricant de réaliser des études supplémentaires, mais entre-temps, Avandia était devenu un médicament prescrit couramment et avec enthousiasme dans le monde entier. Des notifications d'effets cardiovasculaires indésirables ont commencé à apparaître et leur nombre n'a cessé d'augmenter ; en 2004, l'Organisation mondiale de la Santé s'est montrée suffisamment préoccupée pour demander au fabricant de réexaminer les preuves concernant ces complications, ce qu'il a fait, confirmant un risque accru.<sup>6</sup>

Il a fallu six ans supplémentaires avant que les organismes de réglementation des médicaments étudient sérieusement les preuves et agissent. En septembre 2010, la Food and Drug Administration

américaine a annoncé qu'elle restreindrait fortement l'usage d'Avandia aux patients qui n'étaient pas en mesure de contrôler leur diabète de type 2 avec d'autres médicaments ; le même mois, l'Agence européenne du médicament a recommandé qu'Avandia soit retiré du marché dans les deux mois suivants. Ces deux organismes de réglementation des médicaments ont indiqué que le risque accru de crises cardiaques et d'AVC avait motivé leur décision. Parallèlement, des chercheurs indépendants ont révélé une foule d'opportunités d'action manquées et, d'après un groupe de professionnels de la santé, une nécessité absolue pour les organismes de réglementation des médicaments et les médecins d'« exiger de meilleures preuves avant de lancer une médication massive d'un grand groupe de patients qui se sont tournés vers nous pour obtenir des conseils et un traitement. »<sup>7</sup>

### Valves cardiaques mécaniques

Les médicaments ne sont pas les seuls traitements qui peuvent avoir des effets néfastes inattendus : les traitements non médicamenteux peuvent également présenter de graves risques. Les valves cardiaques mécaniques sont aujourd'hui un traitement standard pour les patients atteints d'une grave valvulopathie et leur conception a connu de nombreuses améliorations au fil des années. Cependant, l'expérience avec un type de valve cardiaque particulier a démontré comment une tentative pour améliorer la conception pouvait avoir des conséquences désastreuses. Au début des années 1970, un dispositif connu sous le nom de valve cardiaque Björk-Shiley a été mis sur le marché, mais les premiers modèles étaient sujets à la thrombose (formation de caillots), ce qui gênait leur fonctionnement. Pour surmonter cet inconvénient, la conception a été modifiée à la fin des années 1970 afin de réduire le risque de caillots.

Le nouveau dispositif comportait un disque maintenu en place par deux montants en métal (supports) et plusieurs milliers de ce nouveau type de valve ont été implantés dans le monde entier. Malheureusement, la structure des valves présentait un grave défaut : l'un des montants avait tendance à casser net, un défaut appelé fracture du montant, et cela conduisait à un dysfonctionnement catastrophique et souvent mortel de la valve.

En l'occurrence, la fracture du montant avait été identifiée comme un problème lors des essais préalables à la commercialisation, mais cela avait été attribué à une soudure défectueuse et la cause n'avait pas été étudiée de manière approfondie. La Food and Drug Administration (FDA) américaine a néanmoins accepté cette explication, de même que l'assurance du fabricant que la diminution du risque de thrombose de valve compensait plus que largement le risque de fracture du montant. Lorsque les preuves d'une défaillance désastreuse des valves sont devenues véritablement évidentes, la FDA a fini par agir et a imposé le retrait des valves en 1986, mais auparavant, des centaines de patients étaient décédés inutilement. Bien que les systèmes de réglementation des produits aient aujourd'hui été améliorés en incluant une meilleure surveillance des patients après la mise sur le marché et des registres de patients détaillés, il demeure urgent d'améliorer la transparence lorsque de nouveaux dispositifs sont lancés.<sup>8</sup>

### Trop beau pour être vrai

#### Herceptin

Les sociétés commerciales ne sont pas les seules à crier bien haut les avantages des nouveaux traitements tout en minimisant les inconvénients. Le battage par les professionnels et la couverture

médiatique enthousiaste peuvent également mettre en avant les bénéfices en ignorant les inconvénients potentiels.

Et ces inconvénients peuvent comprendre non seulement des effets secondaires néfastes, mais également des difficultés diagnostiques, comme l'ont montré les événements concernant le trastuzumab, un médicament contre le cancer du sein plus connu sous la désignation commerciale Herceptin (voir également le Chapitre 3).

Au début de l'année 2006, des demandes exprimées avec force par des coalitions de patientes et de professionnels, alimentées par l'industrie pharmaceutique et les médias de masse ont conduit le UK National Health Service à fournir de l'Herceptin aux patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce. Le « Patient pester power » a gagné, l'Herceptin a été présenté comme un médicament miracle (voir Chapitre 11).

Toutefois, à cette époque, l'Herceptin n'avait reçu d'homologation que pour le traitement du cancer du sein métastatique (étendu) et n'avait pas été suffisamment testé pour le cancer du sein au stade précoce. En effet, les fabricants venaient juste de déposer une demande d'homologation pour son utilisation dans le traitement des stades précoces de la maladie chez un très petit sous-groupe de femmes : celles positives à la présence d'une protéine appelée HER2. Seule une femme sur cinq a ce profil génétique. Les difficultés et les coûts pour déterminer précisément si une patiente a un cancer HER2-positif et le risque de diagnostic incorrect, et donc de traitement, comme « faux positif » ont rarement été signalés par une presse enthousiaste, mais peu critique. Il n'a pas non plus été souligné que le cancer du sein d'au moins quatre patientes sur cinq n'était pas HER2-positif.<sup>9, 10, 11, 12</sup>

Ce n'est que plus tard cette année-là que le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) du Royaume-Uni, l'organisme chargé d'examiner les preuves de façon impartiale et d'émettre un avis, a pu recommander l'Herceptin comme option thérapeutique pour les femmes ayant un cancer du sein précoce HER2-positif. Même à cette époque, cela a donné lieu à un important avertissement. En raison du nombre croissant de preuves indiquant que l'Herceptin pouvait avoir des effets néfastes sur la fonction cardiaque, le NICE a recommandé que les médecins l'évaluent avant de prescrire le médicament et ne le proposent pas aux femmes présentant divers problèmes cardiaques, de l'angine aux troubles du rythme cardiaque. Le NICE a estimé qu'il fallait être prudent en raison de données à court terme indiquant des effets secondaires, dont certains pouvaient être graves. Les résultats à long terme, tant bénéfiques que néfastes, sont longs à obtenir.<sup>13</sup>

Les mêmes pressions pour l'usage de l'Herceptin ont également été exercées dans d'autres pays. En Nouvelle-Zélande, par exemple, des groupes de défense des patients, la presse et les médias, les sociétés pharmaceutiques et les politiques ont tous demandé que l'Herceptin soit prescrit à toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein. La Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) de Nouvelle-Zélande, qui fonctionne essentiellement comme le NICE au Royaume-Uni, a également réexaminé les preuves en faveur de l'usage de l'Herceptin dans les cas de cancer du sein précoce. En juin 2007, sur la base de cet examen, la PHARMAC a décidé que les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce pouvaient recevoir de l'Herceptin pendant neuf semaines, lequel devait être administré en même temps que les autres médicaments anticancéreux et non successivement. Ce programme de neuf semaines était l'une des trois posologies qui étaient testées dans le monde à cette époque. La PHARMAC a également décidé de participer au financement d'une étude internationale conçue pour déterminer la durée idéale du traitement à l'Herceptin. Cependant, en novembre 2008, le gouvernement nouvellement élu a ignoré la décision fondée sur des preuves de la PHARMAC et a annoncé un financement pour un programme d'administration de ce médicament sur 12 mois.<sup>14</sup>

### ASPIRÉE DANS UN TOURBILLON

En 2006, au Royaume-Uni, une patiente, qui avait une formation médicale, a été balayée par le raz-de-marée de l'Herceptin. On lui avait diagnostiqué un cancer du sein HER2-positif l'année précédente.

« Avant de recevoir mon diagnostic, je savais peu de choses sur la prise en charge moderne du cancer du sein et, comme de nombreuses patientes, j'avais recours aux ressources en ligne. Le site web Breast Cancer Care menait une campagne pour que toutes les femmes atteintes d'un cancer HER2-positif aient accès à l'Herceptin et je me suis enregistrée, car je ne comprenais pas pourquoi, au vu des données présentées sur le site et dans les médias, on pouvait refuser un agent aussi efficace aux femmes qui le recevraient de toute façon en cas de rechute. J'ai commencé à avoir l'impression que si je ne recevais pas ce médicament, j'aurais peu de chances de survivre à mon cancer ! J'ai également été contactée par le journal The Sun qui soutenait la campagne de l'Herceptin et s'intéressait à mon histoire, étant à la fois médecin et « victime du cancer ».

A la fin de la chimiothérapie, j'ai discuté de l'Herceptin avec mon oncologue. Il a exprimé des inquiétudes quant aux effets cardiaques (sur le cœur) à long terme qui étaient apparus dans des études, mais avaient fait l'objet de peu d'attention sur le site web et dans les médias, surtout si l'on prenait compte du fait que ce médicament était administré à des femmes qui, par ailleurs, étaient en bonne santé. De plus, une analyse plus approfondie du « bénéfice de 50 % » souvent mentionné et gravé dans mon esprit a en fait déterminé un bénéfice de 4-5 % dans mon cas, ce qui équivalait au risque cardiaque ! J'ai donc décidé de ne pas recevoir le médicament et d'être satisfaite de cette décision, même en cas de réapparition de ma tumeur.

Cette histoire montre comment (même) une femme ayant une formation médicale et étant généralement rationnelle devient vulnérable lorsque l'on lui diagnostique une maladie potentiellement mortelle. Une grande partie des informations relatives à l'usage de l'Herceptin dans les cas de cancer du sein précoce rentrait dans le cadre d'un battage généré artificiellement par les médias et l'industrie et alimenté par des cas spécifiques comme le mien. »

Cooper J. Herceptin (rapid response).  
BMJ. Publié le 29 novembre 2006 sur [www.bmj.com](http://www.bmj.com).

De nombreuses incertitudes demeurent concernant l'Herceptin, notamment concernant le moment idéal pour le prescrire, la durée du traitement, la possibilité d'effets nocifs à long terme supérieurs aux bénéfices pour certaines femmes et la réalité du retard ou de la prévention des rechutes avec ce médicament. Autre inquiétude qui est apparue : l'Herceptin, lorsqu'il est associé à d'autres médicaments contre le cancer du sein, tels que les anthracyclines et le cyclophosphamide, pourrait augmenter le risque d'effets cardiaques indésirables chez les patientes, passant de quatre sur cent à environ 27 sur cent.<sup>15</sup>

### ÉLÉMENTS ESSENTIELS

- Il est nécessaire de tester les nouveaux traitements, car la probabilité pour qu'ils soient pires ou plus efficaces que les traitements existants est identique
- Des essais de traitement biaisés (non impartiaux) peuvent conduire à la souffrance et au décès des patients
- Le fait qu'un traitement ait reçu un agrément de garantie ne garantit pas qu'il soit sûr
- Les effets secondaires des traitements sont souvent longs à apparaître
- Les effets bénéfiques des traitements sont souvent exagérés et les effets néfastes minimisés

## 2. Des effets escomptés qui ne se manifestent pas

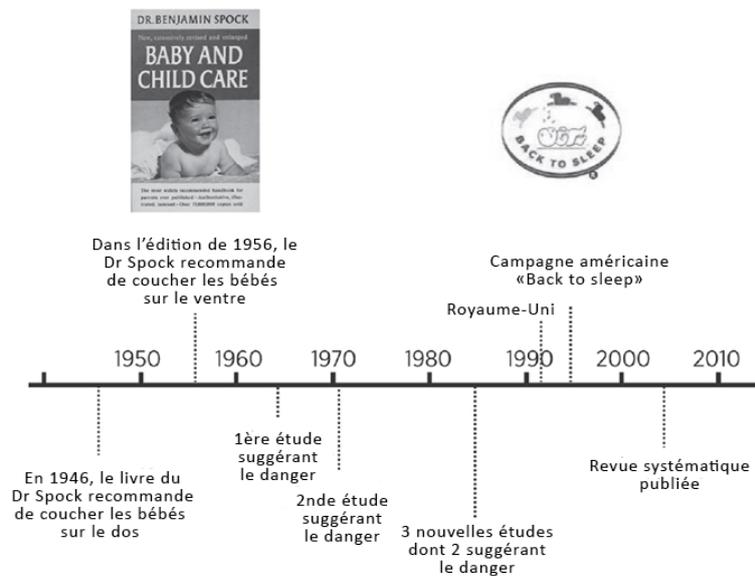
---

Certains traitements sont longtemps utilisés avant que l'on s'aperçoive qu'ils peuvent faire plus de mal que de bien. Les effets escomptés peuvent ne pas se manifester. Dans ce chapitre, nous expliquons comment cela peut se produire.

### Conseils sur la position de sommeil des bébés

N'allez pas imaginer que seuls les médicaments peuvent être néfastes, les conseils peuvent aussi tuer. Nombreux sont ceux qui ont entendu parler du spécialiste américain de la puériculture, le docteur Benjamin Spock, dont le livre à succès *Baby and Child Care* est devenu une bible à la fois pour les professionnels et les parents, en particulier aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, pendant plusieurs dizaines d'années. Pourtant en donnant un de ses conseils bien intentionnés, le Dr Spock s'est lourdement trompé. De l'édition de 1956 de son ouvrage jusqu'à la fin des années 1970, il a affirmé, avec une logique apparemment irréfutable et sans aucun doute de façon quelque peu péremptoire que : « La position de sommeil sur le dos pour un bébé présente deux inconvénients. En cas de vomissement, il a plus de risques de s'étrangler avec son vomi. De plus, il a tendance à garder sa tête tournée du même côté ce qui peut aplatir la partie latérale de la tête. Je pense qu'il est préférable d'habituer un bébé à dormir sur le ventre dès le départ. »

Le placement des bébés sur leur ventre pour dormir est devenu une pratique courante à l'hôpital qui a été consciencieusement respectée par des millions de parents une fois chez eux. Cependant, nous savons aujourd'hui que cette pratique, qui n'a jamais été évaluée de façon rigoureuse, a permis d'éviter des dizaines de milliers de morts subites du nourrisson.<sup>1</sup>



### Evolution des conseils concernant la position de sommeil des bébés.

Bien qu'il soit impossible d'attribuer toutes les morts subites du nourrisson à ce conseil malheureux, on a constaté une diminution spectaculaire de ces décès lorsque la pratique a été abandonnée et que l'on a encouragé les conseils de placement des bébés sur leur dos pour dormir. Quand des preuves claires des effets néfastes de la position de sommeil sur le ventre sont apparues dans les années 1980, les médecins et les médias ont commencé à avertir des dangers et le nombre de morts subites du nourrisson a commencé à chuté de manière remarquable. Le message a par la suite été renforcé par des campagnes concertées « back to sleep » pour éliminer une fois pour toutes l'influence négative des conseils regrettables du Dr Spock.

### Des médicaments pour corriger les arythmies cardiaques chez les patients victimes de crise cardiaque

Les conseils du Dr Spock ont pu sembler logiques, mais ils étaient fondés sur une théorie non testée. Il n'est pas difficile de trouver d'autres exemples des dangers de ce type d'erreur. Après avoir été victimes d'une crise cardiaque, certaines personnes développent des troubles du rythme cardiaque : des arythmies. Celles pour qui c'est le cas ont un plus grand risque de décès que les autres. Comme il existe des médicaments qui suppriment ces arythmies, il a semblé logique de supposer que ces médicaments réduiraient également le risque de décès après une crise cardiaque. En réalité, les médicaments avaient exactement l'effet inverse. Ils avaient été testés dans des essais cliniques, mais uniquement pour déterminer s'ils réduisaient les troubles du rythme cardiaque. Lorsque les preuves accumulées par différents essais ont fait l'objet d'une première revue systématique en 1983, aucune n'a indiqué que ces médicaments réduisaient le taux de mortalité.<sup>2</sup>

Toutefois, ils ont continué à être utilisés et à tuer des gens pendant près de dix ans. Au moment où ils étaient les plus utilisés, à la fin des années 1980, on estime qu'ils provoquaient des dizaines de milliers de décès prématurés par an, rien qu'aux Etats-Unis. Plus d'Américains étaient tués chaque

année par ces médicaments que pendant toute la guerre du Vietnam.<sup>3</sup> Il est ensuite apparu que, pour des raisons commerciales, les résultats de certains essais suggérant que les médicaments étaient dangereux n'avaient jamais été rapportés (Voir Chapitre 8.).<sup>4</sup>

## Diéthylstilbestrol

A une époque, les médecins se posaient la question de savoir si un œstrogène synthétique (non-naturel) appelé diéthylstilbestrol (DES) pouvait aider les femmes enceintes ayant fait des fausses couches ou eu des enfants mort-nés par le passé. Certains médecins le prescrivaient et d'autres non. Le DES a connu un grand succès au début des années 1950 et on pensait qu'il améliorerait un dysfonctionnement du placenta que l'on supposait à l'origine de ces problèmes. Les personnes qui l'utilisaient y étaient encouragées par des histoires anecdotiques de femmes qui avaient eu des fausses couches et des enfants mort-nés antérieurement et qui, après un traitement au DES, avaient eu un enfant ayant survécu.

Par exemple, un obstétricien britannique consulté par une femme ayant eu deux bébés mort-nés lui a prescrit le médicament dès le début de sa grossesse. Celle-ci s'est terminée par la naissance d'un bébé né vivant. Pensant que la capacité « naturelle » de cette femme à mener une grossesse à terme pouvait s'être améliorée pendant la grossesse, l'obstétricien n'a pas administré ce traitement pendant sa quatrième grossesse ; le bébé est mort dans l'utérus en raison d'une « insuffisance placentaire ». Au cours des cinquième et sixième grossesses de cette femme, l'obstétricien et la patiente n'ont eu aucun doute quant à la nécessité d'administrer de nouveau du DES et les deux grossesses se sont terminées par la naissance de bébés vivants. Tant l'obstétricien que la femme ont conclu que le DES était un médicament utile. Malheureusement, il n'a jamais été démontré par des essais contrôlés que cette conclusion fondée sur une anecdote était correcte. Pendant la période durant laquelle cette femme recevait des soins, des études non biaisées ont effectivement été réalisées et rapportées et n'ont trouvé aucune preuve indiquant que le DES était bénéfique.<sup>5</sup>

Bien qu'aucun essai contrôlé n'ait fourni de preuves confirmant que le DES était utile pour prévenir la mortinaissance, l'histoire de ce médicament ne s'est pas arrêtée là. Vingt ans plus tard, des preuves d'effets secondaires néfastes ont commencé à apparaître au moment où la mère d'une jeune femme atteinte d'un cancer rare du vagin a fait une observation très importante. Du DES avait été prescrit à la mère durant sa grossesse et elle a suggéré que le cancer de sa fille pouvait avoir été provoqué par le médicament.<sup>6</sup> Cette fois-ci, l'observation était correcte, mais surtout, il a été démontré qu'elle était correcte. Depuis, de nombreuses études ont montré plusieurs effets secondaires graves du DES tant chez les femmes que chez les hommes ayant été exposés au DES avant leur naissance. Ces effets secondaires comprenaient non seulement une fréquence accrue des cancers rares, mais aussi d'autres anomalies du système reproducteur.

Avant qu'il soit officiellement déclaré que le DES ne devait pas être utilisé pendant la grossesse, plusieurs millions de personnes avaient été exposées à ce médicament. Sachant ce que nous savons aujourd'hui, si les médecins avaient utilisé les résultats de recherche les plus fiables dont on disposait dans les années 1950 sur le DES, bien moins l'auraient prescrit, car il n'avait jamais été véritablement prouvé que le DES était efficace pour l'affection pour lequel il avait été prescrit au départ. Tragiquement, ce manque de preuves d'un bénéfice a été largement ignoré.<sup>7</sup>

## Traitement hormonal substitutif (ths)

Chez les femmes concernées par la ménopause, le traitement hormonal substitutif (THS) est très efficace pour réduire les bouffées de chaleur pénibles qui sont souvent ressenties. Certaines preuves indiquent qu'il améliorerait la prévention de l'ostéoporose (perte de tissu osseux). Progressivement, on a affirmé que le THS présentait de plus en plus d'effets bénéfiques, notamment la prévention des crises cardiaques et des AVC et des millions de femmes, conseillées par leur médecin, ont commencé à utiliser le THS plus longtemps en raison de ces affirmations et des autres bénéfices annoncés. Cependant, la base de ces affirmations est très incertaine.

### PAS ÉTONNANT QU'ELLE SE SOIT SENTIE PERDUE

En janvier 2004, une patiente ayant subi une hystérectomie écrivait la lettre suivante à la revue *The Lancet*:

« En 1986, j'ai subi une hystérectomie en raison de fibromes. Le chirurgien a également retiré mes ovaires et a découvert que j'avais également une endométriose. Comme je n'avais à l'époque que 45 ans et que j'aurais eu une ménopause immédiate, on m'a mise sous traitement hormonal substitutif (THS). La première année, j'ai pris des œstrogènes conjugués (Premarin), mais de 1988 à 2001, j'ai reçu des implants d'œstrogènes tous les 6 mois, fournis à titre personnel par le chirurgien qui m'avait opérée. J'ai toujours eu quelques doutes concernant ce traitement, car j'avais l'impression de ne pas avoir de contrôle sur les choses une fois que l'implant été posé et, par ailleurs, après plusieurs années, j'avais encore des maux de tête. A part cela, je me sentais très en forme.

Cependant, mon chirurgien m'a assuré que le THS avait énormément d'avantages et qu'il me convenait, ce que j'ai reconnu. Avec le temps, les bénéfices rapportés pour le THS étaient de plus en plus nombreux, on affirmait qu'il ne présentait pas que les qualités cosmétiques pour lesquelles il semblait avoir été utilisé les premières années. Il était désormais bon pour le cœur, l'ostéoporose et participait à la prévention des AVC. A chaque fois que je rendais visite à mon chirurgien, il semblait avoir de plus en plus de preuves des avantages du THS.

Mon chirurgien a pris sa retraite en 2001 et je suis allée voir le médecin du National Health Service. Quel choc ! Il m'a dit exactement le contraire de mon chirurgien, à savoir qu'il serait bon d'arrêter le THS, car il pouvait augmenter le risque de maladie cardiaque, d'AVC et de cancer du sein, et pouvait provoquer des maux de tête. J'ai reçu un implant supplémentaire, puis je suis passé au Premarin pendant une courte période, mais par la suite, je n'ai pas utilisé le THS pendant environ 8 mois. Mon médecin m'a dit que la décision de poursuivre le THS ou non m'appartenait. J'étais vraiment perdue.

Je ne comprends pas comment le THS et tous ses merveilleux avantages peuvent être renversés en aussi peu de temps. Comment une non-initiée comme moi peut-elle parvenir à prendre une décision claire ? J'ai passé de nombreuses heures à discuter et réfléchir pour savoir si je devais poursuivre le THS, bien que je n'aie pas ressenti beaucoup d'effets néfastes jusqu'ici. Je suis très troublée par toute cette affaire et je suis certaine que c'est le cas des autres femmes. »

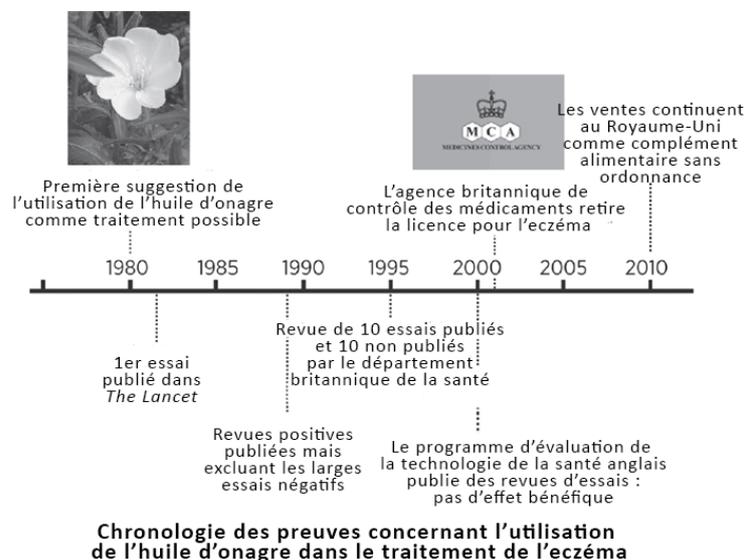
Huntingford CA. *Confusion over benefits of hormone replacement therapy.*  
Lancet 2004;363:332.

Prenez simplement les crises cardiaques. Pendant plus de 20 ans, on a dit aux femmes que le THS réduirait leur risque d'être touchées par cette grave affection ; en fait, ce conseil se fondait sur les résultats d'études biaisées (non-impiales) (cf. Chapitre 1 et Chapitre 6). Par la suite, en 1997, un avertissement a été émis signalant que ce conseil pourrait être erroné : des chercheurs en Finlande et au Royaume-Uni ont examiné systématiquement les résultats d'études rigoureuses.<sup>8</sup> Ils ont découvert que, bien loin de réduire le risque de maladies cardiaques, le THS pourrait en fait l'augmenter. D'éminents commentateurs ont rejeté cette conclusion, mais ce résultat incertain a aujourd'hui été confirmé par deux grands essais bien réalisés. Si les effets du THS avaient été évalués correctement

lorsqu'il a été lancé, les femmes n'auraient pas été mal informées et un grand nombre d'entre elles ne seraient pas décédées prématurément. Pire encore, nous savons aujourd'hui que le THS augmente le risque d'AVC et de développement de cancer du sein.<sup>9</sup> Globalement, le THS reste un traitement très utile pour les femmes présentant des symptômes de la ménopause.<sup>10</sup> Cependant, il est dramatique qu'il ait été si couramment recommandé de façon spécifique pour réduire les crises cardiaques et les AVC. Bien que l'augmentation du risque de ces graves maladies soit modérée, le nombre total de femmes touchées est en fait très important, car le THS a été largement prescrit.

## Huile d'onagre contre l'eczéma

Même si les traitements évalués de façon inadéquate ne tuent pas ou ne sont pas néfastes, l'argent qui leur est consacré peut être gaspillé. L'eczéma est une affection cutanée gênante qui touche aussi bien les enfants que les adultes. Les lésions de la peau sont à la fois disgracieuses et très irritantes. Bien que l'utilisation de crèmes aux stéroïdes améliore cette maladie, il existait des inquiétudes quant aux effets secondaires de ces traitements, notamment l'amincissement de la peau. Au début des années 1980, un extrait naturel d'huile végétale, l'huile d'onagre, est apparu comme une alternative possible présentant peu d'effets secondaires.<sup>11</sup> L'huile d'onagre contient un acide gras essentiel appelé l'acide gamma-linolénique (AGL) et des raisons valables incitaient à l'utiliser. Il était suggéré, par exemple, que la manière dont l'AGL était transformé dans l'organisme (métabolisé) était dégradée chez les patients souffrant d'eczéma. En théorie, la prescription de compléments d'AGL devrait donc être utile. L'huile de bourrache contient encore plus d'AGL et a également été recommandée pour lutter contre l'eczéma.



L'AGL était considéré comme sûr, mais était-il efficace ? De nombreuses études ont été menées pour le savoir, mais elles ont donné des résultats contradictoires. Par ailleurs, les preuves publiées ont été fortement influencées par des études financées par les sociétés fabriquant les compléments. En 1955, le Ministère de la Santé du Royaume-Uni a demandé à des chercheurs sans liens avec les fabricants d'huile d'onagre d'examiner 20 études publiées et non publiées. Aucune preuve d'un bénéfice n'a été trouvée. Le Ministère n'a jamais rendu le rapport public, car les fabricants du médicament s'y sont opposés. Cependant, cinq ans plus tard, une autre revue systématique de l'huile d'onagre et de l'huile

de bourrache réalisée par les mêmes chercheurs et qui, cette fois, a été publiée, a montré que, dans les études les plus grandes et les plus exhaustives, il n'avait été découvert aucune preuve convaincante indiquant que ces traitements fonctionnaient.<sup>12</sup>

Un élément a été laissé de côté : l'AGL ne fonctionnait peut-être qu'à très fortes doses. En 2003, même cette affirmation a été démentie par un essai contrôlé réalisé de façon rigoureuse.<sup>13</sup> Ironiquement, avant que ces résultats aient été publiés, la UK Medicines Control Agency (MCA, qui est ensuite devenue la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) avait enfin retiré leurs homologations de produit, en octobre 2002, à deux importantes préparations d'huile d'onagre, car il n'existait aucune preuve de leur efficacité.

Néanmoins, du fait qu'aucune inquiétude n'ait été exprimée concernant la sécurité de l'huile d'onagre, elle demeure facilement disponible, en vente libre, comme « complément alimentaire » pour lutter contre différentes maladies. Concernant son usage contre l'eczéma, les affirmations d'efficacité sont formulées en termes vagues, tels que « les personnes ayant de l'eczéma peuvent ressentir un soulagement », « peut être utile » et « présente certaines propriétés médicinales qui peuvent agir comme anti-inflammatoire pour des affections telles que l'eczéma. »

#### ÉLÉMENTS ESSENTIELS

- Ni les théories ni les avis professionnels ne peuvent orienter de manière fiable vers des traitements sûrs et efficaces
- Le fait qu'un traitement soit « reconnu » ne signifie pas qu'il fait plus de bien que de mal
- Même si les patients ne pâtissent pas de traitements insuffisamment testés, leur utilisation peut entraîner un gaspillage des ressources individuelles et collectives

### 3. Plus on traite, plus c'est efficace ? Pas sûr

---

Selon une fausse idée couramment répandue, si un traitement fonctionne, plus il est appliqué plus il est efficace. Cela n'est tout simplement pas vrai, en fait l'utiliser davantage peut réduire son efficacité. Quel que soit le traitement, il est difficile de trouver la « bonne » dose, pour laquelle les bénéfices sont importants et les effets indésirables (effets secondaires) sont faibles. Lorsque l'on augmente la dose, les effets bénéfiques atteignent un plateau, mais en général les effets indésirables augmentent. Traiter « plus » peut donc diminuer le bénéfice réel, voir entraîner un effet global néfaste.

Les diurétiques (médicaments qui font uriner) représentent un bon exemple : à faible dose, ils diminuent la pression artérielle et ont peu d'effets indésirables. Une dose plus élevée n'abaisse pas davantage la pression artérielle, mais entraîne des effets indésirables, tels qu'un excès d'urine, une impuissance et une augmentation du taux de sucre dans le sang. De même, la prise d'aspirine à faibles doses, entre un quart et la moitié d'un comprimé ordinaire par jour, favorise la prévention des AVC et présente très peu d'effets indésirables. Cependant, si la prise de plusieurs cachets d'aspirine par jour peut soulager un mal de tête, elle ne préviendra pas davantage les AVC et augmentera le risque d'ulcères de l'estomac.

Bien au-delà des traitements médicamenteux, ce principe de la « bonne » dose s'applique à beaucoup d'autres traitements, notamment à la chirurgie.

#### Traitements intensifs contre le cancer du sein

Les traitements contre le cancer du sein, si souvent préconisés dans les actualités, apportent un enseignement particulièrement important concernant le risque qui existe à supposer que des traitements plus intensifs sont forcément bénéfiques.

Tout au long du 20ème siècle et depuis le début du 21ème, les femmes ont à la fois demandé et subi des traitements excessivement rudes et pénibles. Certains de ces traitements, chirurgicaux et médicaux, dépassaient de loin ce qui était en fait nécessaire pour lutter contre la maladie. Cependant, ils recueillaient aussi indubitablement un grand succès auprès de certaines patientes, ainsi qu'auprès de leurs médecins. Les patientes étaient persuadées que plus le traitement était radical ou toxique, plus il était probable que la maladie soit « vaincue ». Il a fallu de nombreuses années aux médecins et aux patients prêts à mettre en doute la vision classique de cette maladie pour tordre le cou aux idées reçues. Ils ont non seulement dû fournir des preuves fiables pour détruire le mythe du « plus on traite, mieux c'est », mais ont aussi dû faire face au mépris de leurs collègues et des autres patientes, ainsi qu'à la résistance d'éminents praticiens.

### POURQUOI NOUS AGISSONS AINSI

« Pourquoi nous [médecins] faisons ce que nous faisons : parce que c'est ce que font les autres médecins et que nous ne voulons pas être différents, donc nous agissons de même ; parce que c'est ce que l'on [les professeurs, les chargés de cours et les internes (médecins en formation)] nous a appris à faire ; parce que c'est ce que l'on [les professeurs, les administrateurs, les organismes de réglementation, les responsables de l'élaboration des directives] nous a obligés à faire et que nous pensons que c'est ce que nous devons faire ; parce que c'est ce que souhaite le patient et que nous pensons que nous devons le faire ; parce qu'en raison d'autres incitations [des tests inutiles (en particulier par des médecins portés sur les procédures) et des visites] nous pensons que c'est ce que nous devons faire ; parce qu'en raison de la peur [du système juridique, des audits] nous avons l'impression que c'est ce que nous devons faire [« pour nous couvrir »] ; parce que nous avons besoin de temps [pour laisser la nature suivre son cours] ; et enfin et le plus souvent, parce que nous devons faire quelque chose [justification] et que nous ne faisons pas preuve de bon sens. »

Parmar MS. *We do things because* (réponse rapide).  
BMJ. Publié le 1er mars 2004 sur [www.bmj.com](http://www.bmj.com).

Aujourd'hui encore, la peur, alliée à la croyance selon laquelle traiter plus est forcément plus efficace, guide le choix des traitements, même lorsqu'il n'existe aucune preuve d'un bénéfice par rapport aux approches plus simples et que les préjudices connus sont considérables, notamment le risque de décès en raison du traitement lui-même. Cet état d'esprit pousse encore par exemple certaines patientes et leurs médecins à opter pour une chirurgie mutilante « traditionnelle ». D'autres choisissent une chimiothérapie à forte dose, qui s'accompagne d'effets secondaires désagréables et douloureux bien connus, ou l'Herceptin, qui peut provoquer de graves problèmes cardiaques (voir Chapitre 1), même lorsque des traitements plus simples seraient suffisants. Comment cela est-il possible ?

### UN TRAITEMENT RADICAL N'EST PAS TOUJOURS LA MEILLEURE SOLUTION

« Il est très facile pour ceux d'entre nous qui traitent le cancer d'imaginer que les meilleurs résultats sont dus à un traitement plus radical. Les essais randomisés comparant un traitement radical à un traitement moins radical sont essentiels pour protéger les patients des risques inutiles et des effets secondaires précoces ou tardifs de traitements inutilement agressifs. La comparaison est déontologique, car les personnes auxquelles on refuse un bénéfice potentiel sont aussi protégées d'un possible préjudice inutile et personne ne sait si le résultat final sera l'un ou l'autre. »

Brewin T in Rees G, ed. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin*. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

#### Chirurgie mutilante

Jusqu'au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle, la chirurgie était le principal traitement contre le cancer du sein. Cela était dû au fait que l'on pensait que le cancer progressait de manière lente et ordonnée, s'étendant d'abord de la tumeur du sein vers des nœuds lymphatiques locaux, sous l'aisselle par exemple. En conséquence, on concluait que plus l'opération de la tumeur était radicale et rapide, plus il y avait de chances de stopper la propagation de la tumeur. Le traitement se faisait par une chirurgie « locale » étendue, c'est-à-dire une opération sur ou à proximité du sein. On avait beau parler d'opération locale, la mastectomie radicale était tout sauf cela ; elle consistait à retirer de grandes zones du

muscle pectoral et une importante partie du tissu des nœuds lymphatiques des aisselles, ainsi que le sein lui-même.

### LA MASTECTOMIE RADICALE (DE HALSTED) CLASSIQUE

La mastectomie radicale, mise au point à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle par William Halsted, était l'opération la plus souvent réalisée dans les cas de cancer du sein jusqu'au troisième quart du 20<sup>ème</sup> siècle. Non content d'enlever tout le sein, le chirurgien retirait le muscle grand pectoral recouvrant la paroi thoracique. Le muscle petit pectoral, plus petit, était également retiré pour permettre au chirurgien d'accéder plus facilement au creux axillaire (aisselle) afin d'enlever les nœuds lymphatiques et la graisse qui les entoure.

### MASTECTOMIES RADICALES ÉTENDUES

L'idée que « plus on traite, mieux c'est » a conduit des chirurgiens radicaux à procéder à des opérations encore plus étendues au cours desquelles des chaînes de nœuds lymphatiques sous la clavicule et les nœuds mammaires internes sous le sternum étaient retirés. Pour accéder aux nœuds mammaires internes, plusieurs côtes étaient retirées et le sternum était cassé avec un ciseau. Non contents de cela, certains chirurgiens sont allés jusqu'à couper le bras du côté touché et retirer différentes glandes dans tout le corps (les glandes surrénales, l'hypophyse, les ovaires) pour supprimer la production d'hormones dont on pensait qu'elles « alimentaient » la propagation de la tumeur.

Si une femme survivait à de telles opérations, elle se retrouvait avec une cage thoracique gravement mutilée, ce qui était difficile à cacher sous des vêtements. Si l'opération avait été réalisée du côté gauche, il ne restait d'une fine couche de peau pour recouvrir le cœur.

Adapté de Lerner BH,  
*The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America.*  
New York; Oxford University Press, 2003.

Cependant, des spécialistes du cancer du sein réfléchis ont constaté que ces opérations de plus en plus mutilantes ne semblaient pas avoir d'effet sur le taux de mortalité par cancer du sein. Ils ont donc avancé une théorie différente selon laquelle le cancer du sein, au lieu de se propager à partir du sein par les nœuds lymphatiques proches, était en fait une maladie systémique (c'est-à-dire générale) depuis le départ. En d'autres termes, ils ont conclu que les cellules cancéreuses devaient déjà être présentes ailleurs dans l'organisme au moment où la grosseur au sein était détectée (voir ci-dessous). Ils ont suggéré, si tel était le cas, que l'élimination de la tumeur avec une marge adaptée de tissu sain, accompagnée d'un programme de radiothérapie locale, serait plus respectueuse de la femme et pourrait être aussi efficace qu'une opération radicale. L'introduction, plus ou moins à cette époque, des « traitements systémiques », à savoir des traitements qui s'attaquaient à la production ou au développement de cellules cancéreuses ailleurs dans le corps, était également fondée sur cette nouvelle théorie de la propagation du cancer du sein.

Du fait de cette nouvelle façon de penser, les médecins ont préconisé des opérations plus limitées, telles que la tumorectomie, c'est-à-dire l'ablation de la tumeur et d'une marge de tissu normal environnant. La tumorectomie était suivie d'une radiothérapie et, chez certaines femmes, d'une chimiothérapie. Cependant, les partisans de la tumorectomie ont rencontré une très forte résistance à la comparaison de cette nouvelle approche avec la chirurgie radicale. Certains médecins croyaient très fermement en une approche ou en l'autre et les patients réclamaient l'un ou l'autre des traitements.

De ce fait, il a fallu beaucoup de temps pour publier les preuves essentielles concernant les avantages et les préjudices du nouveau traitement proposé comparé à l'ancien.

Néanmoins, malgré ces difficultés, les excès chirurgicaux ont fini par être remis en question, à la fois par les chirurgiens, qui ne souhaitent plus continuer au regard des bénéfices contestables pour leurs patients, et par des femmes qui étaient ouvertement réticentes à l'idée de subir des opérations mutilantes.

Au milieu des années 1950, George Crile, un chirurgien américain, a ouvert la voie en faisant part publiquement de ses inquiétudes concernant l'approche du « plus on traite, mieux c'est ». Pensant qu'il n'existait pas d'autre tactique pour inciter les médecins à avoir une attitude critique, M. Crile lança un appel à leur attention dans un article du célèbre magazine Life.<sup>1</sup> Bien vu : le débat au sein de la profession médicale était désormais public et n'était plus confiné aux milieux universitaires. Par la suite, un autre chirurgien américain, Bernard Fisher, qui travaillait avec des collègues d'autres spécialités, conçut une série d'expériences rigoureuses pour étudier la biologie du cancer. Leurs résultats suggéraient que les cellules cancéreuses pouvaient effectivement voyager sur de grandes distances par le sang, même avant que le cancer primitif soit découvert. La chirurgie agressive avait donc peu de sens si le cancer était déjà présent ailleurs dans l'organisme.

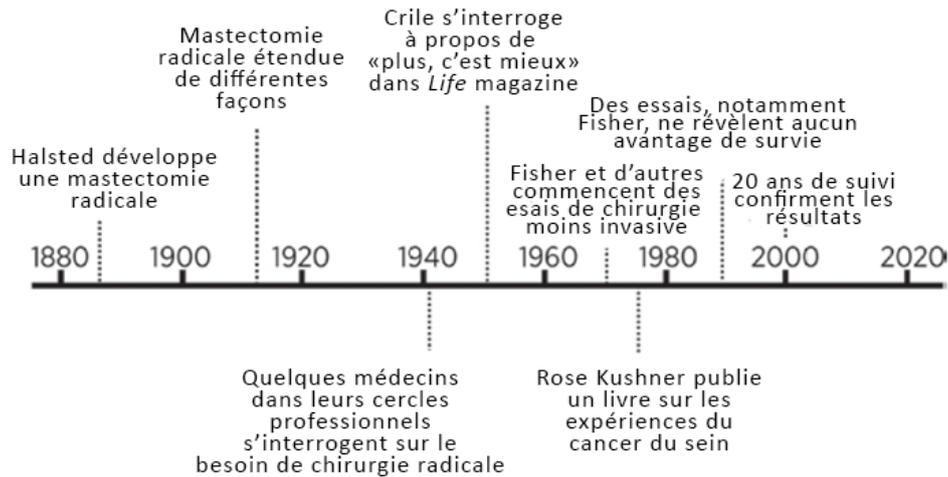
Si M. Crile avait eu recours à son jugement clinique pour recommander et utiliser des traitements locaux moins radicaux, Fisher, ainsi qu'un groupe de plus en plus important de chercheurs, ont contribué à l'élaboration d'une approche plus formelle et plus rigoureuse. Ils ont cherché à confirmer ou infirmer l'intérêt de la chirurgie radicale par la méthode impartiale (juste) la plus connue : les essais randomisés (voir Chapitre 6). Ils étaient parvenus à la conclusion qu'en réalisant ces études, la communauté médicale et la population générale pourraient être convaincues dans un sens ou dans l'autre. En 1971, M. Fisher déclara ouvertement que les chirurgiens avaient la responsabilité éthique et morale de vérifier leurs théories en réalisant de tels essais. Et en effet, le suivi de 20 ans des essais de M. Fisher a montré que, d'après les mesures du risque de décès prématuré, aucun avantage ne pouvait être démontré pour la mastectomie radicale par rapport à la tumorectomie suivie d'une radiothérapie.<sup>2</sup>

#### RÉPARTITION ALÉATOIRE : UNE EXPLICATION SIMPLE

« La randomisation a pour but de minimiser les biais et de s'assurer que les patients dans chaque groupe de traitement soient aussi proches que possible dans tous les aspects connus et inconnus. Cela garantit que toutes les différences trouvées entre les groupes concernant le(s) critère(s) utiles soient dues à des différences quant à l'effet du traitement et non à des différences entre les patients recevant chacun des traitements.

Elle élimine le risque qu'un clinicien assigne consciemment ou inconsciemment un traitement à un type particulier de patient et l'autre traitement à un autre type ou qu'un certain type de patient choisisse un traitement tandis qu'un autre type choisirait l'autre. »

Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for Clinical Trials, 1995.



### Remise en cause de l'approche « plus on traite, mieux c'est » dans la chirurgie du cancer du sein.

Des essais randomisés (voir Chapitre 6) ont également été menés par des chercheurs d'autres pays, comparant le traitement conservateur du sein à la mastectomie radicale, notamment Hedley Atkins et ses collègues au Royaume-Uni au début des années 1960 et, plus tard, Veronesi et ses collègues en Italie. Le tableau général a confirmé les résultats de M. Fisher : aucune preuve n'indiquait que la mastectomie radicale prolongeait la survie, même après un suivi de 20 ans.<sup>3</sup> D'autres essais randomisés, en Suède, en Italie, ainsi qu'au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, ont été réalisés pour comparer de nombreuses autres formes de traitement, notamment la radiothérapie après une chirurgie comparé à une chirurgie seule et une chimiothérapie à court terme comparé à une chimiothérapie à long terme.

Globalement, les résultats de ces premiers essais et d'études de laboratoire détaillées soutenaient la théorie affirmant que le cancer du sein était effectivement une maladie systémique, les cellules cancéreuses se propageant par le sang avant qu'une grosseur au sein soit détectable.<sup>4</sup> A l'échelle mondiale, de plus en plus de médecins ont été convaincus par le nombre croissant de preuves indiquant que la chirurgie radicale était plus néfaste que bénéfique. Enfin, dans les dernières décennies du 20<sup>ème</sup> siècle, les attitudes des patients et du public ont commencé à changer également. Guidés par le travail de patientes activistes comme Rose Kushner (voir Chapitre 11) aux Etats-Unis et ailleurs, des groupes de patientes mieux informées se sont rassemblés dans le monde entier pour remettre en cause l'approche « plus on traite, mieux c'est » de la chirurgie et le paternalisme médical qui l'accompagnait souvent.

Cette activité étendue des patientes et des professionnels de la santé ont effectivement remis en question les excès chirurgicaux du passé presque partout dans le monde. Toutefois, chose étonnante, on signale encore des cas d'opération inutile et mutilante du sein : en 2003, par exemple, plus de 150 opérations radicales du sein ont ainsi été pratiquées au Japon.<sup>5</sup>

Dès 1985, l'important volume d'essais sur le cancer du sein portant sur tous les aspects du traitement permettait difficilement aux personnes de se tenir suffisamment au courant des résultats. Pour remédier à ce problème, Richard Peto et ses collègues à Oxford ont collecté tous les résultats d'essais dans la première d'une série de revues systématiques (voir Chapitre 8) s'intéressant à toutes les informations concernant l'ensemble des femmes ayant participé à ces nombreux essais.<sup>6</sup> Les revues

systematiques des traitements contre le cancer du sein sont désormais mises à jour et publiées régulièrement.<sup>7, 8</sup>

### Greffe de moelle osseuse

Cependant, la disparition de la chirurgie mutilante n'a pas annoncé la mort de l'état d'esprit « plus on traite, mieux c'est », loin de là. Au cours des deux dernières décennies du 20ème siècle, une nouvelle approche de traitement consistant en une chimiothérapie à forte dose suivie d'une greffe de moelle osseuse ou « sauvetage de cellules souches » a été lancée. Un article de New York Times en 1999 résumait les motifs de cette approche :

« Les médecins retirent de la moelle osseuse ou des globules rouges de la patiente, puis lui administrent d'énormes quantités de médicaments toxiques qui détruisent la moelle osseuse dans l'espoir que ces fortes doses élimineront le cancer et qu'une fois réintégrée dans l'organisme, la moelle osseuse sauvegardée se redéveloppera suffisamment rapidement pour que la patiente ne meure pas d'infection. Une version de cette procédure utilisant des dons de moelle osseuse était reconnue depuis longtemps comme un traitement efficace contre le cancer du sang, mais uniquement parce que le cancer se trouvait dans la moelle qui était remplacée. L'utilisation de ce traitement contre le cancer du sein faisait appel à un raisonnement totalement différent, qui n'avait pas été testé. »<sup>9</sup>

---

Aux Etats-Unis, en particulier, des milliers de femmes désespérées ont été poussées à recourir à ce traitement très désagréable malgré le fait que cinq patientes sur 100 décédaient des suites du traitement. Des milliers de dollars ont été dépensés, dont une partie provenait des poches même des patientes. Au final, certaines patientes ont été remboursées par leurs compagnies d'assurance médicale, qui ne s'y sont résolues que sous la pression, malgré le manque de preuves de l'utilité du traitement. Bon nombre d'hôpitaux et de cliniques se sont enrichis avec ces recettes. En 1998, un groupe hospitalier a gagné \$128 millions, principalement par ses centres anticancéreux assurant des greffes de moelle osseuse. Pour les médecins américains, il s'agissait d'une importante source de revenus et de prestige, ainsi que d'un domaine riche qui permettait des publications nombreuses. La demande insistante des patients alimentait le marché. La concurrence des hôpitaux privés américains pour proposer les traitements était intense et celle-ci avait recours à la publicité proposant des prix réduits. Dans les années 1990, même les centres médicaux universitaires américains essayant de recruter des patients pour des essais cliniques proposaient ce traitement. Ces programmes contestables étaient devenus une « vache à lait » pour les services de cancérologie.

L'accès illimité à ces traitements non reconnus présentait un autre inconvénient important : il n'y avait pas assez de patients disponibles pour participer à des essais comparant ces traitements aux traitements standards. De ce fait, il a fallu beaucoup plus de temps que prévu pour obtenir des réponses fiables.

## LA LUTTE POUR LES PREUVES NON BIAISÉES

Les chercheurs pensaient qu'il faudrait environ trois ans pour inscrire environ 1 000 femmes dans les deux études. En fait, cela a pris sept ans. Rien d'étonnant. Les patientes participant aux essais cliniques doivent signer un formulaire de consentement expliquant clairement leur sombre pronostic et indiquant qu'il n'existe aucune preuve démontrant que les greffes de moelle osseuse sont plus efficaces que les traitements standard. Pour intégrer l'essai, vous devez accepter ces réalités, ce qui n'est jamais facile. Cependant, si la patiente reçoit une greffe en dehors d'un essai avec un groupe témoin de patientes, ce que l'on appelle un essai randomisé, des médecins enthousiastes peuvent lui dire qu'une greffe pourrait lui sauver la vie. Bien que les patientes aient droit à la vérité, elles ne vont évidemment pas aller vers les médecins qui leur enlèvent tout espoir.

Adapté de Kolata G, Eichenwald K.  
*Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind.*  
New York Times Special Report, 2 octobre 1999.

Cependant, malgré les difficultés rencontrées pour obtenir des preuves non biaisées face à ces pressions, des essais cliniques ont été réalisés et d'autres preuves ont été examinées de façon critique. En 2004, une revue systématique de l'accumulation des résultats pour la chimiothérapie conventionnelle comparée à la chimiothérapie à forte dose suivie d'une greffe de moelle osseuse, comme traitement général contre le cancer du sein, n'a pas permis d'apporter des preuves convaincantes de son utilité.<sup>10, 11</sup>

### Osez envisager d'en faire moins

Traiter plus n'est donc pas toujours mieux ; ce message demeure important. Aujourd'hui, on observe un engouement chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique (étendu) pour des traitements tels que l'Herceptin (voir ci-dessus et Chapitre 1). Cependant, au mieux, l'Herceptin apporte à ces patientes une petite chance de prolonger leur vie, une différence qui se mesure parfois simplement en jours ou en semaines, au prix de graves effets secondaires et peut même entraîner la mort en raison du traitement lui-même.<sup>12,13</sup>

Cette tendance à surtraiter est également manifeste à l'autre extrême parmi les malades du cancer du sein. On utilise par exemple des traitements excessifs et souvent inutiles chez les femmes présentant des affections précancéreuses, telles qu'un carcinome canalaire in situ (CCIS) détecté par un dépistage du cancer du sein (voir Chapitre 4), alors que le CCIS pourrait ne jamais évoluer au cours de la vie d'une femme et entraîner des problèmes s'il n'était pas traité. Parallèlement, la nécessité d'une intervention courante pour retirer les nœuds lymphoïdes sous l'aisselle, qui peut entraîner des complications désagréables touchant le bras, notamment un lymphœdème (voir Chapitre 5), est de plus en plus remise en question, car son ajout aux autres traitements ne semble pas améliorer la survie.<sup>14</sup>

## ÉLÉMENT ESSENTIEL

- Un traitement plus intensif n'est pas forcément nécessaire et peut, parfois, faire plus de mal que de bien

## 4. Plus le diagnostic est précoce, plus c'est efficace ? Pas sûr

Dans les trois premiers chapitres, nous avons montré comment des traitements testés de façon inadaptée peuvent entraîner de graves préjudices. Nous portons ici notre attention sur le dépistage de signes précoces de maladie chez des personnes apparemment saines. Le dépistage semble vraiment judicieux : comment éviter plus efficacement les graves conséquences des maladies et rester en bonne santé ? Si le dépistage est utile pour plusieurs affections, il peut être aussi bien néfaste qu'efficace.

Dans ce chapitre, nous avons recours à divers exemples de maladies pour montrer pourquoi un diagnostic peut être plus précoce, mais n'est pas toujours plus intéressant, pourquoi de nombreux types de dépistage ne présentent aucun intérêt ou un intérêt incertain et comment les avantages du dépistage ont souvent été trop mis en valeur et les effets néfastes minimisés ou ignorés.

### DE LA PERSONNE AU PATIENT

Le dépistage transformera inévitablement certaines personnes au résultat « positif » en patients ; une transformation qui ne doit pas se faire à la légère.

« Si un patient demande de l'aide à un praticien, le médecin fait son possible. Le médecin n'est pas responsable des défauts de la connaissance médicale. Si, cependant, le praticien lance des procédures de dépistage, il se trouve dans une situation très différente. Le médecin doit, selon nous, avoir des preuves concluantes indiquant que le dépistage peut modifier l'histoire naturelle de la maladie chez une part importante des personnes dépistées. »

Cochrane AL, Holland WW. *Validation of screening procedures.*  
British Medical Bulletin 1971;27:3-8.

Le dépistage des personnes en bonne santé ne doit jamais se faire à la légère ; il existe toujours d'importants inconvénients qui doivent nous rendre prudents. Le dépistage est une intervention médicale, mais pas simplement. La proposition de dépistage est en elle-même une intervention. Même quelqu'un qui choisit de refuser le dépistage conservera un doute tenace et se demandera s'il a pris la « bonne » décision ; c'est humain. Le fait de ne pas se voir proposer d'emblée un dépistage est très différent.

Au mieux, le dépistage ne doit être proposé aux personnes en bonne santé qu'il a pour but de rassurer ou de traiter que s'il existe des preuves solides indiquant que : (a) il fera plus de bien que de mal pour un coût abordable et que (b) il sera mis en œuvre dans le cadre d'un programme de bonne qualité bien géré (voir ci-dessous).<sup>1</sup>

Le dépistage est bien plus qu'un test « ponctuel ». Les personnes invitées à se faire dépister ont besoin de suffisamment d'informations pertinentes, non biaisées, pour pouvoir décider si elles acceptent ou non cette proposition, c'est-à-dire qu'elles ont besoin de savoir ce qui les attend (voir ci-dessous).<sup>2</sup>

Voici une manière de considérer le dépistage :

Dépistage = un test plus une stratégie de prise en charge efficace

## Les leçons du dépistage du neuroblastome

L'expérience avec le dépistage du neuroblastome, un cancer rare qui survient principalement chez les jeunes enfants, est enrichissante de plus d'une manière. Cette tumeur affecte les cellules nerveuses dans différentes parties du corps. Le taux de survie pour les enfants touchés dépend de facteurs tels que la partie du corps concernée, l'étendue de la tumeur au moment du diagnostic et l'âge de l'enfant. Le taux de survie global à cinq ans d'enfants âgés de un à quatre ans lors du diagnostic est d'environ 55 %.<sup>3</sup> Caractéristique curieuse du neuroblastome : il s'agit de l'un des rares types de cancer qui disparaissent parfois totalement sans traitement, un phénomène nommé régression spontanée.<sup>4</sup>

Le neuroblastome était une cible tentante pour le dépistage pour quatre raisons : (1) on ait que les enfants recevant ce diagnostic avant l'âge d'un an ont de meilleures perspectives que ceux chez qui le neuroblastome est diagnostiqué plus tard ;

(2) les enfants atteints de la maladie à un stade avancé sont beaucoup plus affectés que ceux atteints de la maladie au stade précoce ; (3) il existe un test de dépistage simple et bon marché qui peut être réalisé en faisant sécher des couches mouillées et en mesurant les substances présentes dans l'urine et (4) ce test détecte neuf enfants sur dix atteints d'un neuroblastome.<sup>5</sup>

Le dépistage de masse du neuroblastome chez les nouveau-nés à l'âge de six mois a été lancé pour la première fois au Japon en 1985 sans accès à des preuves non biaisées (impartiales) issues d'essais cliniques. Au cours des trois premières années de dépistage à l'échelle nationale, on a diagnostiqué un neuroblastome chez plus de 337 nouveau-nés, dont 97 % étaient en vie en 1990 à la suite du traitement. Cependant, 20 ans plus tard, il n'existait aucune preuve démontrant que le dépistage du neuroblastome avait réduit le nombre d'enfants décédés de ce cancer. Comment l'expliquer ?

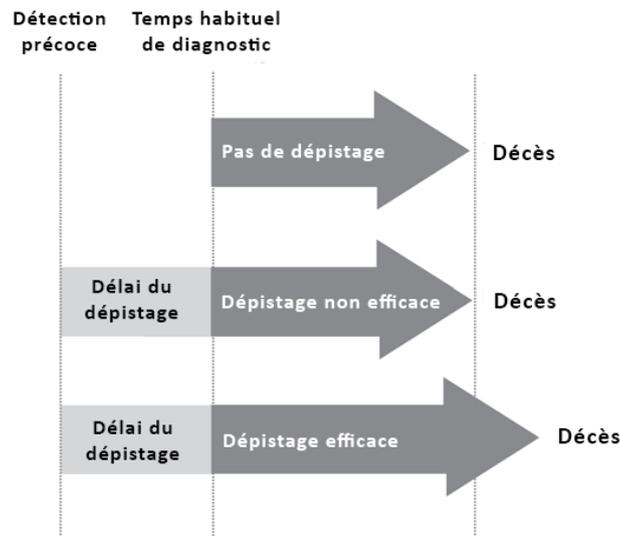
Lorsque les preuves à partir desquelles le dépistage avait été lancé et encouragé au Japon ont été examinées, il s'est avéré qu'elles présentaient de graves défauts, mais il y avait à cela une explication simple. Le chiffre impressionnant d'une survie de 97 % est révélateur de ce que l'on appelle techniquement un « biais d'évolution », ce qui signifie que le dépistage fonctionne mieux pour détecter les maladies d'évolution lente (dans ce cas, les tumeurs grossissant lentement). En revanche, les tumeurs grossissant rapidement ont moins de chances d'être détectées par le dépistage, mais provoqueront des signes cliniques chez le nouveau-né, par exemple un gonflement de l'abdomen, qui seront rapidement portés à l'attention d'un médecin. Ces tumeurs grossissant rapidement sont potentiellement beaucoup plus graves que celles grossissant lentement. Les neuroblastomes d'évolution lente ont généralement un bon résultat, notamment une régression spontanée (voir ci-après).<sup>6</sup>

Les 337 cas diagnostiqués par le dépistage auraient donc de toute façon donné un bon résultat et n'auraient pas compris les nouveau-nés qui auraient eu potentiellement les moins bons résultats. Bien entendu, le dépistage aurait également détecté des neuroblastomes qui auraient disparu de façon naturelle. Sans le dépistage, personne n'aurait jamais connu l'existence de ces tumeurs ; avec le dépistage, par contre, ce surdiagnostic a transformé les nouveau-nés affectés en patients qui ont ensuite été exposés à des effets nuisibles liés au traitement.

De plus, les résultats encourageants d'études de petite taille qui avaient conduit au dépistage national au Japon avaient été au départ analysés en examinant la durée de survie à partir de la date du diagnostic du neuroblastome et non la durée de survie à partir de la date de naissance. Cet élément est important, car le diagnostic plus précoce d'une maladie ne permet pas nécessairement aux patients de vivre plus longtemps, ils vivent simplement plus longtemps avec l'« étiquette » de la maladie. En d'autres termes, la survie semble plus longue, car le « chronomètre de la maladie »

démarre plus tôt. Cela constitue un exemple d'un autre type de biais dit « biais de devancement » qui peut être surmonté en analysant les résultats par date de naissance et non par âge lors du diagnostic.

En revanche, lorsque des preuves non biaisées ont été obtenues à partir d'essais cliniques réalisés au Canada et en Allemagne et portant en tout sur trois millions d'enfants, les chercheurs n'ont pu détecter aucun bénéfice lié au dépistage, mais ils ont constaté des préjudices évidents.<sup>7</sup> Ceux-ci incluaient une opération et une chimiothérapie injustifiées pouvant chacune avoir de graves effets indésirables. A la lumière de ces preuves, le dépistage du neuroblastome chez les nouveau-nés au Japon a été arrêté en 2004.



#### Vivre plus longtemps avec une étiquette de malade.

Pendant ce temps, les nouveau-nés de la Nouvelle-Galles du Sud en Australie ont globalement échappé au dépistage du neuroblastome qui avait été prévu dans les années 1980 après les premières études japonaises encourageantes. Cependant, comme cela a été mentionné plus haut, les résultats japonais montraient une survie plus longue à partir de la date du diagnostic pour les enfants dépistés ; la survie à partir de la date de naissance n'avait pas été analysée. Un spécialiste australien est donc intervenu et a analysé de nouveau les résultats japonais à partir des dates de naissance des nouveau-nés plutôt que des dates de diagnostic. Cette analyse n'a montré aucune différence concernant le taux de survie des enfants dépistés et non dépistés. Cela a convaincu les autorités de Nouvelle-Galles du Sud d'abandonner leur programme de dépistage, épargnant ainsi aux nouveau-nés des préjudices inutiles et des dépenses superflues au service de santé.

#### NE SUPPOSEZ PAS QU'UNE DETECTION PRÉCOCE EST UTILE

« Le dépistage du neuroblastome illustre combien il est facile de tomber dans le piège qui consiste à supposer que parce qu'une maladie peut être détectée de façon précoce, le dépistage est forcément utile. Les deux études démontrent que le dépistage du neuroblastome a non seulement été inutile, mais a conduit à un « surdiagnostic » et a certainement détecté des tumeurs qui auraient connu une régression spontanée. Ces deux études ont indiqué que des enfants dans le groupe dépisté étaient victimes de graves complications dues au traitement. Espérons que les leçons seront tirées lorsqu'il s'agira de mettre en place d'autres programmes de dépistage, par exemple pour le dépistage du cancer de la prostate. »

Morris JK. *Screening for neuroblastoma in children.*  
Journal of Medical Screening 2002;9:56.

## Peser les bénéfices et les préjudices

Il existe de nombreux exemples de dépistage bénéfique. Le test le plus couramment utilisé chez l'adulte est peut-être le contrôle des facteurs de risque de maladie cardiaque et d'AVC qui est pratiqué systématiquement dans le cadre des soins primaires. Des preuves solides indiquent que l'hypertension, des taux de cholestérol dans le sang élevés et le tabagisme augmentent le risque d'être affecté par ces maladies et que le fait de détecter, de conseiller et de traiter les personnes présentant ces facteurs de risque peut prévenir les crises cardiaques et les AVC.

### Dépistage de la phénylcétonurie : un bénéfice évident

Les nouveau-nés subissent systématiquement un dépistage d'une maladie héréditaire appelée phénylcétonurie (PCU). Les bébés atteints de PCU sont incapables de transformer la phénylalanine, une substance qui est présente dans les aliments quotidiens, tels que le lait, la viande, le poisson et les œufs. Si la maladie n'est pas traitée, la phénylalanine s'accumule dans le sang et conduit à de graves dommages cérébraux irréversibles. Le dépistage de la PCU consiste à prélever quelques gouttes de sang au talon du bébé et à les analyser en laboratoire. Si ce « test par piqûre au talon » est positif et que le diagnostic est confirmé par d'autres tests, les bébés sont traités à l'aide d'un régime alimentaire spécial pour les aider à se développer normalement.

### Dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale : prudence

A l'opposé, en termes d'âge, le dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale peut également être bénéfique. L'aorte est le principal vaisseau sanguin du corps humain ; elle part du cœur, traverse la poitrine et s'étend jusqu'à l'abdomen. Chez certaines personnes, la paroi de l'aorte dans l'abdomen s'affaiblit avec l'âge et ce vaisseau commence à se dilater ; on appelle cela un anévrisme, une affection qui se manifeste rarement par des symptômes et est très courante chez les hommes à partir de 65 ans. Les gros anévrismes peuvent finir par se rompre et entraîner une hémorragie sans signes avant-coureurs, provoquant souvent la mort.<sup>8</sup>

Ces preuves concernant la fréquence des anévrismes chez les hommes âgés peuvent servir de base pour lancer un programme de dépistage. Au Royaume-Uni, par exemple, les hommes (mais pas les femmes) lorsqu'ils atteignent l'âge de 65 ans se voient proposer une échographie de dépistage. Les échographies peuvent montrer les gros anévrismes de sorte que ces hommes puissent recevoir les conseils de spécialistes et un traitement, en général une opération. Les hommes ayant de petits anévrismes sont surveillés par des échographies supplémentaires et ceux dont l'aorte n'est pas dilatée n'ont pas besoin de subir un autre dépistage. La qualité du dépistage et de l'opération est d'une importance cruciale. L'opération de l'anévrisme est une intervention majeure et si les taux de complication étaient élevés, les hommes seraient plus nombreux à subir un préjudice qu'à en tirer un bénéfice.

### Dépistage du cancer du sein : reconnu, mais encore controversé

Depuis que le dépistage systématique du cancer du sein à l'aide d'une mammographie est reconnu dans de nombreux pays, on pourrait légitimement supposer que le dépistage mammographique doive se fonder sur des preuves solides indiquant que les bénéfices l'emportent sur les préjudices. Ainsi que l'a fait remarquer un expert américain en santé publique en 2010 : « Aucun test de dépistage n'a fait l'objet d'études plus approfondies. Au cours des 50 dernières années, plus de 600 000 femmes ont participé à 10 essais randomisés, chacun ayant été réalisé avec un suivi d'environ 10 ans. » Il a

cependant poursuivi en indiquant que « En raison de cet extraordinaire effort de recherche, il est curieux que la mammographie de dépistage reste l'un des sujets les plus controversés au sein de la communauté médicale. »<sup>9</sup>

Pourquoi le dépistage mammographique est-il aussi contesté ? Essentiellement parce que les personnes proposant le dépistage et les groupes de patients l'ont « vendu » aux femmes en affirmant qu'il était judicieux de le faire. Les informations fournies aux femmes qui sont invitées à se faire dépistées insistent sur les bénéfices et minimisent les préjudices, les limites et les conséquences.<sup>10</sup> Toutefois, la mammographie ne conduit pas seulement à un diagnostic précoce, mais aussi, comme pour le cancer de la prostate (voir ci-dessous), au diagnostic de cancers qui ne se seraient jamais manifestés au cours de la vie des patientes. De plus, des résultats faux positifs seront également inévitables.

Les preuves les plus fiables proviennent de l'examen, systématique, des résultats d'essais cliniques dans lesquels des femmes ont été assignées au hasard au dépistage ou à l'absence de dépistage. Les résultats de cet examen sont intéressants. Ils montrent que si 2 000 femmes se font dépistées régulièrement pendant dix ans, une femme en tirera un bénéfice, car elle échappera à la mort par cancer du sein, mais, dans le même temps, dix femmes saines deviendront, du fait du dépistage, des « patientes cancéreuses » et seront traitées inutilement. Chez ces femmes, la mammographie a en réalité détecté des lésions qui grossissent si lentement (ou ne grossissent même pas du tout) qu'elles ne se seraient jamais développées en un véritable cancer. Ces femmes saines subiront alors l'ablation d'une partie de leur sein, voire de la totalité, et recevront souvent une radiothérapie et parfois une chimiothérapie.<sup>11</sup>

De plus, 200 femmes dépistées sur 2 000 seront victimes d'une fausse alerte et la tension psychologique qu'elles subiront jusqu'à ce qu'elles sachent s'il s'agit d'un cancer, et même après cela, peut être lourde. Par ailleurs, la recommandation d'une mammographie s'accompagne souvent de conseils d'autopalpation des seins, alors qu'il a également été montré que ces méthodes apportaient plus de préjudices que de bénéfices.<sup>12</sup>

Un expert britannique en santé publique a constaté que la possibilité pour que la mammographie apporte un bénéfice individuel était très faible et a fait observer que « ce n'est pas toujours bien compris. Cela est dû en partie à des dissimulations de la part des organisateurs des services de mammographie qui supposent qu'il faut en souligner les aspects positifs pour garantir une observance [du dépistage] raisonnable. » Après avoir examiné les preuves disponibles en 2010, il fit la remarque suivante : « La mammographie sauve des vies, plus efficacement chez les femmes âgées, mais provoque aussi des préjudices. » Les préjudices auxquels il fait référence sont le surdiagnostic et les faux positifs. Il signala sévèrement que tous les résultats individuels des récentes études de dépistage restaient encore à examiner de façon approfondie et objective.<sup>13</sup> Dans l'attente d'une telle évaluation impartiale, on continue à inviter les femmes à se soumettre à un dépistage mammographique. Au minimum, on doit leur fournir suffisamment d'informations objectives pour leur permettre de décider (avec leur famille et leur médecin si elles le souhaitent) de se présenter ou non au dépistage.

### **Dépistage du cancer de la prostate : des préjudices évidents pour des bénéfices incertains**

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus répandu chez les hommes dans le monde<sup>14</sup> et se divise principalement en deux types. Certains hommes sont atteints d'une forme agressive de la maladie ; ces cancers dangereux se propagent rapidement et le taux de décès est élevé. Toutefois, de nombreux hommes ont des cancers évoluant lentement qui jamais au cours de leur vie ne se développeront de façon à représenter un danger pour leur santé. Idéalement, un test de dépistage détecterait les cancers dangereux, en espérant qu'ils puissent être traités, mais non les cancers évoluant lentement. En effet, le traitement de tous les types de cancers de la prostate risque de

provoquer des effets secondaires pénibles, tels que l'incontinence et l'impuissance, un prix élevé à payer si le cancer n'avait de toute façon pas provoqué de problèmes.<sup>15</sup>

La concentration dans le sang d'une substance appelée antigène spécifique de la prostate (PSA) est importante chez la plupart des hommes atteints d'un cancer de la prostate. Cependant, il n'existe pas de seuil précis différenciant les hommes atteints de cancer des hommes en bonne santé<sup>16</sup> et un homme sur cinq ayant un cancer cliniquement significatif présentera un taux de PSA normal. De plus, malgré leur nom, les PSA ne sont absolument pas spécifiques. Par exemple, des tumeurs de la prostate non cancéreuses, des infections et même des antidouleurs en vente libre peuvent provoquer une augmentation du taux de PSA. Sur ces bases seules, les PSA ont clairement d'importantes limites en tant que test de dépistage.

### SURDIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE

« Le cancer de la prostate a été présenté comme l'exemple par excellence de surdiagnostic. Cela ne signifie pas qu'il n'y ait pas d'hommes échappant à une mort prématurée par cancer de la prostate grâce à un diagnostic précoce, mais nous avons peu de moyens de savoir quels hommes tireront un bénéfice du dépistage et lesquels seront traités inutilement, ce qui aura souvent de graves conséquences indésirables sur leur vie. Le problème essentiel est qu'avec le dépistage du cancer de la prostate, nous trouvons beaucoup plus de cas qu'auparavant et aussi curieux que cela puisse paraître, un grand nombre de ces cancers n'auraient jamais fini par menacer le pronostic vital. Par le passé, les hommes concernés n'auraient jamais su qu'ils avaient un cancer de la prostate ; ils auraient vécu normalement et seraient décédés d'une autre cause, ils seraient morts avec leur cancer de la prostate plutôt qu'en raison de celui-ci. En découvrant tous ces cancers indolents, beaucoup plus d'hommes qu'avant reçoivent un diagnostic de cancer de la prostate. D'où le terme de « surdiagnostic ». C'est le problème majeur auquel est confronté tout homme envisageant de subir un dépistage. »

Chapman S, Barratt A, Stockler M.  
*Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer.*  
Sydney: Sydney University Press, 2010: p25

### LE DÉCOUVREUR DES PSA S'EXPRIME OUVERTEMENT

« Le succès du test a conduit à une catastrophe extrêmement coûteuse pour la santé publique. C'est un problème que je connais malheureusement bien : c'est moi qui ai découvert les PSA en 1970. Les Américains dépensent énormément d'argent pour le dépistage du cancer de la prostate. La facture annuelle s'élève pour le dépistage par les PSA à au moins \$3 milliards, dont une grande part est payée par le système de santé Medicare et l'Administration des Anciens Combattants (Veterans Administration).

On parle beaucoup du cancer de la prostate, mais regardez les chiffres : les hommes américains ont un risque de 16 % de recevoir un diagnostic de cancer de la prostate au cours de leur vie, mais seulement un risque de 3 % d'en mourir, car la plupart des cancers de la prostate évoluent lentement. En d'autres termes, les hommes qui ont la chance de parvenir à un âge avancé ont plus de chances de mourir avec un cancer de la prostate que d'en mourir.

Même dans le deuxième cas, le test n'est pas plus efficace que de jouer à pile ou face. Comme j'essaie de l'expliquer depuis de nombreuses années, le dépistage par les PSA ne permet pas de détecter le cancer de la prostate et, plus important, il ne permet pas de distinguer les deux types de cancer de la prostate, celui qui vous tuera et l'autre. »

Ablin RJ. *The great prostate mistake.* New York Times, 10 mars 2010.

Cependant, le dépistage systématique des PSA chez les hommes sains a été encouragé avec enthousiasme pour le dépistage du cancer de la prostate par des groupes de professionnels, des groupes de patients et les sociétés commercialisant les tests ; il a été largement adopté dans de nombreux pays. Le lobby en faveur du dépistage par les PSA s'est particulièrement fait entendre aux Etats-Unis où on estime que, chaque année, 30 millions d'hommes se soumettent à un dépistage en pensant que c'est la chose raisonnable à faire. Quelles sont donc les preuves qu'une détection précoce du cancer de la prostate avec un dépistage par les PSA améliore les perspectives pour un homme et que sait-on des préjudices associés au test ?

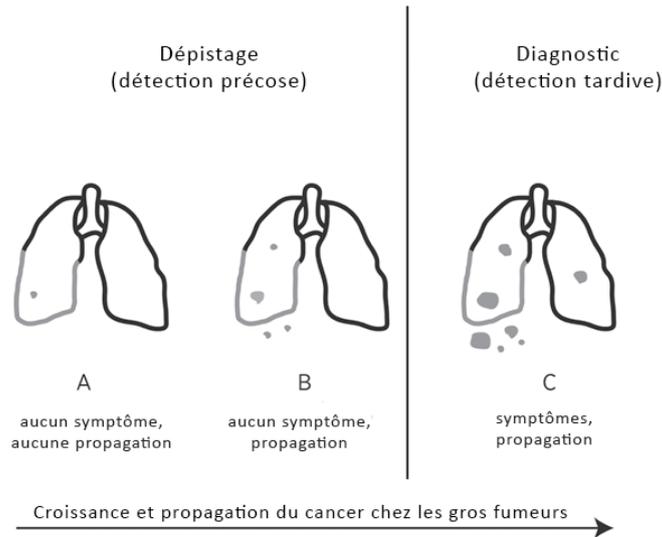
Des preuves de grande qualité concernant les bénéfices et les préjudices du dépistage par les PSA sont désormais disponibles. En 2010, les résultats de tous les essais pertinents ont été examinés de façon systématique. Cette évaluation a montré que, bien que le dépistage par les PSA augmentait la probabilité de recevoir un diagnostic de cancer de la prostate (comme on s'y attendrait), il n'y avait aucune preuve d'un impact sur le taux de décès par cancer ou le taux de décès global.<sup>17</sup>

Le vent serait-il donc en train de tourner pour le dépistage par les PSA ? Richard Ablin, l'homme à l'origine de la découverte des PSA, est convaincu qu'il le faudrait et c'est ce qu'il affirme depuis des années. En 2010, il écrivait : « Je n'ai jamais rêvé il y a quarante ans que ma découverte mènerait à un tel désastre de santé publique motivé par les profits. La communauté médicale doit faire face à la réalité et arrêter l'utilisation inadaptée du dépistage par les PSA. Cela permettrait d'économiser des milliards de dollars et d'épargner à des millions d'hommes des traitements inutiles et invalidants. » Au minimum, tout homme, avant de subir un dépistage par les PSA, devrait être informé des limites du test et des éventuelles conséquences indésirables. Comme l'a fait remarquer un groupe d'experts : « [les hommes] devraient être avertis que le test ne peut pas [leur] dire s'ils ont un cancer mortel, mais qu'il risque de les amener à se soumettre à une batterie de tests et de nombreux traitements qu'il aurait mieux valu éviter. »<sup>18</sup>

### Dépistage du cancer des poumons : précoce, mais pas assez ?

Le dépistage peut détecter la maladie plut tôt, mais pas toujours assez tôt pour que cela fasse une différence (voir Figure).

Certains cancers, par exemple le cancer du poumon, se propagent dans le corps avant que le patient présente des symptômes et avant que des tests puissent détecter la présence du cancer. Les tentatives de détection du cancer du poumon par radiographie pulmonaire illustre ce problème (voir stade B sur la Figure). Dans les années 1970, plusieurs études à grande échelle chez de gros fumeurs ont montré que, malgré une détection plus précoce des cancers, aucune preuve ne démontrait que cela conduisait à une diminution des décès en raison de cette maladie. Les cancers du poumon détectés à la radiographie s'étaient déjà propagés au-delà des poumons. Les patients vivaient donc plus longtemps en portant ce diagnostic de cancer et étaient traités plus tôt, mais il n'a pas été prouvé que cela apportait une quelconque différence concernant leur espérance de vie.



**Évolution et propagation du cancer du poumon  
chez les gros fumeurs.**

Plus récemment, un essai randomisé à grande échelle portant sur 53 000 gros fumeurs et anciens gros fumeurs a comparé un dépistage par radiographie pulmonaire à un dépistage par un type particulier de tomodensitométrie (TDM) appelé TDM hélicoïdale. Les deux groupes ont été assignés à trois procédures de dépistage annuelles. La TDM hélicoïdale a diagnostiqué des cancers du poumon à un stade encore plus précoce que la radiographie et pour une petite partie des patients, cette détection s'est faite suffisamment tôt (stade A sur la Figure) pour que le traitement soit bénéfique (346 décès par cancer du poumon dans le groupe avec TDM hélicoïdales contre 425 dans le groupe avec radiographies). Cependant, ce résultat bénéfique a été obtenu aux dépens d'un grand nombre de personnes désignées à tort comme atteintes d'un cancer du poumon. Globalement, pour 1 000 gros fumeurs ayant passé trois radiographies ou TDM annuelles, sur un suivi de huit ans, trois personnes de moins sont décédées d'un cancer du poumon, mais 13 sont tout de même décédées malgré une détection plus précoce et 223 ont obtenu un résultat faux positif ayant nécessité des examens supplémentaires.<sup>19</sup>

### ENCOURAGER LE DÉPISTAGE

« Il peut être aisé d'encourager le dépistage. Suscitez la crainte en exagérant le risque. Offrez de l'espoir en exagérant le bénéfice du dépistage et ne parlez pas des préjudices. Cela est particulièrement facile avec le cancer, car aucun diagnostic n'est plus redouté. De plus, nous connaissons tous la rengaine : s'il est détecté tôt, nous sommes mieux protégés. Pas sûr, et si vous y croyez, on pourra vous dire d'aller vous faire soigner.

« Si vous êtes une femme de plus de 35 ans, assurez-vous de programmer une mammographie. A moins que vous ne soyez pas encore convaincue de l'importance de cet examen. Dans ce cas, il n'y a peut-être pas que pour vos seins que vous devez consulter. » Old American Cancer Society Poster.

Les messages vantant les mérites du dépistage sont partout. Régulièrement, aux informations, vous entendez des personnes célèbres affirmant que le fait que leur cancer ait été diagnostiqué tôt leur a sauvé la vie. Il est très rare d'entendre l'histoire de personnes ayant reçu des lésions en raison d'un surdiagnostic et d'un traitement excessif.

Les magazines à succès racontent des histoires pleines d'émotions, mais totalement non représentatives, de jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein craignant de mourir en laissant leurs jeunes enfants.

Les centres hospitaliers utilisent le dépistage comme une stratégie commerciale et proposent des tests gratuits pour attirer les patients. Les annonces des services publics, comme le slogan de l'American Cancer Society ci-dessus, parlent d'elles-mêmes. »

Woloshin S, Schwartz LM. *Numbers needed to decide*.  
Journal of the National Cancer Institute 2009;101:1163-65.

### Les tests génétiques : quelquefois utiles, souvent douteux

Il n'y a pas si longtemps, les « tests génétiques » étaient plus ou moins limités à des affections, généralement rares, dues à un gène unique, par exemple la myopathie de Duchenne, une atrophie musculaire débutant pendant l'enfance, ou la maladie de Huntington, un trouble du système nerveux évolutif qui commence généralement par toucher les personnes d'âge moyen. Les tests génétiques sont pratiqués pour diagnostiquer ces maladies, mais peuvent également servir de tests de dépistage chez des personnes saines dont les antécédents familiaux indiquent que leur probabilité de développer le trouble en question est supérieure à la moyenne et peuvent permettre d'orienter leurs projets familiaux.

Cependant, la plupart des maladies ne peuvent pas être attribuées à un seul gène défectueux. Généralement, les maladies dépendent de la manière dont interagissent les variantes de risque dans plusieurs gènes, ainsi que de l'interaction de ces variantes de risque avec des facteurs environnementaux. Ce n'est que dans le cas d'une combinaison « critique » de variantes de risque génétique et de facteurs environnementaux qu'une maladie se manifestera.<sup>1</sup>

Bien qu'il soit compliqué d'associer la plupart des maladies aux gènes aberrants, les médias et les défenseurs des tests génétiques destinés directement aux consommateurs vantent les mérites et la simplicité de l'analyse des risques génétiques. Tout ce que vous avez à faire, c'est envoyer un échantillon de salive à une société qui analysera votre ADN ; elle prendra votre argent et vous enverra votre profil. Cependant, les informations que vous recevrez ont peu de chances de vous aider, vous ou votre médecin, à établir des prédictions utiles concernant le risque que vous avez de développer une maladie, sans même parler du traitement à envisager. Cette approche d'auto-analyse ne remplit évidemment pas les critères d'un test de dépistage utile (voir ci-dessous). Toutefois, le résultat peut parfaitement vous angoisser et compliquer la prise de décision ; il peut également avoir de plus larges implications, sur les membres de votre famille par exemple. Comme l'a expliqué un journaliste médical australien : « Pour toute personne préoccupée par la médicalisation croissante de la vie, le marché des tests génétiques est sans aucun doute l'une des dernières frontières, où une technologie

apparemment inoffensive peut transformer des personnes saines en patients craintifs en redéfinissant leur personnalité par de multiples prédispositions génétiques à la maladie et au décès précoce. »<sup>20</sup>

### NE JOUEZ PAS AU POKER AVEC VOS GÈNES

« Agir en ne connaissant que les variantes d'un seul gène (ou même de quelques gènes) ressemble au fait de miser tout son argent sur une main au poker en n'ayant vu qu'une seule carte. Vous ignorez les cartes que vous ont données les facteurs génétiques, ainsi que les effets qu'aura votre environnement, et au lieu de 5 cartes, on parle ici de plus de 20 000 gènes et de plusieurs milliers de facteurs environnementaux. De plus, l'effet d'un gène peut être annulé par l'effet du mode de vie, des antécédents familiaux ou par la présence d'autres gènes, des gènes protecteurs. Un grand nombre d'entre nous possèdent des gènes défectueux sans que ceux-ci provoquent des maladies. »

Sense About Science. *Making sense of testing: a guide to why scans and other health tests for well people aren't always a good idea*. London: Sense About Science 2008, p7. Disponible sur le site [www.senseaboutscience.org](http://www.senseaboutscience.org)

### Les objectifs du dépistage et l'importance des preuves

Les exemples que nous avons déjà donnés montrent qu'avant de se lancer sans réfléchir dans un dépistage à grande échelle, il est utile de s'arrêter un moment pour prendre en compte les éléments clés des programmes de dépistage et pour nous rappeler leurs objectifs. Les personnes auxquelles on propose de subir un dépistage n'ont pas ou n'ont pas remarqué de symptômes ou de signes de la maladie dépistée, elles n'ont pas consulté de médecin concernant le trouble en question. L'objectif du dépistage chez des personnes ou des populations est de réduire le risque de décès ou de futurs problèmes de santé dus à une maladie particulière en proposant un test censé permettre d'identifier les personnes pour lesquelles un traitement pourrait être bénéfique.<sup>1,21</sup> Le but du dépistage n'est pas simplement de diagnostiquer la maladie plus tôt, car cela peut n'être utile à personne et peut même entraîner des préjudices.

Les critères essentiels pour déterminer la valeur des tests de dépistage ont été exposés brièvement dans un rapport de l'Organisation mondiale de la Santé en 1968.<sup>22</sup> Ces critères ont encore été affinés pour traduire la manière dont les soins de santé sont dispensés aujourd'hui. Les personnes invitées à subir un dépistage ont besoin d'avoir suffisamment d'informations objectives concernant le test proposé, notamment les préjudices, les conséquences et les limites possibles, ainsi que les bénéfices potentiels, afin de pouvoir prendre une décision éclairée.

On peut principalement résumer les éléments essentiels en conseillant de ne pas subir de dépistage sauf si :

- La maladie dépistée est importante en termes de santé publique, si, par exemple, elle est grave et/ou touche un grand nombre de personnes
- Il existe un stade précoce reconnaissable de la maladie
- Il existe un traitement efficace et acceptable contre cette maladie, de sorte que le dépistage pourrait en modifier le résultat
- Il existe un test valable et fiable permettant de détecter la maladie et étant acceptable pour les personnes auxquelles on propose le dépistage
- Le programme de dépistage est de bonne qualité et présente un bon rapport coût/efficacité dans les conditions dans lesquelles il est censé être proposé

- Les informations fournies aux personnes sont impartiales, fondées sur des preuves solides et claires quant aux préjudices possibles (ex. surdiagnostic conduisant à un traitement excessif), ainsi qu'aux bénéfices potentiels
- L'invitation au dépistage n'est pas coercitive, c'est-à-dire qu'elle indique que l'on peut raisonnablement la décliner
- Il y a toutes les chances que les risques de préjudice physique ou psychologique pour les personnes auxquelles on propose le dépistage soient inférieurs à la probabilité de bénéfice
- Il existe des établissements adéquats pour le diagnostic et le traitement des anomalies détectées par le dépistage

### LE CIRQUE DU DÉPISTAGE

En 2009, retraité depuis peu, un professeur de neurologie s'étant longtemps intéressé à la prévention des AVC apprit que des voisins avaient reçu un dépliant les invitant à subir un dépistage de l'AVC et d'autres complications de la maladie cardiovasculaire. Le prospectus, envoyé par une société de dépistage des maladies vasculaires, leur proposait de se rendre dans une église locale (et de payer £152, \$230, €170) pour une série de tests. Intrigué, d'autant plus que certaines des informations sur le prospectus présentaient des faits de façon trompeuse, il décida de s'y rendre lui-même.

« Le premier test était un dépistage de l'anévrisme aortique [dilatation de l'artère principale transportant le sang provenant du cœur] réalisé par une échographie pratiquée par une femme qui ne souhaitait pas parler des implications potentielles de la découverte d'un anévrisme. On proposait ensuite des mesures de la pression artérielle à la cheville et au bras « pour détecter des problèmes de circulation », suivies par un petit bonus non-vasculaire : un dépistage de l'ostéoporose à la cheville. Puis, on passait un électrocardiogramme pour détecter les « problèmes avec les deux cavités supérieures du cœur ». Enfin, une échographie des carotides [artères du cou] permettait de détecter « l'accumulation de plaque ». Lorsque je leur ai demandé ce que pouvait provoquer cette accumulation, ils m'ont dit que des caillots de sang pouvaient se former et provoquer un AVC. Questionnés sur le type de traitement que l'on pourrait me donner, ils m'ont vaguement parlé de médicaments fluidifiant le sang, mais n'ont absolument pas mentionné l'opération jusqu'à ce que je demande directement si cela était possible, ce qui était le cas. « Est-ce que ça pourrait être dangereux ? », demandai-je innocemment. On me répondit que les risques dépendraient d'un bilan complet réalisé par mon généraliste avec qui je devrais discuter des anomalies détectées lors des tests.

Tout cela s'est déroulé sans aucune confidentialité (sauf pour le dépistage de l'anévrisme aortique). Apparemment, aucun médecin n'était présent et l'équipe n'a montré aucune intention ni aucun souhait d'entamer une discussion concernant les implications de résultats faux positifs ou faux négatifs, les implications des véritables anomalies en termes de pronostic ou les risques et bénéfices des traitements.

Ce n'était qu'un dépistage, ni plus ni moins, réalisé pour faire du profit. On me refilerait les résultats sous 21 jours ouvrables et mon généraliste devrait se débrouiller avec les conséquences émotionnelles et physiques des anomalies éventuelles, véritables ou non, même si elle n'avait pas demandé que je passe ces tests. Inévitablement, tout ce cirque du dépistage a toutes les chances de provoquer de l'anxiété chez les personnes fragiles sans prendre le temps de discuter ou sans assumer la moindre responsabilité quant aux conséquences des éventuelles anomalies détectées. »

Warlow C. *The new religion: screening at your parish church.*  
BMJ 2009;338:b1940

Ces critères renforcent le message que nous indiquions au début de ce chapitre : toute décision de lancement d'un programme de dépistage devrait être fondé sur des preuves de bonne qualité, non seulement concernant son efficacité, mais aussi quant à son risque de provoquer des préjudices.

## Qui est normal ?

### TDM du corps entier

Parmi les tests proposés dans les cliniques privées, on trouve la tomodensitométrie (TDM) du corps entier qui permet d'examiner la tête, le cou, la poitrine, l'abdomen et le bassin. Elle est proposée directement à la population et est généralement pratiquée sans passer par le médecin généraliste/de soins primaires des personnes concernées. La tomodensitométrie du corps entier est souvent mise en avant pour garder une longueur d'avance sur une maladie potentielle, en supposant qu'un résultat « normal » sera rassurant. Toutefois, non seulement la tomodensitométrie est onéreuse, mais il n'existe par ailleurs aucune preuve qu'un bénéfice global pour la santé soit obtenu en pratiquant ces tests sur des personnes ne présentant pas de symptômes ou de signes de maladie.

De plus, l'exposition aux rayonnements est considérable. Elle est 400 fois supérieure à celle pour une radiographie du thorax, à tel point qu'en 2007, le comité sur les aspects médicaux des rayonnements dans l'environnement (COMARE) au Royaume-Uni a fortement recommandé que les « services » proposant des dépistages par TDM du corps entier chez les personnes asymptomatiques cessent de proposer ces examens.

En 2010, après consultation, le gouvernement a annoncé son intention d'instaurer des règles plus strictes concernant l'usage des scanners du corps entier. De même, la Food and Drug Administration américaine a émis un avertissement à l'attention de la population en indiquant que ces scanners ne présentaient aucun bénéfice établi pour les personnes en bonne santé. Elle a ajouté que « bon nombre de personnes ne comprennent pas que le fait de passer un examen de dépistage par TDM du corps entier ne leur apportera pas forcément la « tranquillité d'esprit » qu'elles espèrent ou les informations qui leur permettraient de prévenir un problème de santé. Un résultat anormal peut, par exemple, ne pas être grave et un résultat normal peut être inexact. »<sup>23, 24, 25</sup>

### Le juste milieu

Trouver le juste milieu entre la recherche trop zélée des maladies et le fait de passer à côté de personnes qui pourraient tirer un bénéfice d'une détection précoce n'est jamais facile et conduit inévitablement à des décisions peu appréciées. Tous les systèmes de santé doivent utiliser leurs ressources avec parcimonie si on veut que toute la population en profite. Ce principe fondamental signifie, bien entendu, que les programmes de dépistage ne doivent pas uniquement se fonder sur des preuves solides lorsqu'ils sont mis en place, mais doivent également être régulièrement réexaminés pour vérifier s'ils sont utiles, car des preuves supplémentaires s'accumulent et les circonstances changent. Un élément important à prendre en compte est le fait de savoir si les programmes de dépistage doivent être proposés à des pans entiers de la population ou cibler davantage les personnes présentant un risque élevé de développer une maladie.

### ÉLÉMENTS ESSENTIELS

- Un diagnostic plus précoce ne conduit pas forcément à de meilleurs résultats et aggrave parfois les choses
- Les programmes de dépistage ne doivent être lancés que sur la base de preuves solides quant à leurs effets
- Le fait de ne pas lancer un programme de dépistage peut être la meilleure décision
- Les personnes invitées à subir un dépistage doivent recevoir des informations objectives
- Les bénéfices du dépistage sont souvent vantés exagérément
- Les préjudices provoqués par le dépistage sont souvent minimisés ou ignorés
- Une bonne communication concernant les bénéfices, les préjudices et les risques du dépistage est essentielle

## 5. Gérer l'incertitude concernant les effets des traitements

---

Dans ce chapitre, nous examinons les incertitudes qui entourent presque invariablement les effets attribués aux traitements, qu'ils soient nouveaux ou anciens. Par exemple, il est probable que peu de personnes mettraient en doute l'utilisation systématique de l'oxygène chez les personnes ayant eu une crise cardiaque, pourtant il n'existe pas de preuves solides indiquant que l'oxygène est utile et certaines indiquent que cela pourrait provoquer des dommages. Cette incertitude n'a jamais été examinée de façon adéquate<sup>1</sup> et de nombreux autres effets de traitement sont contestés.

### Les effets de traitement spectaculaires : rares et facilement reconnaissables

Il n'arrive que très rarement que les preuves soient aussi claires qu'elles ne laissent aucun doute quant à l'efficacité d'un traitement.<sup>2</sup> Dans de telles situations, l'effet du traitement est souvent spectaculaire et immédiat. Prenons le cas du trouble du rythme cardiaque appelé fibrillation ventriculaire caractérisé par des contractions musculaires dans les ventricules (cavités inférieures) du cœur qui deviennent totalement désorganisées. Il s'agit d'une urgence médicale, la mort peut survenir en quelques minutes. La technique consistant à « choquer » le cœur avec un courant électrique continu émis par un défibrillateur et appliqué sur la poitrine est utilisée pour rétablir un rythme cardiaque normal ; en cas de réussite, l'effet est pratiquement instantané.

Parmi les autres effets spectaculaires (voir également le Chapitre 6, p. 66), on peut citer le drainage de pus pour soulager la douleur due aux abcès, la transfusion sanguine pour traiter le choc provoqué par une grave hémorragie et l'insuline (une hormone produite par le pancréas) pour contrôler le diabète. Jusque dans les années 1920, les patients atteints de diabète mouraient jeunes et souffraient énormément, dépérissant en raison de taux de sucre dans le sang élevés et incontrôlables. Très rapidement, les premiers résultats des tests chez l'animal ont conduit à l'utilisation de l'insuline chez les patients, avec une réussite remarquable, leur réaction était presque miraculeuse à l'époque. Autre exemple de cette même période : l'utilisation du foie, dont il sera démontré plus tard qu'il est une source de vitamine B12, chez les patients atteints d'une anémie pernicieuse. Dans ce type d'anémie, mortelle à l'époque, le nombre de globules rouges chutait progressivement jusqu'à atteindre des niveaux désespérément faibles, les patients avaient alors une pâleur fantomatique et ressentaient une profonde faiblesse. Lorsque l'on administrait à ces patients de l'extrait de foie, ils se rétablissaient rapidement et aujourd'hui, la vitamine B12 est prescrite couramment pour traiter cette forme d'anémie.

Certains exemples du début de ce siècle mettent en lumière des résultats tout aussi spectaculaires.

#### Traitement au laser des taches de vin

Les marques de naissance appelées taches de vin sont provoquées par des vaisseaux sanguins dilatés et malformés présents de façon permanente sur la peau. Apparaissant souvent sur le visage, elles peuvent persister, foncent souvent à mesure que l'enfant grandit et peuvent gravement défigurer la personne atteinte. De nombreux traitements ont été essayés au fil des années, notamment la cryothérapie, l'opération et les rayons, mais avec peu d'efficacité et de nombreux effets secondaires. Le lancement du traitement au laser a donné des résultats impressionnants : l'amélioration est généralement visible après une seule séance de laser dans la plupart des types de lésions et les

dommages provoqués par la dispersion de la chaleur du laser sur les tissus cutanés environnants est temporaire.<sup>2, 3</sup>

### **Imatinib contre la leucémie myéloïde chronique**

Des résultats impressionnants ont également été observés chez des patients recevant de l'imatinib pour traiter une leucémie myéloïde chronique.<sup>4, 5</sup>

Avant la mise sur le marché de l'imatinib à la fin des années 1990, ce type de leucémie réagissait très faiblement aux traitements standards. Lorsque ce nouveau médicament a été essayé, au début chez des patients qui n'avaient pas réagi au traitement classique, la perspective pour les patients s'est grandement améliorée. L'imatinib stabilise la maladie, semble prolonger la vie sensiblement comparé à l'époque avant l'imatinib et présente des effets secondaires essentiellement bénins. On le considère aujourd'hui comme la première option de traitement.

### **Le baiser de la mère**

Les méthodes peu techniques peuvent également avoir des effets spectaculaires. Les jeunes enfants se mettent parfois de petits objets dans le nez, des jouets en plastique ou des billes, par exemple, mais ils ont souvent des difficultés à souffler pour expulser ces corps étrangers. La technique du « baiser de la mère » pour dégager l'objet en question, qui consiste pour un parent à bloquer la narine non-obstruée tout en soufflant dans la bouche de l'enfant, est la simplicité même, mais elle est aussi très efficace.<sup>2, 6</sup>

### **Un nouveau traitement pour les taches de naissance appelées fraises**

Les traitements ayant des effets spectaculaires sont parfois découverts par accident. Prenons l'exemple d'une affection survenant chez le nourrisson et appelée l'hémangiome. Tout comme les taches de vin, elle est également due à une malformation des vaisseaux sanguins immatures. Dans les cas d'hémangiome, de petits vaisseaux sanguins se regroupent pour former une masse. Les hémangiomes affectent principalement la peau, en général sur la tête et le cou, mais peuvent apparaître dans des organes internes du corps, tels que le foie. Les lésions cutanées, souvent appelées fraises en raison de leur aspect en relief et de leur couleur rouge vif, ne sont généralement pas visibles à la naissance, mais apparaissent plus ou moins au cours de la première semaine de vie. Elles ont tendance à grossir rapidement les trois premiers mois, puis la vitesse de croissance ralentit. Dans la plupart des cas, elles disparaissent d'elles-mêmes avant que l'enfant ait atteint l'âge de cinq ans et laissent une légère marque rose ou une zone de peau relâchée.

Cependant, certains hémangiomes doivent être traités en raison de leur localisation, car ils peuvent par exemple recouvrir un œil ou bloquer le nez. Un traitement peut également être nécessaire du fait d'autres complications. Les hémangiomes ulcérés peuvent s'infecter ou une insuffisance cardiaque peut se développer chez les patients présentant des lésions très étendues, car le cœur doit pomper beaucoup de sang à travers les vaisseaux sanguins présents dans la masse.

Jusqu'à une époque récente, les stéroïdes étaient le traitement médical de première intention contre les hémangiomes problématiques. Puis en 2008, des médecins ont obtenu des résultats spectaculaires avec un autre traitement qu'ils ont découvert par hasard. Ils utilisaient des stéroïdes pour traiter un

bébé ayant un énorme hémangiome qui recouvrait presque le visage et l'œil droit. Cependant, malgré ce traitement, le bébé a développé une insuffisance cardiaque. Pour la traiter, ils ont commencé à administrer au bébé un médicament standard pour cette maladie appelé le propranolol. A leur grand étonnement, l'aspect de l'hémangiome a commencé à s'améliorer en 24 heures et en une semaine, la tumeur s'était réduite suffisamment pour que le bébé puisse ouvrir une paupière. Après six mois de traitement, l'hémangiome avait disparu. L'année suivante, les médecins ont utilisé le propranolol chez une douzaine d'enfant avec le même succès. Ces résultats impressionnants ont été reproduits par d'autres médecins chez de petits nombres d'enfants et le propranolol est aujourd'hui étudié de façon plus approfondie chez un plus grand nombre de nourrissons.<sup>7,8</sup>

### LES AVANCÉES PROGRESSIVES NE FONT PAS LES GROS TITRES

« La science elle-même ne fait pas vraiment l'actualité ; par nature, elle fait plutôt l'objet d'articles de fond, car elle ne connaît généralement pas de progrès soudains qui font date. Elle évolue avec des sujets et des théories apparaissant progressivement, soutenus par une foule de preuves issues de différentes disciplines et fournissant des degrés d'explications différents. Pourtant les médias demeurent obsédés par les « nouvelles découvertes capitales. »

Goldacre B. *Bad Science. London: Fourth Estate, 2008, p219.*

### Les effets de traitement modérés : habituels et pas si évidents

La plupart des traitements n'ont pas d'effets spectaculaires et des essais contrôlés sont nécessaires pour les évaluer. Parfois même, un traitement peut avoir un effet spectaculaire dans certaines circonstances et pas dans d'autres.

Bien que la vitamine B12 soit indiscutablement efficace contre l'anémie pernicieuse (voir ci-dessus), le débat reste ouvert à ce jour quant à savoir si les patients ont besoin d'un traitement

trimestriel ou plus fréquent. Cette question ne pourra trouver de réponse que par des essais contrôlés rigoureusement comparant les options. De plus, si le soulagement de la douleur liée aux remplacements de hanches est spectaculaire, les mérites relatifs de différents types d'articulations de hanche artificielles sont bien plus subtils. Ils peuvent toutefois être importants, certains pouvant par exemple s'user plus vite que d'autres. Pour ce qui est du traitement au laser des taches de vin (voir ci-dessus), il reste également beaucoup à apprendre. Si ce traitement demeure « la référence », la recherche continue à s'intéresser aux raisons pour lesquelles certaines lésions reprennent une couleur sombre après plusieurs années, ainsi qu'aux effets de différents types de lasers, éventuellement associés au refroidissement de la peau.<sup>9, 10</sup>

Enfin, si l'aspirine réduit sensiblement le risque de décès chez les patients victimes d'une crise cardiaque si elle est administrée rapidement après le diagnostic, le fait de savoir si la prise d'aspirine pour prévenir les crises cardiaques et les AVC fait plus de bien que de mal dépend de ce que les patients présentent ou non une maladie cardiovasculaire sous-jacente. Les bénéfices (la réduction du risque de crises cardiaques, d'AVC et de décès d'origine cardiovasculaire) doivent être comparés aux risques, à savoir les hémorragies, en particulier le type d'AVC provoqué par des hémorragies cérébrales, et les hémorragies intestinales. Chez les patients ayant déjà une maladie cardiovasculaire, les bénéfices du médicament dépassent largement les risques. Cependant, chez les personnes par ailleurs en bonne santé, les bénéfices de l'aspirine ne sont pas clairement supérieurs au risque d'hémorragie (voir Chapitre 7).<sup>11</sup>

### Lorsque les médecins ne sont pas d'accord

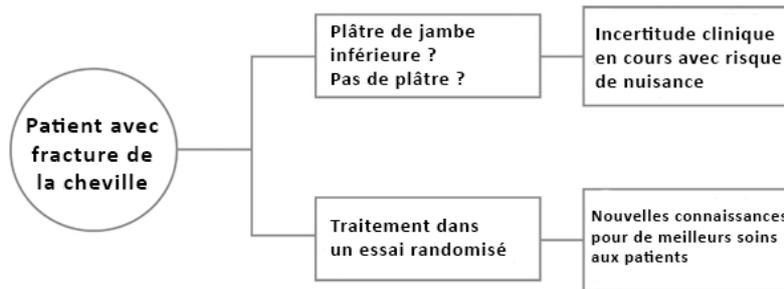
Pour un grand nombre de maladies et d'affections, il existe une grande incertitude quant à la mesure dans laquelle les traitements fonctionnent et quant au traitement le plus adapté pour chaque patient. Cela n'empêche pas certains médecins d'avoir des avis très affirmés concernant les traitements, même si ces avis peuvent être différents selon les médecins. Cela peut conduire à d'importantes différences entre les traitements prescrits pour une affection donnée.

Dans les années 1990, alors qu'il était en vacances aux Etats-Unis, Iain Chalmers, l'un des auteurs, s'est cassé la cheville et a été soigné par un chirurgien orthopédique. Celui-ci a placé la jambe dans une attelle temporaire et a indiqué que l'étape suivante, une fois que la jambe aurait dégonflé, serait un plâtre qu'il garderait six semaines. De retour chez lui deux jours plus tard, Iain s'est rendu à la clinique de traumatologie locale où un chirurgien orthopédique britannique a rejeté ce conseil sans hésitation. Selon lui, il ne serait absolument pas indiqué de plâtrer la jambe. Face à cette évidente incertitude professionnelle, Iain a demandé s'il pouvait participer à une comparaison contrôlée afin de déterminer quel traitement était le meilleur. Le chirurgien britannique lui a répondu que les essais contrôlés étaient destinés aux personnes ne sachant pas si elles avaient raison ou tort et qu'il était certain d'avoir raison.

Comment est-il possible d'avoir des avis professionnels aussi différents et comment un patient doit-il réagir face à cela ? Chaque chirurgien était sûr de savoir ce qu'il convenait exactement de faire. Pourtant leurs avis totalement divergents ont révélé une incertitude dans la profession tout entière concernant la meilleure manière de traiter une fracture banale. Existait-il des preuves solides indiquant quel traitement était le meilleur ? Dans ce cas, l'un des chirurgiens ou les deux n'en avaient-ils pas connaissance ? Ou personne ne savait-il quel traitement était le meilleur (voir Figure).

Peut-être les deux chirurgiens n'étaient-ils pas d'accord sur la valeur qu'ils accordaient aux résultats particuliers des traitements : il est possible que le chirurgien américain ait été plus préoccupé par le soulagement de la douleur, d'où la recommandation d'un plâtre, tandis que son confrère britannique aurait été plus inquiet de la possibilité d'une perte de masse musculaire qui survient lorsqu'un membre est immobilisé de cette manière. Dans ce cas, pourquoi aucun d'eux n'a demandé à Iain quel était le résultat le plus important pour lui, le patient ? Vingt ans plus tard, l'incertitude persiste quant à la manière de prendre en charge cette lésion très courante.<sup>12</sup>

Il existe ici plusieurs questions distinctes. Tout d'abord, existait-il des preuves fiables comparant les deux approches très différentes recommandées ? Si tel était le cas, ces preuves montraient-elles leurs effets respectifs sur des résultats (douleur diminuée, fonte musculaire réduite, par exemple) qui pourraient être importants pour Iain ou d'autres patients qui pourraient avoir d'autres préférences que les siennes ? Mais que fallait-il faire s'il n'existait aucune preuve fournissant les informations nécessaires ?



Que doit faire le médecin ?

### FAIRE FACE AUX INCERTITUDES : UNE QUESTION DE VIE OU DE MORT

« Le fait de ne pas affronter les incertitudes concernant les effets des traitements peut entraîner des souffrances et des décès évitables à très grande échelle. Si, lorsque le diazépam et la phénytoïne ont été mis sur le marché en tant qu'anticonvulsivants contre l'éclampsie, ils avaient été comparés au sulfate de magnésium, qui était utilisé depuis des dizaines d'années, des centaines de milliers de femmes auraient échappé à la souffrance et à la mort. De même, si les effets des stéroïdes systémiques contre les traumatismes crâniens avaient été évalués avant que ce traitement soit largement adopté, des dizaines de milliers de décès inutiles auraient pu être évités. Il ne s'agit que de deux exemples parmi de nombreux autres qui auraient pu servir à montrer que les médecins ont la responsabilité professionnelle d'aider à étudier les incertitudes quant aux effets des traitements. »

Chalmers I. *Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility?*

Journal of the Royal Society of Medicine 2007; 100: 440.

Certains médecins savent très bien quoi faire lorsqu'il n'existe pas de preuves fiables quant aux effets de traitements alternatifs et sont prêts à discuter de cette incertitude avec les patients. Un médecin spécialisé dans les soins aux personnes victimes d'AVC a par exemple fait remarquer que, même si les données validées montraient que ses patients s'en sortaient mieux s'ils étaient soignés dans un service de traitement des AVC, on ignorait encore, pour de nombreux types de patients, s'ils devaient ou non recevoir des médicaments thrombolytiques (voir également Chapitre 11, p. 115). En discutant des options de traitements avec ses patients, il expliquait que ces médicaments pouvaient faire plus de bien que de mal, mais que ce pouvait en fait être le contraire pour certains patients. Il a ensuite expliqué pourquoi, en parlant à un patient pour lequel le rapport risque / bénéfice n'était pas clair, il a eu le sentiment qu'il ne pouvait lui recommander ce traitement que dans le cadre d'une comparaison rigoureusement contrôlée, ce qui devait permettre de réduire les doutes.<sup>13</sup> Des incertitudes demeurent concernant plusieurs aspects des médicaments thrombolytiques.<sup>14</sup>

## FAIRE FACE À L'INCERTITUDE EST UNE ATTITUDE PROFESSIONNELLE

« L'une des principales qualités du professionnalisme devrait être la capacité à repérer l'incertitude en médecine et à y faire face. Chaque jour, des professionnels affrontent et gèrent des incertitudes concernant la pathogenèse des maladies, le diagnostic et le traitement. Pourtant, les incertitudes intrinsèques dans tous ces domaines de l'activité médicale sont rarement reconnues explicitement et certains professionnels ne sont toujours pas à l'aise pour avouer le doute, en particulier dans leur relation avec les patients. L'incertitude est également une importante motivation qui pousse la recherche médicale à améliorer la santé humaine, le cœur de la mission du MRC. A l'avenir, il sera de plus en plus important pour les professionnels de la médecine de tenir compte des résultats de recherche accumulés concernant leur domaine de pratique de façon qu'ils sachent où se situent les incertitudes et quelles recherches sont en cours ou sont nécessaires pour y remédier. De manière générale, une marque de professionnalisme dans le futur sera la sensibilité à la recherche pour le bénéfice des patients. Certains professionnels de santé participeront activement à la recherche, mais tous devront chercher à l'encourager et, le cas échéant, à impliquer activement leurs patients dans le programme de la recherche médicale, et tous devront appliquer les résultats de ces recherches dans leur pratique professionnelle. »'

Source : Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism. 2005

### La caféine contre les problèmes respiratoires chez les bébés prématurés

Les importantes différences entre les traitements utilisés contre une affection particulière apportent des preuves claires de l'incertitude professionnelle concernant les avantages respectifs des différents traitements. Par ailleurs, le fait que certaines pratiques soient ancrées peut signifier qu'il faille plus de temps pour que ces incertitudes soient examinées par des essais contrôlés. L'utilisation de la caféine chez les bébés prématurés offre un exemple parlant. Ces bébés ont souvent des difficultés à respirer correctement et s'arrêtent parfois de respirer brièvement. Cette affection est appelée l'apnée du prématuré et touche la plupart des bébés nés avant 34 semaines de grossesse. A la fin des années 1970, il a été démontré que le traitement à la caféine réduisait ces épisodes et celui-ci a ensuite été utilisé par certains pédiatres.

Cependant, les effets de la caféine sont restés controversés. Bien que des essais contrôlés aient montré que la caféine réduisait les épisodes d'apnée, de nombreux pédiatres ne pensaient pas que les épisodes étaient suffisamment graves pour justifier l'utilisation de ce médicament et certains s'inquiétaient du fait qu'il pouvait ne pas être sûr chez ces tout petits bébés. Par conséquent, certains bébés ont reçu le traitement et d'autres non. Lorsque ces incertitudes ont finalement été examinées par une grande étude internationale plus de 30 ans après le lancement du traitement, il s'est avéré que ce simple traitement ne réduisait pas seulement les difficultés respiratoires, mais, chose très importante, améliorait sensiblement la probabilité de survie à long terme sans paralysie cérébrale ni retard de développement du nourrisson. Si cette incertitude avait été examinée lorsque le traitement a été lancé, moins de bébés auraient développé des handicaps.<sup>15, 16</sup>

### Des antibiotiques durant le travail prématuré

Des essais contrôlés de traitements ayant des effets bénéfiques escomptés et censés être sans danger peuvent montrer qu'aucune de ces deux qualités supposées n'existe. Les médecins prescrivent des traitements avec les meilleures intentions, en particulier lorsqu'ils peuvent apporter un espoir dans une situation désespérée. Une théorie suggérait par exemple qu'une infection « silencieuse »

(subclinique) pouvait déclencher un travail précoce et un accouchement prématuré. Cette théorie a conduit des médecins à prescrire des antibiotiques à certaines femmes enceintes dans l'espoir que cela pourrait aider à prolonger la grossesse. Personne ne pensait sérieusement que l'utilisation d'antibiotiques de cette manière entraînerait de graves problèmes. En fait, certaines preuves indiquent que les femmes elles-mêmes souhaitaient recevoir des antibiotiques et pensaient : « essayons cela, ça ne peut pas faire de mal. »

### LES MÉDECINS PARLENT DES CONJECTURES LORS DE LA PRESCRIPTION

Lors d'une conversation fictive entre deux médecins, un généraliste fait la remarque suivante : « Une grande partie de ce que nous faisons revient à faire des conjectures et je doute que vous et moi nous sentions très à l'aise par rapport à cela. La seule manière de déterminer si quelque chose fonctionne, c'est de réaliser un véritable essai, mais les procédures sont lourdes. Alors que faisons-nous ? Ce que nous voulons. Je suis sûr que, parfois, cela fonctionne, avec l'expérience clinique et tout le reste. Peut-être que les autres fois, nous pouvons tout aussi bien avoir raison ou tort, mais comme ce que nous faisons n'est pas désigné comme un essai, personne ne le contrôle et aucun de nous n'en tire un enseignement. »

Adapté de Petit-Zeman S. *Doctor, what's wrong?*  
Making the NHS human again. London: Routledge, 2005, pp79-80.

Lorsqu'un essai contrôlé portant sur ce traitement a fini par être réalisé, les résultats ont eu des implications cliniques claires. Pour commencer, aucun bénéfice n'a été détecté. De plus, un suivi à long terme des bébés de l'étude a montré que ceux ayant été exposés aux antibiotiques avaient plus de risques que ceux dans les groupes de comparaison d'être victimes de paralysie cérébrale et de problèmes de langage, de vision et de marche. Ces risques étaient restés ignorés au cours des dizaines d'années durant lesquelles des antibiotiques avaient été prescrits aux femmes sans preuves adéquates issues d'essais contrôlés portant sur leurs effets. Comme cela arrive souvent, les personnes qui recevaient un traitement mal évalué dans le cadre d'une pratique clinique « normale » étaient plus susceptibles de subir des préjudices que celles recevant le même traitement, prescrit dans un cadre de recherche. En d'autres termes, les personnes étaient généralement plus à risque lorsqu'elles ne prenaient pas les médicaments dans le cadre d'un essai contrôlé.<sup>17, 18, 19</sup>

### Le cancer du sein

Le traitement du cancer du sein (voir Chapitre 3) offre un autre exemple d'incertitude professionnelle. Il existe une variabilité extrême dans l'utilisation de l'opération, de la radiothérapie et de la chimiothérapie. On ignore encore le meilleur traitement des cancers du sein au stade précoce et des « pseudo-cancers » du sein, de même que le nombre idéal de nœuds lymphatiques à retirer de l'aisselle ou s'il faut vraiment en retirer.<sup>20</sup> Comme si cela ne suffisait pas, des sujets particulièrement importants pour les patients, tels que le soulagement de la fatigue liée au traitement ou la meilleure manière de traiter un lymphœdème sous le bras (une conséquence pénible et invalidante de l'opération et de la radiothérapie de l'aisselle), n'ont pas encore fait l'objet d'essais adéquats.

FAIRE FACE AUX INCERTITUDES QUANT AUX EFFETS DES TRAITEMENTS

Que faire à présent ? Les cliniciens doivent pouvoir avoir recours à des ressources fournissant les meilleures preuves disponibles concernant un traitement, des preuves tirées de l'expérience collective et de revues systématiques de toutes les études fiables existantes. Si, après cela, ils considèrent qu'il subsiste une incertitude quant à un traitement, ils doivent être prêts à en parler avec leurs patients et à leur en expliquer les raisons. Les patients et les cliniciens peuvent alors discuter ensemble des options en tenant compte des préférences des premiers. Ces discussions peuvent soulever d'autres incertitudes qui doivent être acceptées et examinées. Ce n'est qu'en admettant conjointement qu'il demeure des incertitudes que des progrès constants pourront être réalisés pour rendre les traitements plus adaptés et plus sûrs. L'incertitude est donc une condition préalable au progrès et non l'aveu d'un « échec ». Cette attitude positive pour gérer les incertitudes est désormais traduite dans certaines recommandations professionnelles. Au Royaume-Uni, la dernière version du recueil de recommandations Good Medical Practice du General Medical Council indique aux médecins que, dans le but de maintenir et d'améliorer leur efficacité, ils « doivent aider à dissiper les incertitudes concernant les effets des traitements. »<sup>21</sup> Pour cela, les patients et les cliniciens doivent travailler ensemble pour concevoir de meilleures recherches (voir Chapitre 11).

### Proposer un traitement dans le cadre d'un essai contrôlé

Que convient-il donc de faire lorsqu'il existe une importante incertitude quant aux effets de traitements nouveaux ou anciens qui n'ont pas été correctement évalués ? La réponse évidente est de suivre l'exemple du médecin soignant ses patients victimes d'AVC, tel que nous l'avons présenté ci-dessus : il faut lever l'incertitude en ne proposant des traitements mal évalués que dans le cadre d'une recherche conçue pour en apprendre plus tant sur leurs effets souhaités que sur leurs effets indésirables.

Ainsi que l'a exprimé un spécialiste de l'éthique médicale :

« Si nous avons des doutes concernant les bénéfices intrinsèques respectifs de [différents] traitements, nous ne pouvons être certains de ces bénéfices lors de l'utilisation de l'un d'eux, spécialement pour traiter un patient en particulier. Il semble donc illogique et contraire à l'éthique de poursuivre dans une voie ou dans l'autre avant la réalisation d'un essai adéquat. La réponse à la question « Quel est le meilleur traitement pour ce patient » est donc : « L'essai ». L'essai EST le traitement. S'agit-il d'expérimentation ? En effet, mais il ne s'agit que de faire un choix face à un doute et de recueillir des données. Cela importe-t-il que le choix soit « aléatoire » ? Evidemment pas. Après tout, quelle meilleure manière de choisir y aurait-il devant une incertitude ? »<sup>22</sup>

Proposer des traitements dans le cadre d'essais contrôlés peut faire une énorme différence en termes de résultats pour les patients. L'histoire de la leucémie infantile en est un exemple très frappant. Jusqu'aux années 1960, presque tous les enfants atteints de leucémie décédaient rapidement après que le diagnostic était établi. Aujourd'hui, environ 85 enfants sur 100 survivent. Cette avancée a été possible parce que la plupart des enfants atteints de leucémie ont participé à des essais randomisés comparant le traitement standard disponible à une nouvelle variante de ce traitement.<sup>23</sup> Par conséquent, pour la plupart des enfants cancéreux, la meilleure option de traitement est choisie par le biais de leur participation à des essais de ce type.

Si aucun essai de ce genre n'est disponible, les résultats de l'utilisation de traitements nouveaux ou non testés doivent au minimum être enregistrés d'une manière standardisée, par exemple en utilisant une liste d'éléments dont le laboratoire ou les autres tests qui seront utilisés pour diagnostiquer une affection et les tests qui seront pratiqués pour évaluer l'effet du traitement. Le plan d'étude pourrait également être enregistré dans une base de données, comme cela devrait être le cas pour les essais cliniques (voir Chapitre 8). De cette manière, les résultats peuvent accroître la somme des connaissances au profit des patients recevant le traitement non-testé et de tous les autres patients. Des fortunes ont déjà été investies dans des systèmes d'information de santé qui pourraient aisément être utilisés pour saisir ces données pour le bénéfice des patients et de la population (voir également Chapitre 11).<sup>24</sup>

### LES PATIENTS PEUVENT-ILS SUPPORTER L'INCERTITUDE ?

« Où en sommes-nous donc de la gestion des incertitudes relatives aux effets des traitements ? Bien que tout le monde s'accorde à dire que les patients sont des partenaires dans la recherche médicale et les décisions de santé, la difficulté qu'il y a à parler de l'incertitude thérapeutique perturbe certains médecins. Une partie d'entre eux craignent simplement de provoquer de l'anxiété, une préoccupation sans doute sincère, mais néanmoins paternaliste. D'autres tentent de justifier leurs actes en évoquant un équilibre entre deux arguments éthiques : le devoir éthique de dire la vérité qui implique d'être explicite concernant les incertitudes, face à l'obligation morale de protéger les patients d'un poids émotionnel. Les patients sont-ils prêts à gérer l'incertitude ? Nous devons le découvrir. Les gens sont peut-être bien plus solides que ne le soupçonnent les médecins. »

Evans I. More nearly certain. *Journal of the Royal Society of Medicine*  
2005;98:195-6.

Il faudra qu'il y ait des changements si l'on veut dissiper plus efficacement les doutes relatifs aux effets des traitements. Certains d'entre eux, en particulier la plus grande implication des patients, sont abordés plus loin dans cet ouvrage (voir Chapitres 11 et 12). Cependant, nous souhaitons insister sur une question précise, évoquée ci-dessus. Lorsqu'il n'existe pas assez d'informations sur les effets d'un traitement, les connaissances peuvent être développées en s'assurant que les cliniciens proposent uniquement ce traitement dans le cadre d'une évaluation formelle jusqu'à ce que l'on en sache plus sur son intérêt et ses éventuels inconvénients. Pourtant, certaines attitudes répandues, y compris des systèmes de réglementation de la recherche (voir Chapitre 9), découragent en réalité cette approche permettant de limiter les risques.

Ce problème vexa un pédiatre britannique il y a plus de 30 ans. Celui-ci fit observer de manière lapidaire qu'il avait besoin d'une permission pour donner un traitement à la moitié de ses patients (c'est-à-dire pour déterminer ses effets en donnant le nouveau traitement à la moitié des patients et le traitement existant à l'autre moitié dans le cadre d'une comparaison contrôlée), mais pas s'il souhaitait donner à tous le même traitement à titre de prescription standard.<sup>25</sup> Cette contradiction continue de réapparaître régulièrement et décourage les cliniciens qui veulent réduire les incertitudes relatives aux effets de leurs traitements. De manière générale, l'effet est que les professionnels de santé peuvent être dissuadés de générer des connaissances à partir de leur expérience dans le traitement des patients. Ainsi que l'a fait remarquer le sociologue américain Charles Bosk : « tout est permis, tant que l'on promet de ne pas tirer d'enseignements de l'expérience. »

Expliquer l'incertitude exige clairement des compétences et un certain degré d'humilité de la part des médecins. Beaucoup d'entre eux ne se sentent pas à l'aise lorsqu'il s'agit d'expliquer à d'éventuels participants à un essai clinique que personne ne sait quel traitement est le meilleur. Toutefois, l'attitude de la population a changé : les médecins arrogants qui « se prennent pour Dieu » sont de

plus en plus rejetés. Nous devons nous attacher à former des médecins qui n'aient pas honte d'admettre qu'ils sont humains et qu'ils ont besoin de l'aide et de la participation des patients dans la recherche pour apporter plus de certitude dans le choix des traitements (voir Chapitres 11 et 12).

Le principal obstacle pour de nombreux cliniciens et patients est le manque de connaissance des caractéristiques des essais contrôlés des traitements, une question que nous abordons ci-après (voir Chapitre 6).

#### ÉLÉMENTS ESSENTIELS

- Les effets spectaculaires des traitements sont rares
- Les incertitudes concernant les effets des traitements sont très courantes
- De légères différences entre les effets de différents traitements sont fréquentes et il est important de les détecter de manière fiable
- Lorsque personne ne connaît la réponse en cas d'incertitude importante quant aux effets d'un traitement, il convient de prendre des mesures pour réduire cette incertitude
- On pourrait faire beaucoup plus pour aider les patients à contribuer à réduire les incertitudes concernant les effets des traitements

## 6. Essais contrôlés de traitements

---

Les principes qui sous-tendent les essais contrôlés de traitements peuvent être méconnus d'un grand nombre de lecteurs, mais ils ne sont pas compliqués. En fait, une grande partie de notre compréhension intuitive, quotidienne, du monde en dépend. Ils ne sont pourtant pas bien enseignés dans les écoles et sont souvent inutilement enveloppés d'un discours complexe. En conséquence, beaucoup évitent le sujet en pensant qu'ils ne sont pas capables de le comprendre. Nous espérons que ce chapitre, ainsi que les deux suivants, vous convaincront que vous connaissez en fait déjà les principes fondamentaux et que vous comprendrez facilement pourquoi ils sont importants. Les lecteurs souhaitant approfondir ces questions trouveront des documents supplémentaires sur le site [www.testingtreatments.org](http://www.testingtreatments.org) et dans The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

### Pourquoi des essais contrôlés des traitements sont-ils nécessaires ?

#### La Nature, cette guérisseuse

De nombreux problèmes de santé auront tendance à s'aggraver sans traitement et certains empireront malgré le traitement. Cependant, certains disparaissent d'eux-mêmes, c'est-à-dire qu'ils se résorbent spontanément. Comme l'a indiqué un chercheur participant aux essais sur un traitement proposé contre le rhume : « si un rhume est traité énergiquement, il disparaîtra en sept jours, mais si on ne s'en occupe pas, il disparaîtra au bout d'une semaine. »<sup>1</sup>

De manière plus cynique : « La Nature guérit, mais c'est le médecin qui passe à la caisse. » Enfin, bien entendu, le traitement peut en fait aggraver les choses.

C'est parce que les gens se rétablissent souvent sans aucun traitement spécifique que l'évolution « naturelle » et l'issue des maladies sans traitement doivent être prises en compte lorsque les traitements sont testés. Pensez à une occasion où vous avez eu un mal de gorge, une crampe d'estomac ou une éruption cutanée inhabituelle. Ces affections se résorbent souvent d'elles-mêmes, sans véritable traitement. Pourtant, si vous aviez effectivement reçu un traitement (même un traitement inefficace), vous auriez pu supposer que ce traitement avait fait disparaître les symptômes. Pour résumer, la connaissance de l'évolution naturelle d'une maladie, notamment la probabilité pour qu'elle disparaisse d'elle-même (rémission spontanée), peut éviter d'utiliser des traitements inutiles et de croire à tort en des remèdes à l'efficacité non établie.

Lorsque les symptômes d'une maladie apparaissent et disparaissent, il est particulièrement difficile d'essayer de déterminer avec précision les effets des traitements. Les patients souffrant d'arthrite, par exemple, ont toutes les chances de consulter lorsqu'ils ont une crise particulièrement douloureuse laquelle, par nature, a peu de risques de durer. Que le traitement qu'ils reçoivent ensuite soit le traitement habituel ou un traitement complémentaire, efficace ou inefficace, il est probable que leur douleur diminue après son administration, tout simplement parce que la crise s'apaise. Naturellement, toutefois, les praticiens et les patients auront tendance à attribuer ces améliorations au traitement pris, même s'il pourrait n'en être absolument pas responsable.

## ERREUR SUR LA GUÉRISON

. . . « on prétend qu'il est attesté par des preuves que, par la prise de Tabac, un grand nombre de personnes se trouveraient soignées de diverses maladies, car, par ailleurs, aucun homme n'a jamais eu à en subir de préjudice. Cet argument participe en premier lieu d'une grave erreur et, en second lieu, d'une absurdité monstrueuse : lorsqu'un homme malade voit sa maladie à son maximum, qu'à cet instant il prend du Tabac et que, par la suite, sa maladie suit ensuite l'évolution naturelle du déclin et, par conséquent, que le patient retrouve la santé, le Tabac est alors, en vérité, l'artisan de ce miracle. »

James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A counterblaste to tobacco. In: The workes of the most high and mightie prince, James. Publié par James, Evêque de Winton, et Deane de la Chapelle royale de sa Majesté. Londres : imprimé par Robert Barker et John Bill, imprimeurs de sa Majesté le Roi, 1616: pp 214-222.

### Les effets bénéfiques de l'optimisme et des illusions

Les raisons psychologiques pour lesquelles les gens attribuent les améliorations de leur état au traitement qu'ils ont reçu sont aujourd'hui mieux comprises. Nous avons tous tendance à supposer que si un événement en suit un autre, le premier peut avoir été responsable du second. Nous sommes aussi enclins à voir des schémas là où il n'en existe aucun, un phénomène démontré de nombreuses fois dans des domaines aussi divers que le jeu de pile ou face, les cours de la bourse et les lancers de basket. Nous sommes également tous sujet à un problème appelé biais de confirmation : nous voyons ce que nous nous attendons à voir, « croire, c'est voir. » Tous les éléments allant dans le sens de nos convictions nous pousseront davantage à croire que nous avons raison. A l'inverse, nous pouvons ne pas reconnaître ou accepter facilement les informations qui contredisent nos opinions et donc avoir tendance à fermer les yeux sur ces données, souvent inconsciemment.

## CROIRE, C'EST VOIR

Le médecin britannique Richard Asher a fait observer dans l'un de ses essais destinés aux médecins que :

« Si vous croyez fermement en votre traitement, même si des essais contrôlés montrent qu'il est parfaitement inutile, vos résultats sont alors bien meilleurs, ainsi que vos revenus. Je pense que cela explique la réussite remarquable de certains des membres les moins doués, mais les plus crédules de notre profession, mais aussi la violente aversion pour les statistiques et les essais contrôlés que les médecins en vogue et qui réussissent ont l'habitude de présenter.

Asher R. Talking sense (Lettsomian lecture, 16 Feb, 1959). Transactions of the Medical Society of London, vol LXXV, 1958-59. Reproduit dans : Jones, FA, ed. Richard Asher talking sense. London: Pitman Medical, 1972.

La plupart des patients et des cliniciens espèrent, bien entendu, que les traitements seront utiles. Ils peuvent conclure que quelque chose fonctionne uniquement parce que c'est en accord avec leur conviction que cela devrait fonctionner. Ils ne cherchent pas ou écartent les informations qui sont contraires à leurs certitudes. Ces effets psychologiques expliquent également pourquoi les patients qui sont convaincus qu'un traitement permettra de soulager leurs symptômes peuvent tout à fait ressentir des améliorations de leur état, même si le traitement n'a en réalité aucun principe actif (un traitement « fictif » souvent appelé « placebo »). Des patients ont signalé des améliorations après avoir reçu des

comprimés de sucre, des injections d'eau, des traitements avec des gadgets électriques inactivés et après avoir subi des opérations durant lesquelles rien ne se passe hormis une petite incision qui est ensuite recousue.

Prenons l'exemple d'un test comparant différents régimes amincissants. Les chercheurs ont recruté des téléspectateurs d'une émission en vogue qui souhaitent perdre du poids et les ont assignés à un régime parmi six proposés. L'un de ces régimes, le thé bai lin, avait été présenté comme un moyen efficace de perdre du poids. Le poids moyen des personnes suivant un régime a diminué dans les six groupes, mais bien plus chez certaines que chez d'autres. Cependant, lorsque les résultats ont été présentés à la télévision, il a été révélé que l'un des régimes, le « régime carotte » n'était pas du tout un régime amincissant. Il avait été inclus dans le test pour fournir une « référence » pour la perte de poids qui n'était due à aucun des six régimes, mais à des changements d'habitudes alimentaires provenant d'autres facteurs et qui avaient poussé les participants à manger différemment.<sup>2</sup>

### Il faut aller au-delà des impressions

Si les patients pensent que quelque chose les aide, cela n'est-il pas suffisant ? Pourquoi est-il important de faire des efforts et d'engager des dépenses pour mener des recherches afin de tenter d'évaluer les effets du traitement de façon plus formelle et de tenter, peut-être, de découvrir si, et dans ce cas comment, ce traitement les a aidés ? « Il existe au moins deux raisons. L'une est que les traitements qui ne fonctionnent pas peuvent nous détourner de ceux qui fonctionnent. L'autre raison est que de

nombreux traitements (sinon la plupart) présentent des effets secondaires indésirables, certains à court terme, d'autres à long terme et d'autres enfin non encore établis. En n'utilisant pas ces traitements, les patients peuvent éviter ces effets indésirables. Cela vaut donc la peine d'identifier les traitements qui ont peu de chances d'être utiles ou qui pourraient apporter plus de préjudices que de bénéfices. La recherche peut également révéler des informations importantes sur la manière dont les traitements fonctionnent et ainsi indiquer des possibilités de développement de traitements plus efficaces et plus sûrs.

La recherche sur les effets des traitements est pertinente partout, mais en particulier dans les communautés qui s'efforcent de partager les ressources de santé équitablement entre tous les patients, par exemple, dans le British National Health Service ou la US Veterans Health Administration. Dans ce cadre, il faut toujours décider quels traitements ont une valeur intéressante pour les ressources forcément limitées qui sont disponibles pour les soins de santé. Si on administre à des patients des traitements dont l'utilité n'a pas été établie, cela peut impliquer que d'autres soient privés de traitements dont il a été montré qu'ils étaient bénéfiques.

Rien de tout cela ne doit laisser entendre que les impressions et les idées des patients et des cliniciens quant aux effets des traitements n'ont pas d'importance. Il arrive souvent, au contraire, qu'elles soient à l'origine d'une étude formelle de nouveaux traitements apparemment prometteurs. Faire suivre ces impressions par des recherches formelles peut parfois permettre de détecter à la fois les effets néfastes et utiles des traitements. C'est par exemple une femme qui avait été traitée avec du diéthylstilbestrol (DES) au cours de sa grossesse vingt ans plus tôt qui a pour la première fois suggéré que cela avait pu provoquer chez sa fille un cancer du vagin rare (voir Chapitre 2, p.28). Et lorsqu'un patient a mentionné les effets secondaires inattendus d'un nouveau traitement prescrit pour son hypertension, ni lui ni son médecin n'auraient imaginé que cette remarque conduirait à l'identification du médicament le plus vendu de tous les temps : le sildénafil (Viagra).

Les impressions que l'ont les personnes à propos des effets des traitements ne doivent donc pas être ignorées, mais il est rare qu'elles puissent servir de base fiable pour tirer des conclusions solides concernant les effets des traitements, sans parler de recommander des traitements à d'autres patients.

### Mais que sont au juste les essais contrôlés ?

La plupart d'entre nous savons qu'il ne faut pas prendre une annonce dans les médias concernant un nouveau progrès médical pour argent comptant. Cependant, la triste vérité est qu'il faut aussi se méfier des articles sur des traitements, même dans des revues apparemment réputées. Les allégations trompeuses et exagérées à propos des traitements sont courantes et il est important de pouvoir évaluer leur fiabilité.

Nous courons deux risques en prenant au pied de la lettre les rapports sur les effets des traitements. Nous pourrions conclure à tort qu'un traitement utile est en fait inutile, voire dangereux. Nous pourrions tout aussi bien conclure à tort qu'un traitement inutile, voire dangereux, est en fait utile. Les essais contrôlés des traitements sont conçus pour obtenir des informations fiables concernant les effets des traitements en (i) procédant à des comparaisons d'égal à égal pour réduire les influences perturbatrices (biais) ; (ii) en tenant compte de l'effet du hasard ; et (iii) en évaluant toutes les preuves fiables pertinentes. Ce chapitre, ainsi que les deux suivants, traitent de ces trois principales caractéristiques des essais contrôlés.

## Comparaisons d'égal à égal

### Les comparaisons sont essentielles

Les comparaisons sont essentielles dans tous les essais contrôlés de traitements. Les cliniciens et les patients comparent parfois dans leur tête les avantages respectifs de deux traitements. Ils peuvent, par exemple, avoir l'impression qu'eux-mêmes ou d'autres personnes réagissent différemment à un traitement comparé aux réactions à des traitements antérieurs. Parfois, les comparaisons sont effectuées de façon plus formelle. Dès le dix-neuvième siècle, le médecin perse al-Razi a comparé les résultats pour des patients atteints de méningite et traité par des saignées à ceux de patients traités sans les saignées afin de voir si elles pouvaient être utiles.

Les traitements sont généralement testés en comparant des groupes de patients ayant reçu des traitements différents. Pour que les comparaisons des traitements soient impartiales, elles doivent garantir des comparaisons d'égal à égal : la seule différence systématique entre les groupes de patients sera le traitement reçu. Cette idée n'est pas nouvelle. Par exemple, avant de commencer à comparer ses six traitements contre le scorbut à bord du HMS Salisbury en 1747, James Lind (i) prit soin de sélectionner des patients qui étaient à un stade semblable de cette maladie souvent mortelle ; (ii) il s'assura que les patients avaient la même alimentation de base ; et (iii) il fit en sorte qu'ils soient logés dans des conditions identiques (voir Chapitre 1, p. 18-19). Lind reconnaissait que des facteurs autres que les traitements eux-mêmes pouvaient influencer sur les chances de rétablissement de ses patients.

Une manière de procéder à un test non-équitable aurait été de donner l'un des traitements recommandés contre le scorbut, disons, l'acide sulfurique, qui était recommandé par le Royal College of Physicians of London, à des patients qui, pour commencer, étaient moins malades et se trouvaient au stade précoce de la maladie, et un autre traitement, disons des agrumes, qui étaient recommandés par certains marins, à des patients qui étaient déjà proches de la mort. Cela aurait fait paraître l'acide

sulfurique pour plus efficace, bien qu'il soit en réalité moins efficace. Des biais comme celui-ci peuvent survenir sauf si l'on prend soin de s'assurer d'une comparaison d'égal à égal, dans tous les aspects.

### Les traitements aux effets spectaculaires

Parfois, les patients connaissent des réactions à des traitements qui sont si radicalement différentes de leurs propres expériences passées et de l'évolution naturelle de leur maladie qu'il est impossible de tirer des conclusions fiables à propos des effets des traitements sans procéder à des essais rigoureux (voir Chapitre 5).<sup>3</sup> Pour un patient ayant un poumon collabé (pneumothorax), l'insertion d'une aiguille dans la poitrine laissant s'échapper l'air emprisonné provoque un soulagement tellement immédiat que les bénéfices de ce traitement sont évidents. D'autres exemples d'effets spectaculaires comprennent l'usage de la morphine contre la douleur, de l'insuline contre le coma diabétique et d'articulations de hanche artificielles contre la douleur liée à l'arthrite. Les effets indésirables d'un traitement peuvent également être spectaculaires. Parfois, des médicaments provoquent des réactions allergiques graves, voire mortelles ; parmi d'autres effets spectaculaires, on peut citer les malformations rares des membres provoquées par le thalidomide (voir Chapitre 1, p.20).

Cependant, ces effets spectaculaires des traitements, qu'ils soient bénéfiques ou néfastes, sont rares. La plupart des effets de traitement sont plus modestes, mais sont tout de même intéressants à connaître. Par exemple, des essais réalisés avec rigueur sont nécessaires pour identifier quels schémas posologiques pour la morphine sont efficaces et sûrs, pour déterminer si l'insuline modifiée génétiquement présente des avantages par rapport aux insulines animales ou pour savoir si une hanche artificielle qui vient d'être mise sur le marché et qui coûte 20 fois plus cher que celle la moins chère justifie ce coût supplémentaire dans une mesure que les patients puissent apprécier. Dans ces situations courantes, nous devons tous éviter les comparaisons non objectives (biaisées) et les conclusions erronées qui peuvent en découler.

### Les traitements aux effets modérés, mais importants

Comparaison de patients recevant des traitements aujourd'hui et de patients apparemment semblables ayant reçu d'autres traitements dans le passé contre la même maladie

Les chercheurs comparent parfois des patients recevant des traitements aujourd'hui et de patients apparemment semblables ayant reçu d'autres traitements dans le passé contre la même maladie. Ces comparaisons peuvent fournir des preuves fiables si les effets des traitements sont spectaculaires, par exemple lorsqu'un nouveau traitement fait que, désormais, certains patients survivent à une maladie dont l'issue était toujours fatale. Cependant, lorsque les différences entre les traitements ne sont pas spectaculaires, mais néanmoins intéressantes à connaître, ces comparaisons utilisant des « groupes témoins historiques » peuvent poser des problèmes. Bien que les chercheurs aient recours à des ajustements et des analyses statistiques pour tenter de s'assurer que les comparaisons se fassent d'égal à égal, ces analyses ne peuvent pas tenir compte des caractéristiques pertinentes des patients des groupes de comparaison qui n'ont pas été enregistrées. En conséquence, nous ne pouvons jamais être totalement certains que les comparaisons soient objectives.

Les problèmes peuvent être mis en évidence en comparant les résultats du même traitement administré à des patients semblables, mais à des moments différents. Prenons une analyse de 19 cas de ce type chez des patients atteints d'un cancer du poumon au stade avancé comparant les taux de mortalité annuels pour des patients semblables traités à différents moments avec exactement les

mêmes traitements. On aurait pu s'attendre à de légères différences concernant ces taux de mortalité, cependant les différences ont en fait été considérables : les taux de mortalité ont varié d'une amélioration de 24 % à une aggravation de 46 %.<sup>4</sup> Ces différences n'avaient évidemment rien à voir avec des changements de traitements puisqu'il s'agissait des mêmes, ni avec des différences détectables entre les patients, ceux-ci étaient semblables. Apparemment, les taux de mortalité différents traduisaient soit des différences non détectées entre les patients soit des changements non enregistrés au fil du temps (de meilleurs soins infirmiers ou une meilleure maîtrise de l'infection, par exemple), qui n'ont pas pu être pris en compte dans les comparaisons.

### **Comparaison de groupes de patients apparemment semblables ayant reçu différents traitements au cours de la même période**

La comparaison des expériences et des perspectives de groupes de patients apparemment semblables qui ont reçu différents traitements au cours de la même période est encore utilisée pour tenter d'évaluer les effets des traitements. Cependant, cette approche peut également être extrêmement trompeuse. Comme avec les comparaisons utilisant des « groupes témoins historiques », la difficulté consiste à savoir si les groupes de personnes ayant reçu les différents traitements étaient suffisamment semblables avant de démarrer le traitement pour qu'une comparaison valable soit possible, en d'autres termes si la comparaison s'est faite d'égal à égal. Comme avec les « groupes témoins historiques », les chercheurs peuvent utiliser des ajustements et des analyses statistiques pour tenter de s'assurer que les comparaisons se font d'égal à égal, mais uniquement si les caractéristiques pertinentes des patients dans les groupes de comparaison ont été enregistrées et prises en compte. Ces conditions sont si peu souvent remplies que ces analyses doivent toujours être considérées avec une grande précaution. Leur faire confiance peut conduire à d'importantes tragédies.

L'hormonothérapie substitutive (HTS) est un exemple parlant. Des femmes ayant utilisé une HTS pendant et après la ménopause ont été comparées à des femmes apparemment semblables n'en ayant pas utilisé. Ces comparaisons ont suggéré que la HTS réduisait le risque de crises cardiaques et d'AVC, ce qui aurait été une excellente nouvelle si cela avait été vrai. Malheureusement, ce n'était pas le cas. Des comparaisons ultérieures, conçues avant le démarrage du traitement pour garantir que les groupes de comparaison soient semblables, ont montré que la HTS avait exactement l'effet opposé, à savoir qu'elle augmentait en fait les crises cardiaques et les AVC (voir Chapitre 2, p.29). En l'occurrence, l'apparente différence concernant les taux de crises cardiaques et d'AVC était due au fait que les femmes ayant utilisé la HTS étaient en général en meilleure santé que celles n'ayant pas utilisé la HTS et non à la HTS elle-même. Une recherche qui ne s'est pas assurée que la comparaison se fasse d'égal à égal peut entraîner des préjudices pour des dizaines de milliers de personnes.

Comme l'indique l'expérience avec la HTS, la meilleure manière de garantir une comparaison objective est de constituer les groupes de comparaison avant de démarrer le traitement. Les groupes doivent être composés de patients qui soient semblables, non seulement en termes de facteurs connus et mesurés, tels que l'âge et la gravité de leur maladie, mais aussi en termes de facteurs non mesurés qui peuvent influencer sur la guérison, tels que l'alimentation, la profession et autres facteurs sociaux ou l'anxiété par rapport à la maladie ou aux traitements proposés. Il est toujours difficile, et en fait souvent impossible, d'être certain que les groupes de traitement soient semblables s'ils ont été constitués après le démarrage du traitement. La question essentielle est donc la suivante : les différences de résultat traduisent-elles des différences entre les effets des traitements comparés ou des différences entre les patients des groupes de comparaison ?

### Assignment prospective, non biaisée, à différents traitements

En 1854, Thomas Graham Balfour, un médecin militaire responsable de l'orphelinat militaire, a montré comment des groupes de traitement pouvaient être créés pour s'assurer que les comparaisons soient objectives. Le Dr. Balfour voulait déterminer si la belladone protégeait les enfants de la scarlatine, comme certaines personnes l'affirmaient. Ainsi, « pour éviter l'attribution du choix » selon ses termes, assigna-t-il les enfants alternativement à l'administration du médicament ou non.<sup>5</sup> L'utilisation de l'assignation alternée ou d'une autre manière impartiale de créer des groupes de comparaison est un élément essentiel des essais contrôlés de traitements. Elle augmente la probabilité pour que des groupes de comparaison soient semblables, pas uniquement en termes de facteurs importants connus et mesurés, mais aussi en termes de facteurs non mesurés pouvant influencer sur la guérison et pour lesquels il est impossible de procéder à des ajustements statistiques.

Pour parvenir à une assignation contrôlée (impartiale) à différents traitements, il est important que les personnes concevant les essais contrôlés s'assurent que les cliniciens et les patients ne puissent pas savoir ou prévoir quelle sera l'assignation suivante. S'ils le savaient, ils pourraient être tentés, consciemment ou inconsciemment, de choisir des traitements particuliers. Par exemple, si un médecin sait que le patient suivant devant prendre part à un essai clinique est censé recevoir un placebo (un traitement fictif), il pourrait dissuader un patient plus gravement malade de participer à l'essai ou attendre un patient qui serait moins malade. C'est pourquoi même si un programme d'assignation impartial a été établi, une assignation impartiale à des groupes de traitement ne se produira que si on parvient à cacher les assignations à venir dans le programme aux personnes prenant les décisions de sélectionner ou non un patient pour un essai. De cette manière, personne ne sera en mesure de déterminer le prochain traitement qui sera assigné et personne ne sera tenté de s'écarter du programme d'assignation impartiale.

L'assignation secrète est habituellement obtenue en générant des programmes d'assignation moins prévisibles qu'une simple alternance, par exemple en fondant l'assignation sur des nombres aléatoires et en dissimulant le programme. Plusieurs méthodes sont utilisées pour dissimuler les programmes d'assignation. L'assignation aléatoire peut, par exemple, être désignée à distance, par téléphone ou par ordinateur, pour un patient dont l'éligibilité a été confirmée pour sa participation à l'étude. Une autre manière consiste à utiliser une série d'enveloppes numérotées contenant chacune une assignation ; lorsqu'un patient est éligible à une étude, l'enveloppe suivante dans la série est ouverte afin de révéler l'assignation. Pour que ce système fonctionne, les enveloppes doivent être opaques de façon que les médecins ne puissent pas « tricher » en tenant l'enveloppe devant une source de lumière pour voir l'assignation qu'elle contient.

Cette approche est aujourd'hui reconnue comme un élément essentiel des essais contrôlés de traitements. Les études dans lesquelles des nombres aléatoires sont utilisés pour assigner les traitements sont appelées des « essais randomisés » (voir l'encadré dans le Chapitre 3, p. 35).



**Dissimulation de l'assignation du traitement dans un essai par randomisation téléphonique.**

[Les manières d'utiliser l'assignation impartiale \(aléatoire\) dans les comparaisons de traitements](#)

L'assignation aléatoire pour les comparaisons de traitements peut être utilisée de différentes manières. Elle peut par exemple servir à comparer différents traitements administrés à des moments différents par ordre aléatoire au même patient, un essai dit « essai croisé randomisé. » Pour établir si un médicament inhalé pourrait être utile à un patient particulier atteint d'une toux sèche persistante, une étude pourrait être conçue de façon à durer quelques mois. Pendant quelques semaines, choisies au hasard, le patient utiliserait un inhalateur contenant un médicament et pendant les autres semaines, le patient utiliserait un inhalateur d'aspect identique ne contenant pas ce médicament. Adapter les résultats de la recherche à chaque patient de cette manière est clairement souhaitable si cela est possible. Cependant, il existe de nombreux cas dans lesquels ces études croisées sont tout simplement irréalisables. Par exemple, il est impossible de comparer différentes opérations chirurgicales de cette façon, ni des traitements contre des problèmes de santé aigus « exceptionnels », tels qu'une grave hémorragie après un accident de la route.

L'assignation aléatoire peut également servir à comparer différents traitements administrés à différentes parties du corps du même patient. Dans le cas d'une affection cutanée, telle que l'eczéma ou le psoriasis, les zones de la peau touchées peuvent être sélectionnées au hasard pour décider de celles qui doivent être traitées avec un onguent contenant un médicament et de celles traitées avec un onguent ne contenant pas les principes actifs. De même, dans le traitement d'une maladie affectant les deux yeux, un œil pourrait être traité après avoir été sélectionné au hasard et comparé à l'œil non traité.

L'assignation aléatoire peut aussi servir à comparer différents traitements administrés à des populations ou des groupes différents, par exemple toutes les personnes admises dans chaque clinique ou hôpital de soins primaires d'une région. Ces comparaisons sont appelées des « essais randomisés en cluster (par groupe) ». Par exemple, pour évaluer les effets du programme de couverture maladie universelle mexicain, des chercheurs ont établi 74 paires de zones de couverture pour les soins de santé, des groupes qui représentaient collectivement 118 000 foyers répartis dans

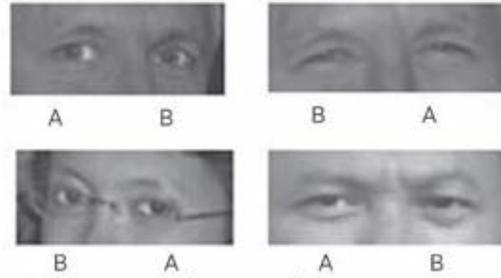
sept états. Dans chaque paire constituée, une zone était assignée au hasard au programme de couverture.<sup>6</sup>

	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven
Mai Sem 1	A	B	A	B	B
Mai Sem 2	A	A	B	B	A
Mai Sem 3	B	A	B	A	A
Mai Sem 4	B	A	B	B	A
Mai Sem 5	A	B	A	B	B

Randomiser les jours  
par rapport à une personne



Randomiser des communautés  
dans une région



Randomiser les yeux  
par rapport à une personne



Randomiser des individus  
dans un groupe

**Différentes unités possibles pour l'assignation aléatoire.**

Cependant, l'usage de loin le plus courant de l'assignation aléatoire vise à décider quel traitement sera administré à quel patient.

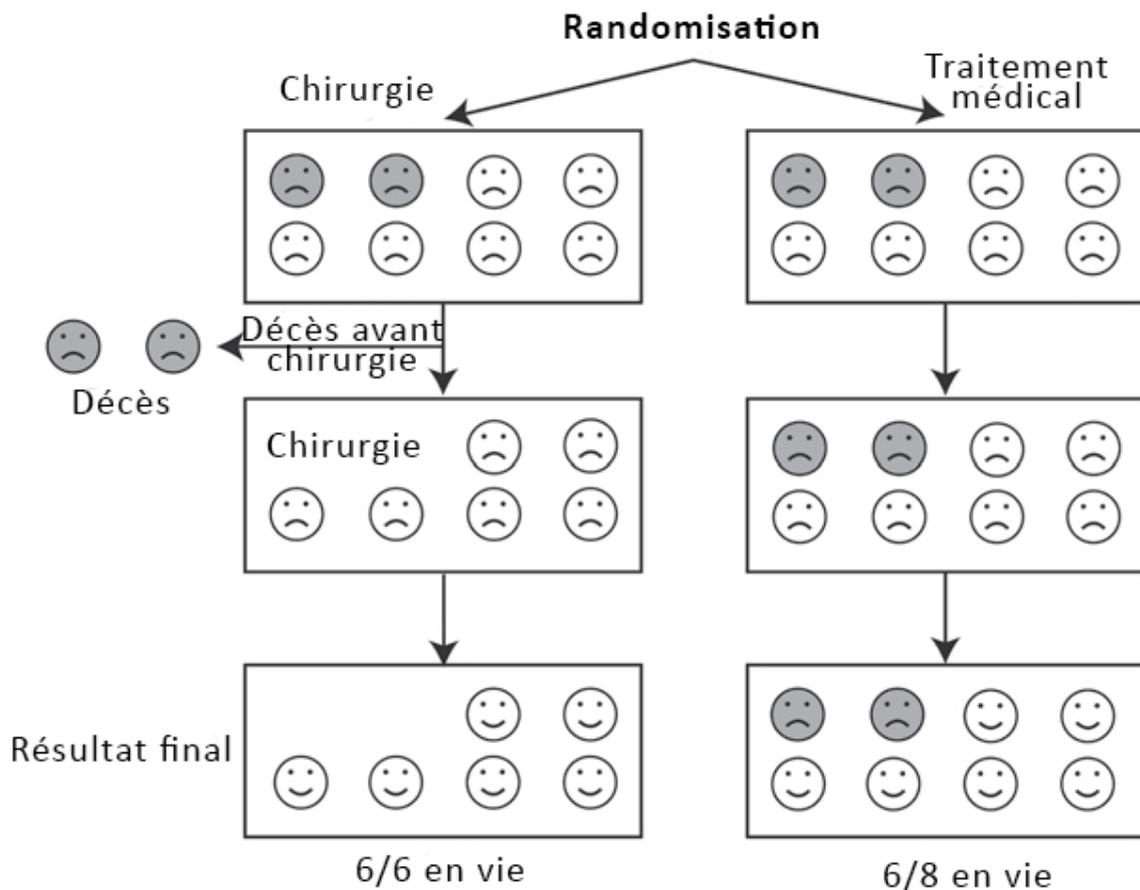
#### Suivi de chaque patient dans les comparaisons de traitements

Après avoir pris soin de constituer des groupes de comparaison pour garantir que les comparaisons seront objectives, il est important d'éviter d'introduire le biais qui serait créé si l'évolution de certains patients était ignorée. Dans la mesure du possible, tous les patients assignés aux groupes de comparaison doivent être suivis et inclus dans l'analyse principale des résultats du groupe auquel ils ont été assignés, quel que soit le traitement (le cas échéant) qu'ils aient effectivement reçu. Cela s'appelle une analyse « en intention de traiter. » Si cela n'est pas fait, les comparaisons ne se feront plus d'égal à égal.

Au premier abord, il peut sembler illogique de comparer des groupes dans lesquels certains patients n'ont pas reçu les traitements auxquels ils étaient assignés, mais si on ignore ce principe, les tests peuvent être partiels et les résultats peuvent être trompeurs. Par exemple, des patients ayant un blocage partiel des vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau et qui ressentent des vertiges présentent un risque d'AVC supérieur à la moyenne. Les chercheurs ont réalisé un test pour

déterminer si une opération visant à désobstruer les vaisseaux sanguins chez ces patients réduirait les AVC ultérieurs. Ils ont donc, avec raison, comparé tous les patients assignés à l'opération, qu'ils y aient ou non survécu, à tous ceux assignés au groupe ne recevant pas l'opération. S'ils avaient uniquement enregistré la fréquence des AVC parmi les patients ayant survécu aux effets immédiats de l'opération, ils auraient manqué un fait important, à savoir que l'opération elle-même peut provoquer un AVC et le décès, et, toutes choses étant égales par ailleurs, les patients ayant survécu dans ce groupe auraient eu moins d'AVC. Cela aurait été un test partial des effets de l'opération, dont les risques doivent être pris en compte dans l'évaluation.

Les résultats de l'opération et du traitement médical indiqués sur la figure sont vraiment égaux. Cependant, si les deux personnes assignées à l'opération meurent avant l'intervention et qu'elles ne sont donc pas prises en compte, l'opération semble plus efficace, alors que ça n'est pas le cas.



**Tous les patients randomisés doivent être inclus dans le résultat final (« intention de traiter »).**

#### Gestion des modifications par rapport aux traitements assignés

Pour toutes les raisons indiquées jusqu'à présent dans ce chapitre, vous aurez compris que les essais contrôlés des traitements doivent être planifiés avec précaution. Les documents présentant ces plans sont appelés des protocoles de recherche. Cependant, les plans les mieux préparés peuvent ne pas fonctionner du tout comme prévu, les traitements effectivement reçus par les patients étant parfois différents de ceux auxquels ils ont été assignés. Les patients peuvent par exemple ne pas prendre les traitements comme prévu ou l'un des traitements peut ne pas être administré, car les stocks ou le

personnel ne sont pas disponibles. Si de telles différences sont découvertes, les implications doivent être prises en compte et traitées avec précaution.

Les années 1970 et 1980 ont connu de remarquables avancées dans le traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, le type de leucémie le plus courant dans ce groupe d'âge. Cependant, chose curieuse, les enfants américains s'en sortaient nettement mieux que les enfants britanniques qui, à première vue, suivaient exactement les mêmes schémas thérapeutiques.<sup>7</sup> Lors d'une visite dans un centre anti-cancer pour enfants en Californie, un statisticien britannique perspicace remarqua que les enfants américains atteints de leucémie étaient traités de façon bien plus « agressive » avec la chimiothérapie que les enfants au Royaume-Uni. Le traitement présentait de graves effets secondaires (nausées, infection, anémie, perte des cheveux, etc.) et lorsque ces effets secondaires étaient particulièrement pénibles, les médecins et infirmières britanniques avaient tendance, contrairement à leurs confrères et consœurs aux Etats-Unis, à réduire ou à interrompre temporairement le traitement prescrit. Cette « approche plus douce » semblait avoir réduit l'efficacité du traitement et expliquait probablement les différences de réussite des traitements britannique et américain.

#### Aide aux personnes afin qu'elles observent les traitements assignés

Des différences entre les traitements prévus et réels au cours de comparaisons de traitements peuvent survenir d'autres manières, compliquant l'interprétation des essais de traitements. Les traitements médicaux nécessaires ne doivent pas être refusés aux personnes participant à la recherche. Lorsqu'un nouveau traitement présentant des effets bénéfiques escomptés, mais non-établis, est étudié dans un essai contrôlé, il faut donc garantir aux patients participant qu'ils recevront tous les traitements efficaces reconnus.

Si les personnes savent quel traitement chaque patient reçoit, cela peut entraîner plusieurs biais potentiels. Tout d'abord, les patients et les médecins peuvent avoir l'impression que les personnes assignées aux « nouveaux » traitements ont eu de la chance et cela peut les amener inconsciemment à exagérer les bénéfices de ces traitements. En revanche, les patients et les médecins peuvent avoir l'impression que les personnes assignées à d'« anciens » traitements sont lésées et cette déception peut les amener à sous-estimer les effets positifs des traitements. Le fait de savoir quels traitements ont été assignés peut également inciter les médecins à donner un traitement ou un soin supplémentaires aux patients assignés aux anciens traitements, pour compenser, en quelque sorte, le fait qu'ils n'aient pas été assignés aux nouveaux traitements, bien que ceux-ci ne soient pas reconnus. L'utilisation de ces traitements supplémentaires chez les patients d'un des groupes de comparaison, mais pas chez ceux de l'autre groupe complique l'évaluation d'un nouveau traitement et risque de rendre la comparaison injuste et de donner des résultats trompeurs. Une manière de réduire les différences entre les comparaisons des traitements prévus et réels consiste à essayer de faire en sorte que les traitements nouveaux et anciens aient le même aspect, le même goût et la même odeur.

C'est ce qui se passe lorsqu'un traitement ayant des effets bénéfiques escomptés est comparé à un traitement sans principes actifs (un traitement fictif ou placebo) qui est conçu pour avoir le même aspect, la même odeur, le même goût et donner la même impression que le traitement « réel ». On appelle cela la « mise en aveugle » ou l'« insu ». Si cette « mise en aveugle » peut être obtenue (et il existe de nombreux cas dans lesquels cela n'est pas possible), les différences entre les patients des deux groupes de comparaison auront tendance à ne concerner qu'un seul aspect : le fait qu'ils aient été assignés au nouveau traitement ou à celui sans principes actifs. De même, les professionnels de santé soignant les patients risqueront moins d'être en mesure de dire si leurs patients ont reçu le

nouveau traitement ou non. Lorsque ni les médecins, ni les patients ne savent quel traitement est administré, l'essai est dit « en double aveugle. » En conséquence, les patients dans les deux groupes de comparaison auront la même envie d'observer les traitements auxquels ils auront été assignés et les cliniciens qui les suivent auront davantage tendance à traiter tous les patients de la même manière.

Bien que l'une des raisons de l'utilisation de traitements fictifs dans des comparaisons de traitements soit d'aider les patients et les médecins à respecter les traitements qui leur sont assignés, un objectif plus largement reconnu de cette « mise en aveugle » consiste à réduire les biais lorsque résultats des traitements sont évalués.

Les raisons historiques de la mise en aveugle pour ce motif sont intéressantes. Au 18<sup>ème</sup> siècle, Louis XVI demanda une étude concernant les affirmations d'Anton Mesmer selon lesquelles le « magnétisme animal » (parfois appelé « mesmérisme » ou hypnotisme) avait des effets bénéfiques. Le roi voulait savoir si les effets étaient dus à une « force réelle » ou plutôt à des « illusions de l'esprit. » Dans un essai de traitement, on informa des personnes aux yeux bandés qu'elles étaient soumises ou n'étaient pas soumises à un magnétisme animal, alors qu'en fait c'était parfois l'inverse. Les personnes n'indiquèrent qu'elles ressentaient les effets du « traitement » que lorsque l'on leur avait dit qu'elles le recevaient.

Pour certains résultats de traitement, tels que la survie, une évaluation biaisée est très peu probable, car le fait qu'une personne soit ou non décédée laisse peu de place au doute. Toutefois, l'évaluation de la plupart des résultats impliquera une certaine subjectivité, car les résultats devraient inclure et incluent souvent les symptômes ressentis par les patients, tels que la douleur ou l'anxiété. Les personnes peuvent avoir leurs propres raisons de préférer l'un des traitements comparés. Elles peuvent par exemple être plus attentives aux signes d'un éventuel bénéfice lorsqu'elles pensent qu'un traitement est bon pour elles ou imputer plus facilement des effets néfastes à un traitement qui leur fait peur.

Dans ces cas fréquents, la mise en aveugle est une caractéristique souhaitable pour les essais contrôlés. Cela signifie que les traitements comparés doivent sembler identiques. Dans un essai portant sur des traitements contre la sclérose en plaques, par exemple, tous les patients ont été examinés, à la fois par un médecin qui ignorait s'ils avaient reçu les nouveaux médicaments ou un traitement sans principe actif (c'est-à-dire que le médecin était « en aveugle ») et par un médecin qui connaissait le groupe de comparaison auquel les patients avaient été assignés (c'est-à-dire que ce médecin « n'était pas en aveugle »). Les évaluations effectuées par les médecins « en aveugle » ont suggéré que le nouveau traitement n'était pas utile, tandis que les évaluations effectuées par les médecins qui « n'étaient pas en aveugle » ont suggéré que le nouveau traitement était bénéfique.<sup>8</sup> Cette différence implique que le nouveau traitement n'était pas efficace et que le fait de connaître l'assignation du traitement a conduit les médecins « n'étant pas en aveugle » à « voir ce qu'ils croyaient » ou espéraient. Globalement, plus l'élément de subjectivité dans l'évaluation des résultats des traitements est important, plus l'intérêt de la mise en aveugle est grand pour réaliser des tests de traitements contrôlés.

Parfois, il est même possible de mettre des patients en aveugle par rapport au fait qu'ils aient ou non subi une véritable opération chirurgicale. Une étude de ce type a été réalisée chez des patients atteints d'arthrose du genou. Il n'a été constaté aucun avantage apparent d'une approche chirurgicale impliquant un lavage des articulations arthritiques lorsque celle-ci a été comparée à la pratique d'une simple incision de la peau au-dessus du genou sous anesthésie en « prétendant » que cette incision a été suivie d'un rinçage de l'espace articulaire.<sup>9</sup>

Souvent, il est tout simplement impossible de mettre en aveugle des patients et des médecins par rapport à l'identité des traitements comparés, par exemple dans le cas d'une comparaison d'une opération et d'un traitement médicamenteux ou lorsqu'un médicament a un effet secondaire caractéristique. Cependant, même pour certains résultats pour lesquels un biais pourrait se glisser, par exemple dans la désignation d'une cause de décès ou l'interprétation d'une radiographie, cela peut être évité en faisant en sorte que ces résultats soient évalués indépendamment par des personnes ignorant quel traitement chaque patient a reçu.

## **Provocation et étude des intuitions quant aux effets indésirables imprévus des traitements**

### Provocation d'intuitions quant aux effets imprévus des traitements

Les effets imprévus des traitements, qu'ils soient bons ou mauvais, sont souvent suspectés en premier lieu par les professionnels de santé ou les patients.<sup>10</sup> Du fait que les tests des traitements nécessaires pour obtenir des autorisations de mise sur le marché n'incluent que quelques centaines ou quelques milliers de personnes traitées pendant quelques mois, seuls les effets secondaires fréquents et à relativement court terme sont susceptibles d'être détectés à ce stade. Les effets rares et ceux qui mettent du temps à se développer ne seront pas découverts avant que les traitements aient fait l'objet d'un usage plus répandu, sur une plus longue période et chez un plus large éventail de patients que ceux ayant participé aux tests de pré-autorisation.

Dans un nombre croissant de pays, notamment au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Suède, au Danemark et aux Etats-Unis, il existe des structures pour que les cliniciens et les patients notifient des réactions indésirables suspectées aux médicaments, qui peuvent ensuite être étudiées de manière formelle.<sup>11</sup> Bien qu'aucun de ces programmes de notification n'ait été particulièrement efficace pour détecter les importantes réactions indésirables aux médicaments, il existe des cas où ils l'ont été. Par exemple, lorsque la rosuvastatine, un médicament anti-cholestérol, a été lancée au Royaume-Uni en 2003, des rapports ont rapidement commencé à identifier de graves effets indésirables imprévus et rares sur les muscles, la rhabdomyolyse. Cet état se caractérise par la dégradation rapide des muscles et de graves lésions rénales provoquées par les produits de dégradation. Des études plus approfondies ont permis de montrer que les patients ayant le plus de risques de présenter cette complication étaient ceux prenant de fortes doses du médicament.

### LE YELLOW CARD SCHEME

Le Yellow Card Scheme a été lancé en Grande-Bretagne en 1964 après que la tragédie du thalidomide a souligné l'importance de la surveillance des problèmes intervenant après l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Des rapports sont envoyés à la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) qui analyse les résultats. Chaque année, la MHRA reçoit plus de 20 000 rapports notifiant d'éventuels effets secondaires. Initialement, seuls les médecins pouvaient déposer des rapports, mais par la suite, les infirmières, les pharmaciens, les experts médico-légaux, les dentistes, les et les radiologues y ont été encouragés. Depuis 2005, les patients et les soignants sont invités à notifier des réactions indésirables suspectées. Les rapports peuvent être déposés en ligne sur le site [www.yellowcard.gov.uk](http://www.yellowcard.gov.uk), par courrier postal ou par téléphone.

Une patiente a résumé son expérience ainsi : « Le fait de pouvoir signaler les effets secondaire par le Yellow Card Scheme vous permet d'avoir le contrôle. Cela signifie que vous pouvez déposer une notification directement sans avoir à attendre qu'un professionnel de santé occupé s'en charge. L'idée est de placer les patients au centre des soins. C'est un progrès énorme pour leur implication, ce n'est que le début, mais cela marque un changement radical d'attitude. »

Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. In: Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know. London: MHRA, 2008. Disponible sur [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)

#### Etude des intuitions quant aux effets imprévus des traitements

Les intuitions concernant les effets indésirables se révèlent souvent des fausses alertes.<sup>10</sup> Comment les intuitions concernant les effets imprévus des traitements doivent-elles donc être étudiées pour déterminer si les effets suspectés sont réels ? Les tests visant à confirmer ou écarter les effets imprévus suspectés doivent respecter les mêmes principes que les études destinées à identifier les effets des traitements prévus et escomptés. Cela signifie qu'il faut éviter les comparaisons biaisées, s'assurer que « les comparaisons se fassent d'égal à égal » et étudier un nombre de cas adéquat.

De même que pour les effets des traitements escomptés, les effets spectaculaires imprévus sont plus faciles à détecter et à confirmer que les effets de traitement moins spectaculaires. Si le résultat du traitement imprévu suspecté est normalement très inhabituel, mais survient assez souvent après l'utilisation d'un traitement, les cliniciens et les patients se douteront généralement que quelque chose ne va pas. A la fin du 19ème siècle, un chirurgien suisse, Theodor Kocher, apprit par un médecin généraliste que l'une des filles dont il avait retiré le goitre quelques années plus tôt était devenue arriérée et léthargique. Lorsqu'il examina ce cas et d'autres anciens patients ayant eu un goitre et qu'il avait opérés, il découvrit que l'ablation totale de la glande thyroïde hypertrophiée avait provoqué un crétinisme et un myxoédème, des problèmes graves, rares, engendrés par l'absence d'hormone produite par la glande, comme nous le savons aujourd'hui.<sup>12</sup> Les effets imprévus du thalidomide (voir Chapitre 1, p. 20) furent suspectés et confirmés, car l'association entre l'utilisation du médicament pendant la grossesse et la naissance de bébés nés sans membres fut spectaculaire. Presque personne n'avait entendu parler de ces anomalies auparavant.

Des effets de traitements imprévus moins spectaculaires sont parfois découverts dans des essais randomisés conçus pour évaluer les avantages respectifs de traitements alternatifs. Une comparaison randomisée de deux antibiotiques administrés à des nouveau-nés pour prévenir les infections a révélé que l'un des médicaments interférait avec le traitement par l'organisme de la bilirubine, un déchet produit par le foie. L'accumulation de ce déchet dans le sang a conduit à des lésions cérébrales chez les bébés ayant reçu l'un des antibiotiques comparés.<sup>13</sup>

Parfois, des analyses approfondies des essais randomisés réalisés par le passé peuvent permettre de détecter des effets indésirables moins spectaculaires. Après qu'il a été montré que le diéthylstilbestrol (DES) administré à des femmes pendant leur

grossesse avait provoqué un cancer chez les filles de certaines d'entre elles, des spéculations sont apparues quant à de possibles effets indésirables. Ceux-ci ont été détectés en prenant contact avec les fils et les filles des femmes ayant participé à des essais contrôlés. Ces études de suivi ont révélé des anomalies génitales et une infertilité chez les hommes, ainsi que chez les femmes. Plus récemment, lorsque le rofécoxib (Vioxx), un nouveau médicament contre l'arthrite, a été suspecté de provoquer des crises cardiaques, un examen plus détaillé des résultats des essais randomisés pertinents a montré que le médicament avait effectivement cet effet indésirable (voir Chapitre 1, p. 20-22).<sup>14</sup>

Le suivi de patients qui ont participé à des essais randomisés est évidemment une manière très souhaitable de s'assurer que les comparaisons se feront d'égal à égal lorsque des intuitions relatives à des effets de traitement imprévus sont étudiées. Malheureusement, à moins que cela ait été prévu à l'avance, ce choix est rarement possible. L'étude des intuitions relatives à de possibles effets de traitement indésirables serait moins difficile si les coordonnées des personnes ayant participé à des essais randomisés étaient recueillies de façon systématique. Ces personnes pourraient ensuite être recontactées afin de leur demander des informations supplémentaires sur leur santé.

L'étude des effets de traitement indésirables suspectés est plus facile si ces effets concernent un problème de santé totalement différent de celui pour lequel le traitement a été prescrit.<sup>15</sup> Par exemple, lorsque le Dr Spock a recommandé que les bébés soient placés sur leur ventre pour dormir, cela valait pour tous les bébés, pas uniquement ceux dont on pensait qu'ils présentaient un risque de mort subite supérieur à la moyenne (voir Chapitre 2, p. 16-27). L'absence totale de lien entre le conseil donné (« placement des bébés sur le ventre pour dormir ») et la conséquence suspectée du conseil (mort subite) a permis de renforcer la conclusion selon laquelle l'association observée entre le conseil donné et la mort subite traduisait un lien de cause à effet.

En revanche, l'étude des intuitions indiquant que les médicaments prescrits contre la dépression conduisent à une augmentation des pensées suicidaires parfois associés à la dépression est beaucoup plus difficile. A moins de comparaisons randomisées des médicaments suspects et d'autres traitements contre la dépression, il est difficile de supposer que les personnes qui ont pris les médicaments et celles ne les ayant pas pris soit suffisamment semblables pour fournir une comparaison fiable.<sup>16</sup>

### ÉLÉMENTS ESSENTIELS

- Les essais contrôlés des traitements sont nécessaires, car en l'absence de tels essais, nous pouvons parfois conclure que des traitements sont utiles alors qu'ils ne le sont pas, et inversement
- Les comparaisons sont fondamentales dans tous les essais contrôlés de traitements
- Lorsque des traitements sont comparés (ou qu'un traitement est comparé à l'absence de traitement), le principe de comparaison « d'égal à égal » est essentiel
- Il faut essayer de limiter les biais dans l'évaluation des résultats des traitements

## 7. Prise en compte de l'effet du hasard

### L'effet du hasard et la loi des grands nombres

Les preuves fiables concernant les effets des traitements reposent sur la prévention des biais (et la gestion de ceux qui n'ont pas pu être évités). Sauf à ce que ces caractéristiques soient respectées pour les essais contrôlés, aucune manipulation des résultats de recherche ne peut permettre de résoudre les problèmes qui demeureront, ainsi que leurs conséquences dangereuses, voire mortelles (voir Chapitres 1 et 2). Même lorsque les mesures prises pour réduire les biais ont été efficaces, il est encore possible d'être induit en erreur par l'effet du hasard.

Chacun sait qu'en tirant à pile ou face plusieurs fois, il n'est pas rare de tomber cinq fois ou plus sur pile ou sur face à la suite. Chacun sait également que plus on lance une pièce un grand nombre de fois, plus il est probable de tomber sur pile et sur face un nombre identique de fois.

Lorsque l'on compare deux traitements, les différences concernant les résultats peuvent simplement traduire cet effet du hasard. Supposons que 40 % des patients décèdent après le Traitement A, tandis que 60 % de patients semblables décèdent après avoir reçu le Traitement B. Le Tableau 1 montre ce que l'on pourrait attendre si 10 patients recevaient chacun des deux traitements. La différence concernant le nombre de décès entre les deux traitements est exprimée sous la forme d'un « risque relatif ». Le risque relatif, dans cet exemple, est de 0,67.

Serait-il raisonnable, d'après ces petits nombres, de conclure que le Traitement A a été plus efficace que le Traitement B ? Probablement pas. Le hasard pourrait expliquer pourquoi certaines personnes ont vu leur santé s'améliorer dans un groupe plutôt que dans l'autre. Si la comparaison était répétée dans d'autres petits groupes de patients, les nombres de décès dans chaque groupe pourraient être inversés (6 contre 4) ou être identiques (5 contre 5) ou donner un autre rapport, simplement du fait du hasard.

	Traitement A	Traitement B	Risque relatif (A:B =)
Nombre de décès	4	6	(4:6 =) 0,67
Sur (total)	10	10	

**Tableau 1. Cette petite étude donne-t-elle une estimation fiable de la différence entre le Traitement A et le Traitement B ?**

Que s'attendrait-on à observer si exactement les mêmes proportions de patients dans chaque groupe de traitement (soit 40 % et 60 %) décédaient après avoir administré chacun des traitements à 100 patients (Tableau 2) ? Bien que la différence mesurée (le risque relatif) soit exactement le même (0,67) que dans la comparaison présentée dans le Tableau 1, 40 décès comparés à 60, cela constitue une différence plus impressionnante que 4 comparés à 6 et, par ailleurs, cette différence est moins susceptible d'être le fruit du hasard. Pour éviter d'être induit en erreur par l'effet du hasard en comparant des traitements, il faut donc fonder les conclusions sur l'étude d'un nombre suffisamment important de patients qui décèdent, dont l'état se détériore ou s'améliore, ou encore reste stable. On appelle parfois cela « la loi des grands nombres. »

	Traitement A	Traitement B	Risque relatif (A:B =)
Nombre de décès	40	60	(40:60 =) 0,67
Sur (total)	100	100	

Tableau 2. Cette étude de taille modeste donne-t-elle une estimation fiable de la différence entre le Traitement A et le Traitement B ?

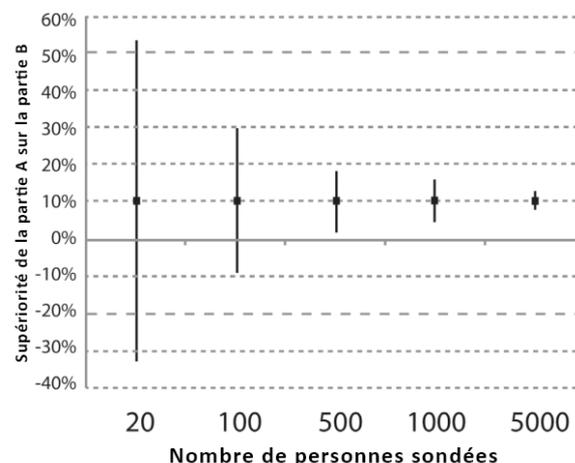
### Évaluation du rôle du hasard dans des essais contrôlés

Le rôle du hasard peut nous conduire à faire deux types d'erreur lors de l'interprétation des résultats de comparaisons de traitements équitables : nous pouvons conclure à tort que les résultats des traitements présentent de réelles différences ou qu'il n'existe aucune différence, alors que ce n'est pas le cas.

Plus nous observons de résultats de traitement pertinents, moins nous risquons d'être induits en erreur de la sorte.

Du fait que les comparaisons de traitements ne peuvent pas inclure toutes les personnes ayant eu ou qui auront la maladie traitée, il ne sera jamais possible d'établir catégoriquement les « vraies différences » entre les traitements. Les études doivent donc fournir les meilleures estimations de ce que peuvent être les différences réelles.

La fiabilité des différences estimées sera souvent indiquée par des « Intervalles de Confiance » (IC) qui établissent la fourchette dans laquelle les vraies différences risquent de se situer. La plupart des gens connaîtront déjà le concept d'intervalles de confiance, même s'ils ne connaissent pas le nom. Ainsi, dans la course à une élection, un sondage d'opinion peut-il indiquer que le Parti A est en avance de 10 % sur le Parti B. Cependant, le rapport précisera souvent que la différence entre les parties pourrait être de 5 % au minimum ou de 15 % au maximum. Cet « intervalle de confiance » indique que la vraie différence entre les parties peut se trouver quelque part entre 5 et 15 %.



**L'Intervalle de Confiance (IC) à 95 % pour la différence entre le Parti A et le Parti B se réduit à mesure que le nombre de sondés augmente.**

Plus le nombre de sondés est important, moins l'incertitude quant aux résultats est grande et, par conséquent, plus l'intervalle de confiance associé à l'estimation de cette différence sera étroit.

Tout comme on peut évaluer le degré d'incertitude concernant une différence estimée entre les proportions de votants soutenant deux partis politiques, on peut également évaluer le degré d'incertitude concernant une différence estimée entre les proportions de patients dont l'état s'améliore ou se détériore après deux traitements. Là encore, plus le nombre de résultats de traitement observés est important, par exemple le rétablissement après une crise cardiaque, dans le cadre de la comparaison de deux traitements, plus les intervalles de confiance concernant les estimations des différences des traitements seront étroits. S'agissant des intervalles de confiance, « plus ils sont étroits, mieux c'est. »

Un intervalle de confiance s'accompagne généralement d'une indication du degré de confiance que nous pouvons accorder au fait que la vraie valeur se situe dans la fourchette d'estimations présentée. Un « intervalle de confiance à 95 % », par exemple, signifie que nous pouvons être certains à 95 % que la vraie valeur, quel que soit ce que l'on estime, se situe dans la fourchette de l'intervalle de confiance. Cela implique qu'il existe 5 pour cent (5 %) de chances pour qu'en réalité la « vraie » valeur se trouve en dehors de cette fourchette.

### Qu'est-ce qu'une « différence significative » entre les traitements ?

Voilà une question piège, car la « différence significative » peut avoir plusieurs sens. Elle peut tout d'abord correspondre à une différence qui est en fait importante pour le patient. Cependant, lorsque les auteurs des rapports de recherche affirment qu'il existe une « différence significative », ils font souvent référence à une « différence statistique. » Il faut savoir que des « différences statistiquement significatives » ne sont pas nécessairement « significatives » au sens habituel du terme. Une différence entre les traitements qui est peu susceptible d'être due au hasard (une « différence statistiquement significative ») peut en pratique avoir peu d'importance ou n'en avoir aucune.

Prenons l'exemple d'une revue systématique d'essais randomisés comparant les expériences de dizaines de milliers d'hommes sains ayant pris une aspirine par jour à celles de dizaines de milliers d'autres hommes sains n'ayant pas pris d'aspirine. Cette revue a constaté un plus faible taux de crises cardiaques parmi les hommes ayant pris de l'aspirine et la différence a été « statistiquement significative », c'est-à-dire qu'il était peu probable qu'elle puisse être le fruit du hasard. Cela ne signifie pas pour autant qu'elle a forcément une importance dans la pratique. Si les risques pour qu'un homme sain ait une crise cardiaque sont déjà très faibles, la prise d'un médicament pour les rendre encore plus faibles peut être injustifiée, d'autant que l'aspirine a des effets secondaires dont certains, comme les saignements, sont parfois mortels.<sup>1</sup> D'après les preuves issues de la revue systématique, nous pouvons estimer que si 1 000 hommes prenaient une aspirine par jour pendant dix ans, cinq d'entre eux éviteraient une crise cardiaque durant cette période, mais trois d'entre eux seraient victimes d'une importante hémorragie.

**QUE SIGNIFIE « STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIVE » ?**

« Pour être franc, la réponse n'est pas simple. Cela nous indique si la différence entre un médicament et un placebo ou concernant l'espérance de vie de deux groupes de personnes, par exemple, pourrait n'être due qu'au hasard. Cela signifie qu'il est improbable qu'une différence aussi importante que celle observée ait pu être provoquée uniquement par le hasard.

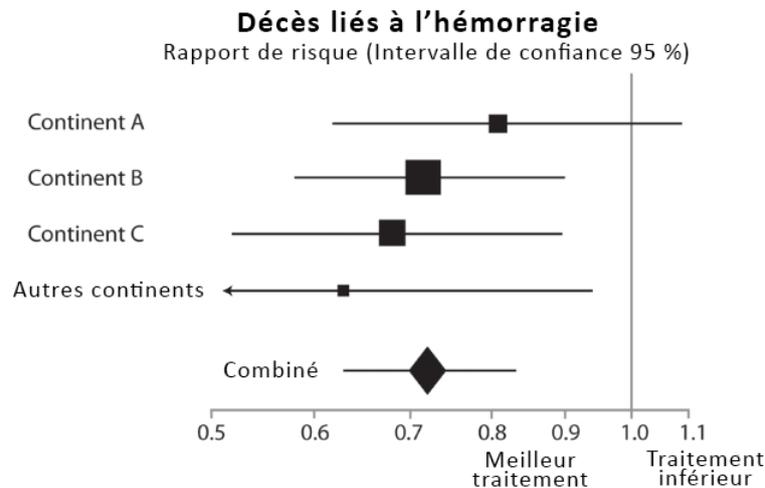
Les statisticiens utilisent des niveaux standard d'« improbabilité ». Généralement, ils utilisent le terme significatif pour le niveau de 5 % (parfois écrit  $p = 0,05$ ). Dans ce cas, on dit qu'une différence est « significative », car elle a une probabilité inférieure à 1 sur 20 de survenir si tout repose uniquement sur le hasard. »

Spiegelhalter D, cité dans : *Making Sense of Statistics*.  
2010. [www.senseaboutscience.org](http://www.senseaboutscience.org)

**Recrutement d'un nombre suffisant de patients dans les essais contrôlés de traitements**

Parfois dans les tests de traitements, il est possible d'obtenir un nombre suffisamment important de patients à partir des recherches effectuées dans un ou deux centres. Cependant, pour évaluer l'effet de traitements sur des résultats rares, tels que le décès, il est généralement nécessaire d'inviter les patients de nombreux centres, et souvent de nombreux pays, à participer aux recherches pour obtenir des preuves fiables. La participation de 10 000 patients dans 13 pays a par exemple permis de montrer que l'administration de stéroïdes à des personnes atteintes de graves lésions cérébrales, un traitement qui était utilisé depuis plus de trente ans, était mortelle.<sup>2</sup> Dans un autre essai contrôlé organisé par la même équipe de recherche, la participation de 20 000 patients dans 40 pays a montré qu'un médicament bon marché appelé l'acide tranexamique réduisait le nombre de décès par hémorragie après une lésion.<sup>3</sup> Du fait que ces études avaient été conçues pour réduire les biais, ainsi que les incertitudes dues aux effets du hasard, ce sont des essais contrôlés exemplaires qui fournissent des preuves de bonne qualité et d'une grande pertinence pour les soins de santé dans le monde entier. En fait, dans un sondage organisé par la revue BMJ, le deuxième de ces essais randomisés a été élu l'étude la plus importante de 2010.

La figure ci-après est basée sur des données aimablement fournies par l'équipe primée afin d'illustrer que, pour réduire les risques d'être induit en erreur par l'effet du hasard, il est important de fonder les estimations des effets des traitements sur autant d'informations que possible. Le losange au bas de la figure représente le résultat global de l'essai portant sur l'acide tranexamique. Il montre que le médicament réduit le nombre de décès par hémorragie de près de 30 % (risque relatif tout juste supérieur à 0,7). Ce résultat global donne l'estimation la plus fiable de l'effet de ce médicament, même si l'estimation de centres du Continent A suggère un effet moins marquant (qui n'est pas statistiquement significatif et est probablement une sous-estimation de l'effet réel) et que l'estimation de centres de la catégorie « Autres continents » suggère un effet plus marquant (qui est probablement une surestimation).



**Effets de l'acide tranexamique sur le décès chez les patients victimes d'un traumatisme et présentant une hémorragie importante, globalement et par continent des participants (données non publiées de CRASH-2: Lancet 2010;376:23-32).**

Plus ou moins de la même manière que l'effet du hasard peut être réduit en combinant les données de nombreux centres dans un essai multinational, les résultats d'études semblables, mais distinctes, peuvent parfois être combinés statistiquement, un procédé appelé « méta-analyse » (voir également Chapitre 8). Bien que des méthodes de méta-analyse aient été mises au point par des statisticiens pendant de nombreuses années, ce n'est qu'à partir des années 1970 qu'elles ont commencé à être appliquées plus largement, au départ par des spécialistes des sciences sociales aux Etats-Unis, puis par des chercheurs en médecine. A la fin du 20ème siècle, la méta-analyse s'était largement imposée comme un élément important des essais contrôlés de traitements.

Par exemple, cinq études dans cinq pays différents ont été organisées et financées séparément en vue d'examiner une question restée sans réponse depuis 60 ans chez les bébés prématurés : « Quel taux d'oxygène dans le sang donne la plus grande probabilité pour que les bébés survivent sans handicaps majeurs ? » Si le taux d'oxygène dans le sang est trop élevé, les bébés peuvent devenir aveugles, s'il est trop faible, ils peuvent mourir ou développer une paralysie cérébrale. Du fait que, même chez ces bébés fragiles, les différences dues à des taux d'oxygène différents ont toutes les chances d'être modestes, un grand nombre de bébés est nécessaire pour les détecter. Les équipes de recherche responsables de chacune des cinq études ont donc accepté de combiner les preuves de leurs études respectives afin de fournir une estimation plus fiable que celle que chacune de leurs études aurait pu fournir individuellement.<sup>4</sup>

#### ÉLÉMENT ESSENTIEL

- Il faut tenir compte de « l'effet du hasard » en évaluant la confiance que l'on peut accorder à la qualité et à la quantité des preuves disponibles

## 8. Évaluation de toutes les preuves pertinentes et fiables

---

### Une seule étude est-elle suffisante ?

La réponse est simple : « presque jamais. » Il est très rare qu'une comparaison de traitement objective fournisse des preuves suffisamment fiables pour permettre une décision concernant des choix de traitement. Cependant, cela se produit parfois. Parmi ces rares études uniques, on trouve celle montrant que la prise d'aspirine lors d'une crise cardiaque réduit le risque de décès prématuré<sup>1</sup> ; celle établissant que l'administration de stéroïdes aux personnes victimes de traumatismes crâniens graves est mortelle (voir Chapitre 7, p. 79-80) ; et une troisième identifiant la caféine comme le seul médicament dont on sait qu'il prévient la paralysie cérébrale chez les enfants prématurés (voir Chapitre 5, p. 57). Cependant, en général, une étude unique n'est que l'une parmi plusieurs comparaisons abordant les mêmes questions ou des questions similaires. Les preuves issues d'études particulières doivent donc être évaluées avec les preuves d'autres études semblables.

L'un des pionniers des essais contrôlés des traitements, le statisticien britannique Austin Bradford Hill, déclara dans les années 1960 que les rapports de recherche devaient répondre à quatre questions :

- Pourquoi avez-vous commencé ?
- Qu'avez-vous fait ?
- Qu'avez-vous trouvé ?
- Qu'est-ce que cela implique ?

#### POURQUOI AVEZ-VOUS COMMENCÉ ?

« Peu de principes sont aussi essentiels à la validité scientifique et éthique de la recherche clinique que celui impliquant que les études examinent des questions nécessitant une réponse et qu'elles soient conçues de manière à produire une réponse significative. Condition préalable à ces deux objectifs : les recherches antérieures pertinentes doivent être correctement identifiées. Une liste incomplète des preuves préexistantes rompt le contrat éthique implicite avec les participants aux recherches qui leur garantit que les informations qu'ils fournissent sont nécessaires et seront utiles à autrui. »

Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2011;154:50-55.

Ces questions centrales restent tout aussi pertinentes aujourd'hui, cependant, trop souvent, elles ne sont pas correctement examinées ou sont totalement ignorées. La réponse à la dernière question, « qu'est-ce que cela implique ? », est particulièrement importante, car elle risque d'influer sur les décisions quant au traitement et aux recherches futures.

Prenons l'exemple d'un traitement court, bon marché, avec des stéroïdes administrés à des femmes censées accoucher prématurément. Le premier essai contrôlé de ce traitement, qui a été notifié en 1972, a montré une probabilité réduite de décès des bébés après que leur mère eut reçu un stéroïde. Dix ans plus tard, des essais supplémentaires avaient été réalisés, mais ils étaient de petite taille et les résultats individuels étaient confus, car aucun n'avait tenu compte systématiquement des études semblables antérieures. Si cela avait été le cas, il serait apparu que des preuves très solides émergeaient en faveur d'un effet bénéfique des médicaments. Comme cela n'a pas été fait avant 1989, la plupart des obstétriciens, des sages-femmes, des pédiatres et des infirmières spécialisées

dans les soins aux nouveau-nés n'avaient pas compris jusque-là que le traitement était aussi efficace. De ce fait, des dizaines de milliers de bébés prématurés ont souffert et sont morts inutilement.<sup>2</sup>

Pour répondre à la question « qu'est-ce que cela implique ? », les preuves issues d'une comparaison de traitements équitable en particulier doivent être interprétées en y associant les preuves des autres comparaisons contrôlées semblables. Notifier de nouveaux résultats de tests sans les interpréter à la lumière d'autres preuves pertinentes, examinées de façon systématique, peut retarder l'identification des traitements utiles et des traitements néfastes et conduire à des recherches inutiles.

### SYNTHÈSE DES INFORMATIONS ISSUES DE LA RECHERCHE

Il y a plus d'un siècle, le président de la British Association for the Advancement of Science, Lord Rayleigh, fit observer qu'il fallait placer les résultats des nouvelles recherches dans le contexte d'autres preuves pertinentes :

« Si, comme certains le supposent parfois, la science ne consistait qu'en l'accumulation laborieuse de faits, elle deviendrait rapidement immobile, en quelque sorte écrasée sous son propre poids. Deux processus sont donc à l'œuvre côte à côte : la réception de nouvelles données et la digestion et l'assimilation des anciennes, et comme les deux sont essentielles, nous n'avons pas besoin d'examiner leur importance relative. Les travaux qui méritent la plus grande reconnaissance, et que, je le crains, ils ne reçoivent pas toujours, sont ceux dans lesquels la découverte et l'explication vont de pair et dans lesquels on ne présente pas seulement les faits nouveaux, mais on montre aussi leur relation avec les anciens. »

Rayleigh, Lord. In: Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884. London: John Murray, 1884: pp3-23.

### Revue systématique de toutes les preuves fiables pertinentes

S'il est facile de dire que nous devons examiner les résultats d'une étude particulière en même temps que d'autres preuves fiables pertinentes, cela est difficile à plus d'un titre. Les revues sont importantes, car les gens doivent pouvoir s'y fier et cela signifie qu'elles doivent être réalisées de façon systématique sinon elles seront trompeuses.

### L'IMPORTANCE DES REVUES SYSTÉMATIQUES

« Les revues systématiques et les méta-analyses ont acquis une importance croissante dans les soins de santé. Les cliniciens les lisent pour se tenir informés dans leur domaine et elles servent souvent de point de départ à l'élaboration de recommandations pour la pratique clinique. Les agences de subvention [financement] peuvent exiger une revue systématique pour garantir que des recherches supplémentaires soient justifiées et certaines revues médicales s'inscrivent dans cette direction. Comme pour toutes les recherches, la valeur d'une revue systématique dépend de ce qui a été réalisé, de ce qui a été découvert et de la clarté de la notification. De même que pour les autres publications, la qualité de notification des revues systématiques varie, ce qui limite la possibilité pour les lecteurs d'évaluer les forces et les faiblesses de ces revues. »

Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement ([www.equator-network.org](http://www.equator-network.org)), 2009.

Des revues systématiques qui examinent ce qui semble être la même question par rapport à des traitements peuvent aboutir à des conclusions différentes. Parfois, cela s'explique par le fait que les questions examinées sont légèrement différentes ou parce que les chercheurs ont utilisé des méthodes différentes, parfois encore parce que les chercheurs ont « orienté » leurs conclusions. Il est donc important d'identifier les revues qui examinent les questions relatives aux traitements qui correspondent à celles qui nous intéressent, les revues qui sont le plus susceptibles d'avoir été préparées de façon à parvenir à réduire les effets des biais et l'effet du hasard et obtiennent des conclusions honnêtes d'une manière qui reflète les preuves présentées.

### Réduction des biais dans les revues systématiques

Tout comme les biais peuvent fausser des essais de traitements particuliers et conduire à des conclusions erronées, ils peuvent aussi fausser les revues de preuves. Par exemple, les chercheurs peuvent tout simplement « sélectionner » les études dont ils savent qu'elles corroboreront les effets de traitement qu'ils souhaitent faire valoir.

Pour éviter ces problèmes, les projets de revues systématiques, comme pour les études de recherche particulières, doivent être exposés dans des protocoles de recherche. Ceux-ci doivent établir clairement les mesures que prendront les chercheurs pour réduire les biais et les effets du hasard au cours du processus de préparation des revues. Ces mesures comprendront l'indication des questions relatives aux traitements que la revue examinera, les critères qui rendent des études éligibles à l'inclusion dans la revue, les manières dont les études potentiellement éligibles seront identifiées, les dispositions qui seront prises pour minimiser les biais lors de la sélection des études à inclure dans la revue et pour l'analyse des données.

### Identification de toutes les preuves pertinentes pour les revues systématiques

L'identification de toutes les preuves disponibles pour les revues systématiques, quels que soient la langue ou le format des rapports pertinents, représente toujours un grand défi, notamment parce certaines preuves pertinentes n'ont pas été communiquées publiquement. Le défaut de notification tient principalement au fait que les chercheurs ne rédigent pas ou ne soumettent pas de rapports sur leurs recherches pour les publier, car ils sont déçus des résultats. De plus, les sociétés pharmaceutiques suppriment les études qui ne sont pas en faveur de leurs produits. Les revues également ont tendance à ne pas être objectives lorsqu'elles refusent les rapports qui lui sont soumis parce qu'elles estiment que leurs résultats ne sont pas assez « sensationnels ».<sup>3</sup>

Le défaut partiel de notification des recherches va à l'encontre de la science et de l'éthique et beaucoup reconnaissent aujourd'hui qu'il s'agit d'un problème grave. Les personnes essayant de décider des traitements à utiliser peuvent en particulier être induits en erreur parce que des études ayant donné des résultats « décevants » ou « négatifs » ont moins de chances que d'autres d'être rapportées, tandis que les études ayant eu des résultats sensationnels sont plus susceptibles que les autres de faire l'objet d'une « notification excessive ».

La fréquence du défaut de notification est stupéfiante : au moins la moitié de tous les essais cliniques ne sont jamais totalement rapportés. Ce défaut de notification des recherches est injuste et concerne à la fois les essais cliniques de grande et de petite taille. L'une des mesures qui ont été prises pour résoudre ce problème a été d'établir des modalités pour enregistrer les essais dès l'origine et encourager les chercheurs à publier les protocoles pour leurs études.<sup>3</sup>

### UNE MÉDECINE FONDÉE SUR LE MARKETING

« Des documents internes de l'industrie pharmaceutique suggèrent que les preuves accessibles au public pourraient ne pas représenter avec exactitude les données sous-jacentes concernant ses produits. L'industrie et ses sociétés de communication médicale associées affirment que les publications de la littérature médicale servent avant tout des intérêts commerciaux. La suppression et l'orientation des données négatives, ainsi que la rédaction anonyme [voir Chapitre 10, p.124-5] servent désormais à gérer les publications dans les revues médicales d'une façon qui soit le mieux adaptée à la vente des produits, pendant que la peur de la maladie et la segmentation du marché entre les médecins sont utilisées efficacement pour maximiser les profits. Nous avançons l'idée que si la médecine fondée sur des preuves est un idéal noble, la médecine fondée sur le marketing est la réalité actuelle. »

Spielmanns GI, Parry PI. Tiré de Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. *Journal of Bioethical Inquiry* 2010;7(1):13-29.  
Disponible en ligne : <http://tinyurl.com/Spielmanns>.

Le défaut partiel de notification peut même être mortel. Signalons en particulier le mérite de chercheurs britanniques qui décidèrent en 1993 de rapporter les résultats d'un essai clinique qui avait été réalisé treize ans plus tôt. L'essai portait sur un nouveau médicament destiné à réduire les anomalies de la fréquence cardiaque chez les patients victimes de crises cardiaques. Neuf patients étaient décédés après avoir pris le médicament, tandis qu'un seul était décédé dans le groupe de comparaison. « Lorsque nous avons mené notre étude en 1980 », indiquent les chercheurs, « nous pensions que le taux de mortalité accru dans le groupe du médicament était un effet du hasard... La mise au point du médicament [la lorcaïnide] a été abandonnée pour des raisons commerciales et cette étude n'a donc jamais été publiée ; c'est un bon exemple de « biais de publication ». Les résultats présentés ici... auraient pu alerter sur les problèmes à venir. »<sup>4</sup> Les « problèmes à venir » dont parlaient les chercheurs étaient qu'au moment de leur utilisation maximale, les médicaments semblables à celui qu'ils avaient testé provoquaient des dizaines de milliers de décès prématurés par an rien qu'aux États-Unis (voir Chapitre 2, p 26-27).<sup>5</sup>

#### Réduction de l'effet du hasard dans les revues systématiques

Dans le Chapitre 7 (p. 81), nous avons expliqué comment l'effet du hasard pouvait être réduit en combinant des données issues d'études semblables, mais distinctes, un processus appelé « méta-analyse ». Nous avons utilisé l'exemple de cinq études dans cinq pays différents, organisées et financées séparément pour résoudre un dilemme vieux de 60 ans concernant le taux d'oxygène dans le sang chez des bébés prématurés nécessaire pour maximiser la probabilité qu'ils survivent sans handicaps majeurs. Cet exemple a illustré comment ce processus pouvait être planifié avant que les résultats des études soient disponibles, mais le même processus peut être utilisé après qu'un groupe d'études semblables ont été menées.

En 1974, par exemple, un médecin suédois a réalisé une revue systématique d'études comparant les résultats de l'opération du cancer du sein avec ou sans radiothérapie.<sup>6</sup> Il a découvert que, dans toutes les études, les femmes avaient plus de risques de mourir dans les groupes recevant une radiothérapie. Lorsque toutes ces preuves ont été synthétisées de façon statistique au moyen d'une méta-analyse, il est apparu clairement que cette mortalité excessive avait peu de chances d'être le fruit du hasard. Des analyses ultérieures, plus détaillées et fondées sur des preuves issues de patients particuliers, ont

confirmé que la radiothérapie utilisée à cette époque était effectivement à l'origine de cette mortalité.<sup>7</sup> Le fait de reconnaître ce lien a conduit à l'élaboration de pratiques plus sûres.

### Reconnaissance des intérêts et de l'orientation dans les revues systématiques

Et si les évaluateurs avaient d'autres intérêts qui pourraient influencer sur la conduite ou l'interprétation de leur revue ? Peut-être ont-ils reçu de l'argent de la société qui a fabriqué le nouveau traitement qui est testé. Lorsqu'ils ont évalué les preuves afin de déceler un effet de l'huile d'onagre sur l'eczéma, les évaluateurs qui étaient associés au fabricant sont parvenus à des conclusions bien plus enthousiastes concernant le traitement que ceux n'ayant aucun intérêt commercial de ce type (voir Chapitre 2, p. 30-31). Cependant, les intérêts commerciaux ne sont pas les seuls à conduire à des revues biaisées. Nous avons tous des préjugés pouvant aboutir à cela, que nous soyons chercheurs, professionnels de santé ou patients.

Malheureusement, les personnes intéressées utilisent parfois les biais pour que les traitements semblent plus efficaces qu'ils ne le sont (voir également Chapitre 10).<sup>8</sup> Cela se produit lorsque des chercheurs, généralement, mais pas toujours, pour des raisons commerciales, ignorent volontairement des preuves existantes. Ils conçoivent, analysent et rapportent les recherches afin de présenter leurs propres résultats pour un traitement particulier sous un jour favorable. C'est ce qui s'est produit dans les années 1990 lorsque le fabricant de l'antidépresseur Seroxat (paroxétine) a caché des preuves importantes suggérant que, chez les adolescents, ce médicament augmentait en réalité les symptômes qui poussaient certains de ces jeunes patients à envisager le suicide comme une solution pour faire face à leur dépression.<sup>9</sup>

La notification excessive est également un problème. Selon un phénomène appelé « saucissonnage », les chercheurs prennent les résultats d'un essai unique (la saucisse) et découpent les résultats en plusieurs rapports sans indiquer explicitement que les rapports ne sont pas des études indépendantes. De cette manière, l'essai « positif » unique peut apparaître dans plusieurs revues dans différents articles, introduisant ainsi un biais.<sup>10</sup> Cette fois encore, l'enregistrement des essais dès le départ à l'aide d'identifiants uniques pour chaque étude permettra de réduire la confusion qui peut découler de cette pratique.

### Que peut-il se passer si toutes les preuves fiables pertinentes ne sont pas évaluées ?

Les essais contrôlés de traitements impliquent d'examiner systématiquement toutes les preuves fiables pertinentes afin de déterminer ce qui est déjà connu, que ce soit par les recherches chez l'animal ou d'autres recherches de laboratoire, par l'intermédiaire des volontaires sains chez lesquels de nouveaux médicaments sont parfois testés ou par les recherches antérieures portant sur des patients.

Si cette étape est ignorée ou réalisée de façon incorrecte, les conséquences peuvent être graves, les patients en général, ainsi que les participants aux recherches, peuvent souffrir et parfois mourir inutilement et de précieuses ressources, tant pour les soins de santé que pour la recherche, seront gaspillées.

## LA SCIENCE EST CUMULATIVE, MAIS LES SCIENTIFIQUES N'ACCUMULENT PAS LES PREUVES DE FAÇON SCIENTIFIQUE

« Les chercheurs universitaires parlent de ce que l'on appelle la « méta-analyse cumulative » depuis 25 ans. Globalement, vous effectuez une méta-analyse continue sur une intervention donnée et à chaque fois qu'un essai est réalisé, vous intégrez les chiffres pour obtenir votre résultat combiné mis à jour, pour avoir une idée de l'orientation des résultats et, le plus utile, pour avoir de bonnes chances de détecter une réponse statistiquement significative dès que celle-ci est visible, sans risquer des vies en poursuivant des recherches inutiles. »

Goldacre B. *Bad Science: How pools of blood trials could save lives.*  
The Guardian, 10 mai 2008, p16.

### Préjudices évitables pour les patients

Les traitements recommandés dans les cas de crises cardiaques qui étaient apparus dans les manuels publiés pendant 30 ans ont été comparés aux preuves qui auraient pu être prises en compte si les auteurs avaient procédé à une revue systématique des résultats d'essais contrôlés du traitement rapportés au cours de cette période.<sup>11</sup> Cette comparaison a montré que les recommandations des manuels étaient souvent mauvaises, car les auteurs n'avaient pas examiné les preuves pertinentes de façon systématique. Cette situation a eu des effets désastreux. Dans certains cas, on refusait aux patients victimes de crises cardiaques un traitement salvateur (par exemple des médicaments thrombolytiques). Dans d'autres, des médecins continuaient à recommander des traitements longtemps après que des essais contrôlés avaient montré qu'ils étaient mortels (par exemple, l'utilisation de médicaments qui réduisent les anomalies de la fréquence cardiaque chez des patients victimes de crises cardiaques (voir ci-dessus et Chapitre 2, p. 27-28)).

L'absence de combinaison des résultats d'études dans des revues systématiques à mesure que de nouvelles preuves sont disponibles continue d'être néfaste aux patients. Les substituts du sang ne nécessitant pas de réfrigération ou d'épreuve de compatibilité représentent une alternative évidemment attrayante par rapport au véritable sang pour le traitement de l'hémorragie. Malheureusement, ces produits augmentent le risque de crises cardiaques et de décès. De plus, une revue systématique des essais randomisés rapportés depuis la fin des années 1990 révèle que les dangers qu'ils représentent auraient pu et auraient dû être reconnus des années plus tôt.<sup>1</sup>

### Préjudices évitables pour les participants à la recherche

L'absence d'évaluation de toutes les preuves fiables pertinentes peut également entraîner des préjudices évitables pour les personnes participant à la recherche. Les chercheurs continuent d'être mandatés pour mener des études que l'on continue à autoriser et qui consistent à refuser des traitements connus pour être efficaces. Par exemple, longtemps après que sont apparues des preuves fiables montrant que l'administration d'antibiotiques à des patients ayant subi une opération des intestins réduisait leurs risques de décéder de complications dues à l'opération, les chercheurs ont continué à réaliser des études comparatives au cours desquelles les antibiotiques étaient refusés à la moitié des patients participant à des essais contrôlés. L'absence de revue systématique par les chercheurs du savoir disponible a privé la moitié des participants de leurs études d'un traitement bénéfique connu. Cette grave lacune a évidemment été ignorée par les organismes ayant financé leurs recherches et par les comités d'éthique de la recherche qui ont examiné les protocoles et n'ont pas mis en cause les chercheurs.

Ce n'est pas uniquement les patients ayant besoin d'un traitement qui peuvent être mis en danger si les chercheurs ne procèdent pas à une revue systématique du savoir concernant les effets des traitements qu'ils vont recevoir. Les volontaires sains peuvent également subir des préjudices. La première phase pour tester des traitements concerne souvent un très petit nombre de volontaires sains. En 2006, dans un centre de recherche privé dans l'Ouest de Londres, six jeunes hommes volontaires ont reçu des perfusions d'un médicament qui n'avait pas été utilisé auparavant chez l'homme. Tous ont connu des complications ayant menacé leur pronostic vital, l'un d'eux a perdu ses doigts et ses orteils, et leur santé à long terme a été mise en danger. Cette tragédie aurait très probablement pu être évitée<sup>13</sup> si une notification relative à une grave réaction à un médicament semblable avait été soumise pour être publiée<sup>14</sup> et si les chercheurs avaient procédé à une revue systématique du savoir concernant les effets de ces médicaments.<sup>15</sup> S'ils l'avaient fait, ils n'auraient peut-être tout simplement pas poursuivi leur étude ou s'ils avaient décidé de continuer, ils auraient peut-être pratiqué les injections sur les volontaires les uns après les autres plutôt que simultanément et ils auraient pu et auraient dû avertir les jeunes hommes volontaires des dangers potentiels.<sup>16</sup>

### Le contrôle préalable des preuves aurait-il pu éviter un décès ?

« Un exemple de situation tragique qui aurait pu être évitée : Ellen Roche, une volontaire en bonne santé de 24 ans participant à une étude de l'asthme à l'université Johns Hopkins, est décédée en juin [2001], car un produit chimique que l'on lui avait demandé d'inhaler a conduit à une défaillance progressive de ses poumons et de ses reins. Après cette disparition, il semblerait que le chercheur ayant mené l'expérience et le comité d'éthique l'ayant approuvée auraient ignoré de nombreux indices relatifs aux dangers du produit chimique, l'hexaméthonium, administré à Mme Roche. Pour rajouter au caractère particulièrement poignant de ce cas, des preuves des dangers du produit chimique auraient pu être trouvées facilement dans la littérature publiée. Le Baltimore Sun a conclu que, bien que le médecin responsable, le Dr. Alkis Togias, avait fait des « efforts sincères » pour rechercher les effets indésirables du médicament, ses recherches s'étaient apparemment concentrées sur un nombre restreint de ressources, notamment PubMed, qui ne peut être interrogé en remontant au maximum qu'à 1966. Des articles antérieurs publiés dans les années 1950, avec toutefois des références dans des publications postérieures, prévenaient des lésions pulmonaires associées à l'hexaméthonium. »

Perkins E. *Johns Hopkins Tragedy*. Information Today 2001;18:51-4.

### Gaspillage de ressources dans les soins de santé et la recherche

Le fait de ne pas réaliser de revues systématiques des résultats de recherche fiables et pertinents est néfaste, même s'il ne nuit pas aux patients et aux personnes participant à la recherche. En effet, cela peut entraîner un gaspillage des ressources dans les soins de santé et la recherche médicale. Au cours des années 1980 et 1990, par exemple, plus de 8 000 patients au total ont participé à différents tests portant sur un nouveau médicament proposé contre l'AVC. Des chercheurs néerlandais ont réalisé une revue des résultats de ces études de médicament de façon systématique et n'ont pu trouver

aucun effet bénéfique (voir Chapitre 10, p. 101-102).<sup>17</sup> Ils ont alors décidé d'examiner les résultats de tests du médicament pratiqués auparavant chez l'animal ; cette fois encore, ils n'ont découvert aucun effet bénéfique.<sup>18</sup> Si les chercheurs ayant pratiqué les tests chez l'animal et les chercheurs cliniciens avaient examiné de façon systématique les résultats des études chez l'animal, à mesure qu'ils étaient apparus, il est très probable que des milliers de patients n'auraient pas été invités à participer aux essais cliniques. En fait, cela aurait pu aboutir à une meilleure utilisation des ressources pour traiter les patients victimes d'AVC et à des études plus susceptibles d'être pertinentes dans la détection des améliorations des traitements contre la maladie. Et cet exemple est loin d'être un cas isolé.<sup>19</sup>

## Les rapports des nouvelles recherches doivent commencer et se terminer par des revues systématiques

Le rapport d'une étude<sup>20</sup> visant à évaluer les effets de l'administration de stéroïdes à des personnes victimes de traumatismes crâniens graves montre comment répondre aux quatre questions de Bradford Hill. Les chercheurs ont expliqué qu'ils avaient commencé cette étude, parce que leur revue systématique de toutes les preuves existantes, ainsi que des preuves de variations de l'usage clinique du traitement, montrait qu'il existait une incertitude importante quant aux effets de ce traitement très utilisé. Ils ont indiqué qu'ils avaient enregistré et publié le protocole pour leur étude lorsqu'elle avait démarré.

### INSTRUCTIONS À DESTINATION DES AUTEURS AFIN QU'ILS REPLACENT LES RÉSULTATS DES RECHERCHES DANS LEUR CONTEXTE PAR LES ÉDITEURS DE LA REVUE MÉDICALE THE LANCET

#### **Revue systématique**

Cette section doit comprendre une description de la manière dont les auteurs ont recherché toutes les preuves. Les auteurs doivent aussi indiquer comment ils ont évalué la qualité des preuves, c'est-à-dire comment ils les ont sélectionnées et combinées.

#### **Interprétation**

Les auteurs doivent indiquer ici ce que leur étude ajoute à l'ensemble des preuves lorsqu'elle est ajoutée aux travaux antérieurs.

« Nous demandons que tous les rapports des recherches, randomisées ou non, soumis à partir du mois d'août 1 . . . replacent les résultats dans le contexte de l'ensemble des preuves dans la Discussion. »

Clark S, Horton R. *Putting research in context – revisited*.  
Lancet 2010;376:10-11.

Ils ont décrit les mesures qu'ils avaient prises pour minimiser les biais et obtenir une maîtrise adéquate de l'effet du hasard en étudiant un nombre de patients suffisamment important. Ils ont indiqué que leur étude avait montré que les stéroïdes administrés à des patients victimes d'une grave lésion cérébrale augmentaient la probabilité que ces patients décèdent.

Enfin, et surtout, ils ont fourni aux lecteurs de leur rapport toutes les preuves nécessaires pour agir afin de prévenir des milliers de décès dus à ce traitement très utilisé, car ils ont mis à jour leur revue systématique d'origine portant sur les études antérieures en intégrant les nouvelles preuves générées par leur étude.

**ÉLÉMENTS ESSENTIELS**

- Une étude unique fournit rarement assez de preuves pour orienter des choix de traitement en matière de soins de santé
- Les évaluations des avantages respectifs de traitements alternatifs doivent se fonder sur des revues systématiques de toutes les preuves fiables pertinentes
- De même que dans les études particulières testant les traitements, des mesures doivent être prises pour réduire les influences trompeuses des biais et de l'effet du hasard
- L'absence de prise en compte des résultats des revues systématiques a entraîné des préjudices évitables pour les patients et un gaspillage de ressources dans les soins de santé et la recherche

## 9. Réglementation des essais des traitements : aide ou obstacle ?

---

Vous aurez maintenant compris que, bien trop souvent, on ne procède pas à des évaluations rigoureuses des traitements et des incertitudes persistent inutilement concernant leurs effets. Paradoxalement, ainsi que nous l'avons fait remarquer dans le Chapitre 5, certaines attitudes répandues découragent activement les professionnels de la santé de travailler avec les patients pour en apprendre davantage sur les effets des traitements. Par ailleurs, aussi curieux que cela puisse paraître, dans la plupart des pays, les systèmes de réglementation de la recherche médicale contribuent à ce problème en obligeant à une séparation artificielle entre la recherche et le traitement. La recherche est présumée être une activité extrêmement dangereuse nécessitant un contrôle strict, tandis que le traitement systématique est considéré comme beaucoup moins problématique, même si, comme nous l'avons expliqué, les patients peuvent être mis en danger en leur administrant des traitements non-évalués ou mal évalués en dehors du cadre de la recherche.

Pourquoi la recherche est-elle perçue comme étant aussi dangereuse et nécessitant une réglementation particulière, mais non les traitements systématiques (qui concernent beaucoup plus de patients) ?

### QUI A DIT QUE LA RECHERCHE MÉDICALE ÉTAIT MAUVAISE POUR VOTRE SANTÉ

« Les discussions à propos de l'éthique de la recherche médicale portent essentiellement sur la manière dont la recherche doit être réglementée. En fait, la recherche médicale est, à bien des égards, beaucoup plus rigoureusement réglementée que la pratique médicale. Si on considère les innombrables recommandations concernant la recherche médicale, vous seriez tout excusé si vous pensiez que la recherche médicale, comme le tabagisme, est mauvaise pour votre santé. »

Hope T. *Medical ethics: a very short introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2004, p99.

Impossible d'ignorer les abus commis par les chercheurs, notamment les expériences dans lesquelles les patients ont été exploités et utilisés pour parvenir à un objectif. Et en effet, les choses se passent parfois mal dans la recherche, de sorte qu'il existe un grand nombre d'histoires d'horreur. On peut toujours craindre qu'après être devenues des participants aux recherches, l'intérêt des personnes soit moins important pour les professionnels de la santé que l'intérêt global de la recherche.

La situation est encore compliquée par les motivations extrêmement variables des chercheurs : si certains réalisent des études principalement pour le bien de la population, d'autres sont clairement motivés par l'argent ou par de meilleures perspectives professionnelles. Il peut parfois être difficile de déterminer quelles sont les motivations des chercheurs. La recherche peut donc faire peur aux patients et à la population. C'est en partie la raison pour laquelle il existe un haut niveau de réglementation de la recherche en matière de soins de santé.

Des comités indépendants que l'on appelle des Comités d'Éthique de la Recherche (CER, par exemple en Europe) ou les Comités de Contrôle Institutionnels (ou IRB pour Institutional Review Board, par exemple aux États-Unis) permettent d'aider à protéger les personnes des abus commis au nom de la recherche. Ils contrôlent chaque projet de recherche et recommandent ou non leur poursuite ; ils jouent un important rôle de surveillance de la recherche et rassurent la population en garantissant que les études approuvées aient été conçues en pensant uniquement à son intérêt.

Ces comités sont souvent constitués de volontaires non payés, notamment des profanes. Ils contrôlent de nombreux types de protocoles d'étude différents (ce que les chercheurs prévoient de faire), mais aussi toutes les informations qui seront communiquées aux personnes qui pourraient participer à l'étude. Les comités peuvent exiger des chercheurs qu'ils procèdent à des changements dans leurs protocoles ou dans les informations destinées aux participants. Sans leur approbation, les études ne pourront pas être réalisées. Les comités permettent donc de s'assurer que les participants aux recherches ne soient pas exposés à des risques inutiles et garantissent aux participants et à la population que les chercheurs ne peuvent pas simplement faire ce qu'ils veulent.

La recherche est soumise à de nombreuses formes de réglementation. Dans la plupart des pays, il existe des lois spécifiques concernant la recherche. Par exemple, tous les pays de l'Union européenne doivent respecter la directive relative aux essais cliniques qui présente les exigences en matière d'« essais cliniques de médicaments ». Plusieurs pays ont également des systèmes de réglementation qui concernent tous ou presque tous les types de recherche en matière de soins de santé. De nombreuses autres lois peuvent s'appliquer à la recherche, même si elles n'ont pas été élaborées dans ce but principal. Par exemple, les lois de protection des données, censées préserver la confidentialité des données personnelles des personnes, s'appliquent, dans de nombreux pays, à la recherche médicale. Par ailleurs, différentes agences interviennent souvent dans la réglementation de la recherche dans la plupart des pays.

Le déroulement des travaux de recherche est également régi par des codes de pratique professionnels et par des déclarations internationales. Les médecins et les infirmières, par exemple, doivent respecter les codes de pratique de leurs organisations professionnelles et risquent de perdre leur inscription ou de subir d'autres sanctions s'ils violent ces codes. Enfin, des déclarations internationales, telles que la Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale, ont souvent une grande influence dans l'établissement de normes, même lorsqu'elles n'ont pas force de loi.

### **Les systèmes de réglementation des tests des traitements font-ils bien leur travail ?**

Bien que le niveau de réglementation puisse être rassurant, les systèmes de réglementation actuels imposent de lourdes charges financières à ceux qui souhaitent étudier un traitement mal évalué plutôt que de le proposer aux patients dans le cadre de la pratique clinique normale. Dans de nombreux pays, la complexité du système est telle, notamment avec les lois, les agences, les codes de pratique, etc., qu'elle est écrasante et demande beaucoup de temps. Les chercheurs peuvent avoir besoin d'obtenir de nombreux agréments de différents organismes et, par conséquent, doivent parfois faire face à des exigences contradictoires.

### DANS UN MONDE IDÉAL

« Dans un monde idéal où tout est possible, nous pourrions recueillir des données de résultat anonymisées et les comparer aux médicaments pris en faisant des exceptions pour ceux qui placent leur inquiétude pour la confidentialité au-dessus de la vie d'autrui... Dans un monde idéal, lorsque l'on administre un traitement à des patients et qu'il existe une véritable incertitude quant au meilleur traitement, les patients sont simplement et efficacement randomisés pour recevoir un traitement et leurs progrès sont surveillés. Dans un monde idéal, ces notions seraient intégrées de façon tellement systématique dans notre conception des soins de santé qu'aucun patient n'aurait à en souffrir. »

Goldacre B. Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. The Guardian, 17 juillet 2010. Disponible en ligne : [www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didnt-manage-it-really-really-badly](http://www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didnt-manage-it-really-really-badly)

De plus, globalement, le système peut sérieusement décourager et retarder la collecte d'informations qui rendraient les soins de santé plus sûrs pour tous. Par exemple, bien qu'ils aient été créés avec les meilleures intentions, il est extrêmement difficile pour les chercheurs, avec les lois de protection des données et les codes de pratique concernant la confidentialité, de collecter dans les dossiers médicaux des données de base qui pourraient faciliter la détection des effets secondaires des traitements. Par ailleurs, pour les chercheurs planifiant des essais cliniques, cela peut prendre plusieurs années pour passer de l'idée d'un essai au recrutement du premier patient et même alors, le recrutement pour les essais peut être ralenti par des exigences réglementaires. Cependant, tandis que les chercheurs tentent de faire accepter leurs études par le système, des gens souffrent inutilement et des vies sont perdues.

Dans la pratique, cela signifie que des cliniciens peuvent administrer des traitements non reconnus aux patients, tant que ceux-ci y consentent, si ces traitements sont donnés dans le cadre d'une pratique clinique « courante ». En revanche, la conduite d'une étude portant sur les mêmes traitements pour les évaluer correctement impliquerait de se soumettre au très long processus réglementaire. On dissuade donc les cliniciens de procéder à des évaluations contrôlées des traitements, mais ils peuvent cependant continuer à prescrire ces traitements sans s'engager à dissiper les incertitudes qui s'y rapportent (voir Chapitre 5).

### UNE ÉTHIQUE BIAISÉE

« Si un clinicien essaie un nouveau traitement afin de l'étudier soigneusement, d'évaluer les résultats et de les publier, il fait de la recherche. Les sujets [sic] de cette recherche sont supposés avoir besoin d'une protection particulière. Le protocole doit être étudié par un comité de contrôle institutionnel (IRB) [équivalent d'un comité d'éthique de la recherche en Europe]. Le formulaire de consentement éclairé sera attentivement examiné et la recherche pourra être interdite. En revanche, un clinicien peut essayer ce nouveau traitement sans aucune intention de l'étudier, simplement parce qu'il croit qu'il sera bénéfique pour ses patients. Dans ce cas, l'essai du nouveau traitement ne correspond pas à de la recherche, l'essai n'a pas besoin d'être approuvé par l'IRB et le consentement peut être obtenu en se préoccupant uniquement du risque de négligence professionnelle.

Il semblerait que les patients dans le second cas (en dehors du cadre de la recherche) courent un risque bien plus grand que ceux dans le premier cas (pris en charge dans le cadre d'une recherche clinique formelle). De plus, dans le premier cas, le médecin semble plus digne d'estime au plan éthique. Il évalue le traitement, tandis que le médecin dans le second cas utilise le traitement sur la base de ses intuitions imparfaites. Néanmoins, comme les codes d'éthique qui cherchent à protéger les patients se concentrent sur le but de créer des connaissances généralisables, ils réglementent l'action du chercheur responsable, mais pas celle de l'aventurier irresponsable. »

Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish clinical research from innovative therapy?  
*American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994;16:72-75.

Le système réglementaire de la recherche, préoccupé par le risque et la protection des participants potentiels aux recherches, est devenu trop protecteur et ignore le fait que les patients et la population sont de plus en plus impliqués en tant que partenaires dans le processus de recherche (voir Chapitre 11). Cependant, il existe une note optimiste : les organismes de réglementation de la recherche commencent à reconnaître que l'approche « uniforme »

du contrôle éthique de la recherche pourrait être inutilement contraignante.<sup>1</sup> Au Royaume-Uni, par exemple, des procédures de « contrôle proportionné » sont désormais évaluées pour déterminer si un processus de contrôle simplifié, plus rapide, peut être utilisé en toute sécurité pour les études de recherche qui ne posent aucun problème éthique concret.

### Information et consentement

Les exigences relatives aux informations devant être fournies et au consentement pour les études sont l'une des manières du système de réglementation de décourager plutôt que d'encourager la recherche afin de dissiper des doutes concernant les traitements. Il est important, et éthique, de prendre en compte les intérêts de chaque personne recevant les traitements et pas uniquement des quelques-unes qui participent à des essais contrôlés.<sup>2</sup> La règle du consentement éclairé pour le traitement devrait donc être la même que l'on propose un traitement aux personnes dans le cadre ou en dehors du cadre d'évaluations des traitements formelles. Pour parvenir à une décision conforme à leurs valeurs et à leurs préférences, les patients devraient disposer d'autant d'informations qu'ils le souhaitent au moment où ils le souhaitent.

Lorsqu'un traitement est proposé ou prescrit dans la pratique quotidienne, on accepte que les personnes aient des préférences ou des exigences individuelles différentes, qui peuvent changer avec le temps. Il est également admis que les personnes puissent être différentes en termes de quantité ou de type d'informations souhaitées, mais aussi en termes de capacité de compréhension de l'ensemble des informations dans le temps disponible, et de degré d'anxiété et de crainte. Les professionnels de

la santé sont encouragés à aider les patients à faire des choix concernant leur traitement en répondant à leurs attentes et en étant à l'écoute de ce que chacun souhaite à un moment précis.

### REPENSER LE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

« [Certains] en sont arrivés à supposer que le consentement éclairé n'était pas essentiel pour une bonne pratique biomédicale et les tentatives pour faire en sorte qu'il le soit ne sont ni utiles, ni réalistes. Nous espérons que les écrasantes exigences de consentement éclairé accumulées au fil des cinquante dernières années seront réformées et réduites en un temps plus court. »

Manson NC, O'Neill O. *Rethinking informed consent in bioethics*.  
Cambridge: Cambridge University Press, 2007, p200.

Cependant, dans la recherche, la transmission d'informations aux participants potentiels est contrôlée par les agences de réglementation qui insistent souvent pour une communication la plus complète possible de toutes les informations potentiellement pertinentes au moment où les personnes sont invitées à participer à des études. Cela peut contrarier, frustrer ou effrayer inutilement celles qui préfèrent « s'en remettre au médecin » ou peut soulever des inquiétudes superflues.<sup>3</sup>

L'essai clinique portant sur la caféine chez les bébés prématurés que nous avons mentionné dans le Chapitre 5 (p. 57) fournit un exemple frappant de la manière dont on peut engendrer des préjudices en insistant pour que les informations les plus complètes possibles soient communiquées aux candidats aux études de recherche. L'étude de la caféine a porté sur plus de 2 000 nourrissons prématurés dans le monde, mais elle a nécessité un an de plus que prévu, car le recrutement pour l'essai a été lent. Il l'a été en particulier au Royaume-Uni où plusieurs centres se sont retirés de l'essai en raison de retards administratifs dans le processus d'approbation. De plus, le comité d'éthique de la recherche a insisté pour que les parents soient informés que la caféine pouvait provoquer des crises chez les bébés, alors que cette complication n'avait été observée qu'après une surdose en excès de dix fois. Les parents étaient donc confrontés à des informations apparemment effrayantes dont ils n'avaient probablement pas besoin et que l'on ne leur aurait probablement pas communiquées si la caféine avait été utilisée dans le cadre d'un traitement classique.

### UNE APPROCHE RATIONNELLE DU CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ DANS UNE BONNE PRATIQUE MÉDICALE

« Ce qui manque dans le débat autour du consentement éclairé, c'est la véritable nature de la compréhension du patient, les informations que les patients veulent connaître et la manière de gérer les patients qui souhaitent savoir le moins de choses possible. Il existe peu de travaux dans le domaine de l'évaluation de la compréhension des informations données aux patients. Les cliniciens ont souvent du mal à certains de la mesure dans laquelle les patients ou leurs proches ont correctement compris les informations communiquées. La compréhension dépend de la personne qui communique les informations, de la manière dont celles-ci sont expliquées et du moment ou de l'environnement nécessaires pour les assimiler. Une approche paternaliste n'est pas acceptable dans la pratique médicale ; pour une bonne pratique médicale, il faut une approche rationnelle, en expliquant les choses clairement, en adaptant le discours à ce que le patient semble vouloir et en vérifiant la compréhension. »

Gill R. *How to seek consent and gain understanding*. BMJ 2010;341:c4000.

Peu de preuves indiquent que les formes de réglementation de la recherche largement encouragées fassent plus de bien que de mal.<sup>4</sup> En fait, les preuves existantes sont très inquiétantes. Par exemple, dans des études évaluant les effets des traitements qui doivent être administrés rapidement, le fait d'exiger que le « rituel » du consentement éclairé écrit soit respecté peut entraîner des morts évitables, ainsi que des sous-estimations des effets des traitements.<sup>5</sup>

L'obtention du consentement est une intervention de santé publique qui peut faire plus de mal que de bien. Comme d'autres interventions bien intentionnées, ses effets devraient être évalués avec rigueur. Les conséquences mortelles que nous avons décrites auraient pu être détectées il y a des dizaines d'années si le monde de l'éthique de la recherche avait assumé la responsabilité de fournir des preuves solides montrant que ses « prescriptions » étaient susceptibles de faire plus de bien que de mal.

Une approche souple de la communication des informations aux participants potentiels à la recherche, en reconnaissant que la confiance entre le clinicien et le patient est la base d'une consultation satisfaisante, est préférable à une approche standardisée, rigide. Cependant, en raison de la manière dont les systèmes de réglementation interviennent dans la recherche, les cliniciens n'ont actuellement pas la liberté de choisir comment expliquer les études de recherche aux patients. De plus, ils ont souvent du mal à parler des incertitudes inhérentes à la recherche. Par exemple, ainsi que nous l'avons mentionné dans le Chapitre 5, les cliniciens recrutant des patients pour des essais cliniques sont souvent gênés de dire « j'ignore quel traitement est le meilleur » et, la plupart du temps, les patients ne veulent pas l'entendre. Les médecins, ainsi que les patients, ont donc besoin d'une meilleure appréciation des incertitudes et d'une meilleure compréhension des raisons pour lesquelles la recherche est nécessaire (voir Chapitre 11).

#### TERGIVERSATION UNIVERSITAIRE OU CHOIX SENSÉ ?

« Il y a douze ans, j'ai franchi la ligne entre clinicienne et patiente. A l'âge de 33 ans, j'ai découvert que j'avais un cancer du sein. A l'époque, je préparais une thèse de doctorat sur les problèmes de l'utilisation des essais contrôlés randomisés (ECR) pour évaluer l'efficacité des traitements dans ma propre discipline (l'orthodontie). Au cours de mes recherches, j'avais pris conscience des avantages de la participation à des essais cliniques et, ironiquement, des incertitudes concernant le traitement des jeunes femmes atteintes du cancer du sein au stade précoce. Au moment de mon diagnostic, j'ai donc demandé à mon médecin consultant s'il existait un ECR auquel je pouvais participer. Sa réponse m'a stupéfiée. Il m'a dit que « je ne [devais] pas laisser les tergiversations universitaires m'écarter du meilleur traitement pour moi. » Mais quel était le meilleur traitement ? Je n'en avais aucune idée, mais je savais aussi que la profession se demandait quel était le traitement optimal contre le cancer du sein au stade précoce chez les femmes de moins de 50 ans. Que devais-je donc faire ? »

Harrison J. *Testing times for clinical research*. Lancet 2006;368:909-10.

#### Ce que les systèmes de réglementation ne font pas

Bien que les systèmes de réglementation de la recherche imposent aux chercheurs des exigences coûteuses avant que les études commencent, il y a de nombreuses choses qu'ils ne font clairement pas ou qu'ils ne font pas bien. Bon nombre de systèmes n'en font pas assez pour garantir que les études proposées soient effectivement nécessaires ; par exemple, ils n'exigent pas des chercheurs qu'ils démontrent qu'ils ont effectué une revue approfondie des preuves existantes avant

d'entreprendre de nouvelles études (voir Chapitre 8 pour découvrir pourquoi les revues systématiques sont aussi importantes).

De plus, une grande partie des efforts de réglementation de la recherche portent sur le stade du démarrage et se concentrent sur le contrôle de l'inclusion des participants dans les études. Toutefois, étonnamment, peu d'efforts sont consacrés à surveiller les études une fois qu'elles sont en cours et à garantir que les chercheurs publient rapidement à la fin de leurs travaux (ou simplement qu'ils publient) des rapports indiquant dans quelle mesure leurs résultats ont permis de réduire l'incertitude.

#### CE QUE LA RÉGLEMENTATION DE LA RECHERCHE DEVRAIT FAIRE

« Si les spécialistes de l'éthique et les autres cherchent quelque chose à critiquer dans les essais cliniques, ils devraient examiner les travaux sans valeur scientifique, qui réinventent la roue, et surtout, les exclusions injustifiées et l'usage injuste et irrationnel des ressources. Le débat actuel est faussé, car il n'est pas tenu compte de l'objectif des essais : garantir que les traitements que nous utilisons soient sûrs et plus efficaces que les autres. L'éthique ne connaît pas de raccourcis, pas plus que les essais. »

Ashcroft R. *Giving medicine a fair trial*. BMJ 2000;320:1686.

Les personnes invitées à participer à la recherche sur les effets des traitements doivent être sûres que les études aient un sens et que leur contribution sera utile. Les systèmes de réglementation doivent les rassurer davantage sur ces deux points et supprimer les obstacles inutiles aux bonnes recherches visant à répondre aux questions importantes pour les patients. De plus en plus, on découvre que les tests des traitements sont l'affaire de tous. Comme les patients et la population saisissent les opportunités qui s'offrent aujourd'hui de participer à la planification et à la réalisation de recherches (voir Chapitre 11), ils devraient avoir un poids croissant pour garantir que les obstacles réglementaires soient levés.

#### ÉLÉMENTS ESSENTIELS

- La réglementation de la recherche est inutilement complexe
- Les systèmes de réglementation de la recherche actuels découragent les essais contrôlés des traitements qui amélioreraient les soins de santé
- Malgré les coûteuses exigences réglementaires imposées aux chercheurs, les systèmes de réglementation agissent peu pour garantir que les études proposées soient vraiment nécessaires
- La réglementation de la recherche en fait peu pour la surveillance et le suivi des recherches approuvées

## 10. La recherche : bonne, mauvaise et inutile

---

Dans les chapitres précédents, nous avons insisté sur les raisons pour lesquelles les tests de traitements doivent être conçus correctement et répondre à des questions importantes pour les patients et la population. Lorsque c'est le cas, tout le monde peut être fier et satisfait des résultats, même lorsque des effets escomptés ne se manifestent pas, car d'importantes connaissances auront été acquises et les doutes auront été réduits.

Même si une grande partie de la recherche médicale est de bonne qualité, d'ailleurs elle s'améliore progressivement à mesure qu'elle respecte les règles de conception et de notification<sup>1</sup>, des recherches mauvaises et inutiles continuent d'être menées et publiées, pour diverses raisons. Par ailleurs, concernant la demande permanente de recherches supplémentaires, une meilleure stratégie consisterait à en faire moins, mais à concentrer les recherches sur les besoins des patients et donc à permettre de garantir que les recherches soient menées pour les bonnes raisons. Nous examinons ces questions dans ce chapitre.

### Les bonnes recherches

#### AVC

L'AVC est une cause importante de décès et d'invalidité à long terme. Le taux de mortalité se situe entre un sur six et deux sur six lors d'un premier AVC et passe à quatre sur six pour les AVC ultérieurs. L'une des causes sous-jacentes de l'AVC est le rétrécissement (sténose) de l'artère carotide qui amène le sang au cerveau. La couche graisseuse qui recouvre l'intérieur de l'artère carotide peut parfois se détacher, ce qui bloque de petits affluents, provoquant ainsi un AVC. Dans les années 1950, les chirurgiens ont commencé à utiliser une opération appelée endartériectomie carotidienne pour éliminer ces dépôts graisseux. On espérait que l'opération réduirait le risque d'AVC. Comme pour toute opération, cependant, il existe un risque de complications dues à la procédure chirurgicale elle-même.

Bien que l'endartériectomie carotidienne soit devenue de plus en plus appréciée, ce n'est pas avant les années 1980 que des essais randomisés ont été créés pour évaluer les risques et les avantages de l'opération. Ces connaissances allaient clairement avoir une importance capitale pour les patients et leurs médecins. Deux essais bien conçus, l'un en Europe et l'autre en Amérique du Nord, ont été réalisés chez des patients qui présentaient déjà des symptômes de rétrécissement de l'artère carotide (AVC mineur ou transitoire, symptômes de type AVC) pour comparer l'opération au meilleur traitement non-chirurgical disponible. Plusieurs milliers de patients ont participé à ces études à long terme. Les résultats, publiés dans les années 1990, ont montré que l'opération pouvait réduire le risque d'AVC ou de décès, mais que le bénéfice dépendait du degré de rétrécissement de l'artère carotide. Les patients présentant un rétrécissement relativement peu prononcé ont, au final, subi un préjudice du fait de l'opération pouvant lui-même provoquer un AVC. Ces découvertes importantes ont des implications directes pour la pratique clinique.<sup>2, 3</sup>

#### Pré-éclampsie chez la femme enceinte

Un autre exemple marquant de bonne recherche concerne les femmes enceintes. Dans le monde, environ 600 000 femmes meurent chaque année de complications liées à la grossesse. La plupart de ces décès surviennent dans des pays en développement et beaucoup sont liés à des convulsions (crises) associées à la grossesse, une maladie appelée l'éclampsie. L'éclampsie est une maladie dévastatrice qui peut tuer à la fois la mère et le bébé. Les femmes ayant une prédisposition, la pré-

éclampsie (également appelée toxémie), ont de l'hypertension et présentent des protéines dans leurs urines.

En 1995, la recherche a montré que des injections de sulfate de magnésium, un médicament simple et bon marché, pouvait prévenir la réapparition des crises chez les femmes atteintes d'éclampsie. La même étude a également montré que le sulfate de magnésium était plus efficace que les autres anticonvulsivants, notamment un médicament onéreux, pour stopper les convulsions. Les chercheurs savaient donc qu'il était important de découvrir si le sulfate de magnésium pouvait empêcher l'apparition de convulsions chez les femmes atteintes de pré-éclampsie.

#### MON EXPÉRIENCE DANS L'ESSAI MAGPIE

« J'étais vraiment contente de participer à un essai aussi important. A 32 semaines, j'ai développé un gonflement qui a grossi et s'est aggravé progressivement jusqu'à ce que l'on finisse par me diagnostiquer une pré-éclampsie et m'hospitaliser à 38 semaines. Mon bébé est venu au monde par césarienne et, heureusement, nous nous sommes tous les deux rétablis totalement. La pré-éclampsie est une maladie effrayante et j'espère vraiment que les résultats de l'essai profiteront aux femmes dans la même situation que moi. » Clair Giles, participante à l'essai Magpie.

MRC News Release.  
*Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women.*  
London: MRC, 31 mai 2002.

Conçu pour répondre à cette question, l'essai Magpie a été une grande réussite qui a porté sur plus de 10 000 femmes enceintes atteintes de pré-éclampsie dans 33 pays dans le monde. Outre les soins médicaux normaux, la moitié des femmes ont reçu une injection de sulfate de magnésium et la moitié ont reçu un placebo (préparation fictive). L'essai Magpie a donné des résultats clairs et convaincants. Il a montré que le sulfate de magnésium divisait par plus de deux les risques d'apparition de convulsions. De plus, bien que le traitement n'ait pas semblé réduire visiblement le risque de décès des bébés, des preuves ont indiqué qu'il pouvait réduire celui des mères. Par ailleurs, hormis des effets secondaires mineurs, le sulfate de magnésium n'a pas semblé entraîner de préjudice pour la mère ou le bébé.<sup>4, 5</sup>

#### Infection par le VIH chez l'enfant

Les résultats de bonnes recherches font également une réelle différence pour les enfants infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), la cause du sida. A la fin de l'année 2009, les chiffres de l'ONUSIDA (le programme commun des Nations unies sur le VIH/SIDA) ont montré que, selon les estimations, 2,5 millions d'enfants dans le monde vivaient avec le VIH, dont 2,3 millions en Afrique subsaharienne. Toutes les heures, environ 30 enfants mouraient du SIDA.<sup>6</sup> Les infections bactériennes, telles que la pneumonie, qui sont associées au système immunitaire affaibli des enfants, sont une cause fréquente de décès. Le co-trimoxazole est un antibiotique bon marché, largement répandu, qui est utilisé depuis de nombreuses années pour traiter les enfants et les adultes souffrant d'infections pulmonaires sans rapport avec le SIDA. Des études chez l'adulte atteint du VIH ont également montré que le médicament réduisait d'autres complications dues à des infections bactériennes.<sup>7</sup>

Lorsque les preuves préliminaires ont montré que les infections chez l'enfant atteint du VIH pourraient également être réduites, un groupe de chercheurs britanniques s'est associé à des confrères de

Zambie pour évaluer les effets du co-trimoxazole en tant que médicament préventif potentiel dans une grande étude. L'essai, qui a commencé en 2001 et a duré environ deux ans, a comparé l'antibiotique à un placebo chez plus de 500 enfants. Des résultats clairs ont été obtenus plus tôt que prévu lorsqu'il a été montré que le médicament réduisait les décès liés au sida de 43 % (74 décès dans le groupe sous co-trimoxazole comparé à 112 dans le groupe sous placebo) et réduisait également la nécessité d'hospitaliser. A ce stade, le comité indépendant examinant les résultats a recommandé d'arrêter l'essai.

Une conséquence immédiate a été l'administration de co-trimoxazole à tous les enfants de l'essai dans le cadre d'une initiative du gouvernement zambien. Plus largement, l'Organisation mondiale de la Santé et l'UNICEF ont rapidement modifié leurs conseils concernant les médicaments pour les enfants infectés par le VIH.<sup>8, 9</sup>

Ces organisations continuent à recommander le co-trimoxazole comme un traitement bon marché, salvateur et sûr pour ces enfants.<sup>10</sup>

## Les mauvaises recherches

### Troubles psychiatriques

Malheureusement, les recherches ne sont pas toujours bien menées ou pertinentes. Prenons l'exemple d'une maladie pénible appelée la dyskinésie tardive. Il s'agit d'un grave effet secondaire associé à l'usage à long terme de médicaments appelés les neuroleptiques (des antipsychotiques) qui sont prescrits contre les troubles psychiatriques, en particulier la schizophrénie. Les principales caractéristiques de la dyskinésie tardive sont des mouvements involontaires répétés de la bouche et du visage, comme le fait de faire des grimaces, claquer les lèvres, tirer fréquemment la langue, d'avancer les lèvres ou de gonfler les joues. Parfois, ces mouvements s'accompagnent de contractions des mains et des pieds. Un patient sur cinq prenant un neuroleptique pendant plus de trois mois est victime de ces effets secondaires.

Dans les années 1990, un groupe de chercheurs a commencé à examiner, systématiquement, quels traitements avaient été utilisés contre la dyskinésie tardive au cours des 30 ans écoulés. Dans leurs écrits en 1996, ils étaient assez étonnés d'avoir identifié environ 500 essais randomisés portant sur 90 traitements médicamenteux différents. Pourtant, aucun de ces essais n'avait généré de données utiles. Certains avaient inclus trop peu de patients pour donner des résultats fiables et dans d'autres, les traitements avaient été donnés si brièvement que cela n'était pas significatif.<sup>11</sup>

Des membres de ce groupe de recherche ont par la suite publié une étude globale du contenu et de la qualité d'essais randomisés pertinents pour le traitement de la schizophrénie en général. Ils ont examiné 2 000 essais et ce qu'ils ont trouvé les a déçus. Au fil des ans, les médicaments avaient bien amélioré les perspectives pour les personnes souffrant de schizophrénie à certains égards. Par exemple, la plupart des patients peuvent désormais vivre chez eux ou dans la collectivité. Pourtant, même dans les années 1990 (et encore aujourd'hui), la plupart des médicaments étaient testés sur des patients hospitalisés, de sorte que leur pertinence pour le traitement des patients externes est incertaine. De plus, la manière incohérente dont les résultats du traitement avaient été évalués était surprenante. Les chercheurs ont découvert que plus de 600 traitements, principalement des médicaments, mais aussi la psychothérapie, avaient été testés dans les essais, cependant 640 échelles différentes avaient été utilisées pour évaluer les résultats et 369 d'entre elles n'avaient été utilisées qu'une seule fois. La comparaison de l'issue de différents essais était donc fortement compliquée et il a été pratiquement impossible pour les médecins ou les patients d'interpréter les résultats. Parmi toute une liste d'autres problèmes, les chercheurs ont identifié de nombreuses études trop petites ou réalisées à trop court terme pour donner des résultats utiles. Par ailleurs, de nouveaux médicaments

étaient souvent comparés à des doses beaucoup trop élevées d'un médicament qui était bien connu pour ses effets secondaires, même lorsque des traitements mieux tolérés étaient disponibles, ce qui constituait évidemment des tests injustes. Les auteurs de cette revue ont conclu qu'un demi-siècle d'études de qualité, de durée et d'utilité clinique limitées laissait beaucoup de champ à des essais bien planifiés, correctement réalisés et suffisamment rapportés.<sup>12</sup>

### **Analgésie péridurale pour les femmes durant l'accouchement**

L'importance de l'évaluation des résultats qui intéressent les patientes est clairement illustrée, de façon négative, par les premiers essais de l'analgésie péridurale administrée à des femmes pour soulager la douleur de l'accouchement durant le travail. Dans les années 1990, des chercheurs ont examiné l'expérience avec des essais contrôlés portant sur la péridurale par rapport à l'absence de péridurale. Ils ont estimé que, bien que l'on ait proposé une péridurale à des millions de femmes au cours des 20 années précédentes, moins de 600 semblaient avoir participé à des comparaisons raisonnablement objectives avec d'autres formes de soulagement de la douleur. Ils ont identifié neuf essais comparatifs qui ont pu être analysés en toute confiance. Les comparaisons ont consisté en des mesures courantes des taux d'hormones et d'autres substances censées refléter le stress durant le travail. L'issue pour les bébés ont également fait l'objet d'une certaine attention. Cependant, aucun essai, sauf deux, n'a établi de comparaisons de la douleur indiquée par les femmes elles-mêmes. En d'autres termes, les personnes ayant réalisé les essais avaient largement ignoré un critère qui était sans aucun doute d'une importance extrême : la mesure dans laquelle la douleur des femmes avait été soulagée.<sup>13</sup>

## **Les recherches inutiles**

### **Détresse respiratoire chez les bébés prématurés**

Certaines recherches se situent entre les bonnes et les mauvaises recherches, elles sont totalement inutiles. Un exemple de telles recherches concerne les bébés prématurés. Lorsque les bébés naissent prématurément, leurs poumons peuvent être insuffisamment développés, ce qui présente un risque de complications potentiellement mortelles, telles que le syndrome de détresse respiratoire. Au début des années 1980, il y avait des preuves irréfutables établissant que l'administration d'un stéroïde à des femmes enceintes ayant un risque d'accouchement prématuré réduisait la fréquence du syndrome de détresse respiratoire et des décès chez les nouveau-nés. Cependant, au cours de la décennie qui suivit, on continua de réaliser des essais dans lesquels les stéroïdes étaient comparés à un placebo ou à l'absence de traitement. Si les résultats d'essais antérieurs avaient fait l'objet d'une revue systématique et avaient été combinés par une méta-analyse (voir Chapitres 7 et 8), bon nombre des essais ultérieurs n'auraient probablement pas été lancés, les preuves collectives auraient montré que cela n'était tout bonnement pas nécessaire. Ces études inutiles ont donc conduit à refuser un traitement efficace à la moitié des personnes participant à ces essais.

### **AVC**

Un autre exemple de recherche inutile, cette fois encore parce que les résultats des études précédentes n'avaient pas été rassemblés et analysés, concerne le traitement de l'AVC avec un médicament appelé la nimodipine (appartenant au groupe de médicaments appelé les antagonistes calciques). S'il était possible de limiter la quantité de lésions cérébrales chez les patients victimes d'un AVC, leurs risques d'invalidité devraient être réduits. Au début des années 1980, la nimodipine a été testée à cette fin chez des patients victimes d'un AVC après que des expériences chez l'animal eurent donné des résultats encourageants. Bien qu'un essai clinique chez des patients victimes d'AVC publié

en 1988 ait suggéré un effet bénéfique, les résultats de plusieurs autres essais cliniques de la nimodipine et d'autres médicaments antagonistes calciques se sont révélés contradictoires. Lorsque les preuves accumulées par les essais cliniques et portant sur près de 8 000 patients ont été examinées systématiquement en 1999, aucun effet bénéfique des médicaments n'a été découvert (voir Chapitre 8, p. 88).<sup>14</sup> Puisque l'usage de la nimodipine était apparemment fondé sur des preuves scientifiques solides, comment cela a-t-il pu se produire ?

A la lumière des résultats des recherches chez les patients, les découvertes des expériences chez l'animal ont été examinées correctement pour la première fois. Ce n'est que lorsque les études chez l'animal ont été soumises à une revue systématique qu'il est apparu clairement que la conception des expériences chez l'animal était globalement mauvaise et que les résultats étaient minés par des biais et n'étaient donc pas fiables. En d'autres termes, la réalisation d'essais chez des patients victimes d'AVC n'avait eu au départ aucune justification convaincante.<sup>15</sup>

### **Aprotinine : effet sur l'hémorragie pendant et après l'opération**

Les organismes de financement de la recherche, les institutions universitaires, les comités d'éthique de la recherche et les revues scientifiques sont tous complices des recherches inutiles (voir Chapitre 9). Comme nous l'avons expliqué dans le Chapitre 8 et comme l'indiquent les deux premiers exemples de recherches inutiles, les nouvelles recherches ne doivent pas être conçues ou mises en œuvre sans évaluer systématiquement au préalable les enseignements des recherches existantes.

Une analyse scandaleuse, publiée en 2005, s'intéressait à des essais contrôlés d'un médicament appelé l'aprotinine pour réduire les hémorragies pendant et après les opérations chirurgicales. L'aprotinine fonctionne. Ce qui est scandaleux, c'est que bien après que l'on eut accumulé des preuves solides établissant que le médicament réduisait sensiblement l'usage de la transfusion sanguine, on continua à réaliser des essais contrôlés.<sup>16</sup> Lors de l'analyse, les rapports de 64 essais avaient été publiés. Entre 1987 et 2002, la proportion de rapports antérieurs pertinents cités dans les rapports successifs des essais sur l'aprotinine a chuté de 33 % à seulement 10 % dans les rapports les plus récents. Sur les 44 essais postérieurs, seuls 7 ont cité le rapport du plus grand essai (qui était 28 fois plus grand que l'essai de taille médiane) et aucun n'a cité les revues systématiques de ces essais publiées en 1994 et 1997.

Comme l'ont souligné les auteurs de l'analyse, la science est censée être cumulative, mais de nombreux scientifiques n'accumulent pas les preuves de façon scientifique. Non seulement, la plupart des nouvelles études ne sont pas conçues en se fondant sur les revues systématiques des preuves existantes, mais en outre, les nouvelles preuves ne sont que très rarement rapportées dans le cadre de mises à jour de ces revues (voir Chapitre 8).

### **Des priorités de recherche faussées**

Pour la plupart des organismes soutenant la recherche biomédicale et la plupart des chercheurs qui la pratiquent, le but annoncé est clair : apporter des informations pour améliorer la santé des personnes. Cependant, sur les millions de rapports de recherche biomédicale publiés chaque année, combien sont réellement utiles à cette juste cause ?

### Les questions importantes pour les patients

Des chercheurs de Bristol ont décidé de poser une question fondamentale : « Dans quelle mesure les questions importantes pour les patients atteints d'arthrose du genou et les cliniciens qui les soignent sont-elles traduites dans la recherche sur cette maladie ? »<sup>17</sup> Ils ont commencé par convoquer quatre groupes de discussion, des groupes constitués de patients, de rhumatologues, de physiothérapeutes et de médecins généralistes, respectivement. Ces groupes ont affirmé unanimement qu'ils ne souhaitent plus d'essais supplémentaires financés par des sociétés pharmaceutiques et comparant encore un autre médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien (le groupe de médicaments qui comprend notamment l'ibuprofène) à un placebo. Au lieu d'essais sur des médicaments, les patients souhaitent une évaluation rigoureuse de la physiothérapie et de la chirurgie, ainsi qu'un examen des stratégies éducatives et des stratégies d'adaptation qui pourraient aider les patients à mieux faire face à cette maladie chronique, invalidante et souvent douloureuse. Bien entendu, ces formes de traitement et de prise en charge offrent bien moins de possibilités que les médicaments en termes d'exploitation commerciale et sont donc souvent ignorées.

Combien d'autres domaines de la recherche thérapeutique, s'ils étaient évalués de cette manière, révéleraient de telles différences entre les questions relatives aux effets des traitements importants pour les patients et les cliniciens et celles examinées par les chercheurs ? Malheureusement, ces différences semblent être la règle plutôt que l'exception.<sup>18, 19, 20, 21</sup>

Il est rare que des changements mineurs dans la formulation de médicaments conduisent à des effets véritablement nouveaux, plus utiles, pourtant ces types d'études dominent la recherche portant sur les traitements non seulement contre l'arthrose, mais aussi contre d'autres troubles chroniques. Quel gaspillage de ressources !

### Qui décide de ce qui est étudié ?

Cette situation n'est clairement pas satisfaisante, mais comment en est-on arrivé là ? Cela s'explique notamment par le fait que les sujets d'étude pour les chercheurs sont faussés par des facteurs externes<sup>22</sup> Par exemple, l'industrie pharmaceutique fait de la recherche pour sa principale nécessité : assumer sa responsabilité primordiale vis-à-vis de ses actionnaires de faire du profit. Sa responsabilité envers les patients et les cliniciens vient en second. Les entreprises sont stimulées par les vastes marchés, tels que celui des femmes qui se demandent s'il faut utiliser l'hormonothérapie substitutive ou les personnes qui sont dépressives, anxieuses, malheureuses ou qui souffrent. Pourtant, au cours des dernières décennies, cette approche à visée commerciale n'a que rarement débouché sur de nouveaux traitements importants, même contre les troubles du « marché de masse ». Au contraire, dans des groupes de médicaments, l'industrie a généralement produit de nombreux composés très proches appelés des « succédanés ». Cela rappelle l'époque où le seul pain disponible dans les supermarchés était décliné en d'innombrables variétés du même pain de mie tranché. Il n'est donc guère étonnant que l'industrie pharmaceutique dépense davantage pour le marketing que pour la recherche.

### IMPACT DES SUCCÉDANÉS AU CANADA

« En Colombie britannique, une grande part (80 %) de l'augmentation des dépenses de médicaments entre 1996 et 2003 s'explique par l'usage de nouveaux médicaments brevetés n'ayant pas apporté d'améliorations sensibles par rapport aux alternatives moins coûteuses qui étaient disponibles avant 1990. Le coût supplémentaire lié à l'usage de ces succédanés à des prix dépassant de loin ceux de produits concurrents éprouvés mérite d'être examiné avec attention. Des approches de la fixation du prix des médicaments telles que celles utilisées en Nouvelle-Zélande pourraient permettre des économies qui pourraient réorientées vers d'autres besoins en matière de santé. Par exemple, \$350 millions (26 % des dépenses totales de médicaments sur ordonnance) auraient été économisés en Colombie britannique si la moitié des succédanés consommés en 2003 avaient été vendus à des prix semblables à ceux des anciens médicaments. Cette économie pourrait permettre de régler les honoraires de plus d'un millier de nouveaux médecins.

Etant donné que la liste des 20 premiers médicaments en termes de chiffre d'affaires mondial comprend des versions récemment brevetées de médicaments dans des catégories reconnues depuis longtemps, les succédanés dominent probablement les tendances de dépense dans la plupart des pays développés. »

Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005;331:815-6.

Cependant, comment l'industrie persuade-t-elle les prescripteurs d'utiliser ces nouveaux produits plutôt que des alternatives existantes moins onéreuses ? Une stratégie courante consiste à commanditer de nombreux petits projets de recherche montrant que les nouveaux médicaments sont plus efficaces que de ne rien donner du tout, tout en ne faisant aucune recherche pour découvrir si ces nouveaux médicaments sont plus efficaces que les médicaments existants. Malheureusement, l'industrie rencontre peu de difficultés pour trouver des médecins disposés à faire participer leurs patients à cette vaine entreprise et ces mêmes médecins finissent souvent par prescrire les produits ainsi étudiés.<sup>23</sup> De plus, les autorités de mise sur le marché aggravent souvent le problème en insistant pour que les nouveaux médicaments soient comparés à des placebos plutôt qu'à des traitements efficaces existants.

### MÉDECINS ET SOCIÉTÉS PHARMACEUTIQUES

« Personne ne sait à combien s'élèvent les sommes accordées par les sociétés pharmaceutiques aux médecins, mais j'estime, d'après les rapports annuels des neuf plus grandes sociétés pharmaceutiques des Etats-Unis qu'elles se montent à plusieurs dizaines de milliards de dollars par an. De cette manière, l'industrie pharmaceutique a obtenu un énorme contrôle sur la façon dont les médecins évaluent et utilisent ses produits. Ses liens importants avec les médecins, en particulier les doyens des écoles de médecine prestigieuses, affectent le résultat des recherches, la manière dont la médecine est pratiquée et même la définition de ce qui constitue une maladie. »

Angell M. Drug companies & doctors: a story of corruption. *New York Review of Books*, January 15, 2009.

Une autre stratégie est celle de la rédaction anonyme. Un rédacteur professionnel rédige un texte qui est officiellement attribué à une autre personne. La plupart des gens sont déjà tombés sur des « autobiographies de célébrités » évidemment rédigées par d'autres. Cependant, des documents rédigés anonymement apparaissent aussi dans les publications universitaires, ce qui peut avoir des conséquences inquiétantes. Parfois, l'industrie pharmaceutique emploie des sociétés de communication pour préparer des articles qui, évidemment, présentent son produit sous un jour favorable. Lorsque l'article est prêt, un universitaire est embauché, contre des honoraires, pour en devenir « l'auteur ». L'article est ensuite soumis pour être publié. Pour cela, les commentaires sont particulièrement appréciés. L'industrie cible également les suppléments des revues, des publications reliées séparément qui, si elles portent le nom de la revue principale, sont souvent parrainées par l'industrie et ont tendance à ne pas être aussi rigoureusement évaluées par les pairs.<sup>24</sup> Les messages marketing créés et présentés de la sorte ont conduit à une exagération des bénéfices des produits et à une minimisation des préjudices (voir également Chapitre 8, p. 85).

### DOUTEUX, SOURNOIS... ET DUPES ?

En écrivant un article léger pour une édition de Noël du British Medical Journal, deux chercheurs ont inventé une société fictive appelée HARLOT plc censée proposer différents services à des commanditaires d'essais. Ainsi :

« Nous pouvons garantir des résultats positifs aux fabricants de médicaments et de dispositifs douteux qui souhaitent augmenter leurs parts de marché, aux associations de professionnels de santé qui veulent augmenter la demande pour leurs services diagnostiques et thérapeutiques inutiles et aux services de santé locaux et nationaux qui cherchent à appliquer des politiques de santé irrationnelles et intéressées... pour les succédanés douteux [notre équipe E-Zee-Me-Too Protocol] peut vous garantir un essai positif. »

A leur grand étonnement, les auteurs reçurent des demandes de renseignements apparemment sérieuses concernant l'incroyable portefeuille de la société HARLOT plc.

Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions  
BMJ 2003;327:1442-5.

Les sociétés pharmaceutiques publient aussi des publicités dans des revues médicales pour promouvoir leurs produits. Généralement, ces publicités comportent des références à des sources de preuves pour étayer ce qui est annoncé. Ces références peuvent à première vue être convaincantes, mais c'est autre chose lorsque l'on examine les preuves de façon indépendante. Même lorsqu'elles sont issues d'essais randomisés, dont les lecteurs des publicités pourraient légitimement supposer qu'il s'agit d'évaluations fiables, les apparences sont parfois trompeuses. Quand des chercheurs ont analysé des publicités parues dans d'importantes revues médicales pour vérifier si les preuves issues d'essais randomisés étaient cohérentes, ils ont découvert que seuls 17 % des essais référencés étaient de bonne qualité, étayaient l'allégation concernant le médicament en question et n'étaient pas parrainés par la société pharmaceutique elle-même, et on sait que les recherches financées de cette manière sont plus susceptibles de trouver un résultat favorable pour le produit de la société.<sup>25, 26</sup>

Les commentaires dans des revues médicales prestigieuses, telles que The Lancet<sup>27</sup>, ont attiré l'attention sur les incitations perverses qui motivent aujourd'hui certaines personnes impliquées dans la recherche clinique et les relations de plus en plus douteuses entre les universités et l'industrie. Un

ancien rédacteur en chef du New England Journal of Medicine demanda franchement : « La médecine universitaire est-elle à vendre ? »<sup>28</sup>

### IL SUFFIT DE TROUVER LE GÈNE

« On espère... que la révolution génétique guérira tous les problèmes connus de l'homme. Nous pourrions localiser et répliquer les gènes qui nous prédisposent à construire de meilleurs logements, à éliminer la pollution, à faire face plus courageusement au cancer, à mettre en place des fonds pour des centres de garde d'enfants accessibles à tous et à nous accorder sur l'emplacement et la conception d'un stade de sport national. Bientôt, tous les nouveau-nés viendront au monde sur un pied d'égalité au plan génétique. Le gène qui, par exemple, fait que les filles ont de meilleurs résultats que les garçons au baccalauréat sera identifié et retiré. Les possibilités génétiques sont infinies... Donc, oui, nous entrons dans un monde incertain, mais un monde qui offre un certain espoir. Quels que soient les graves dilemmes moraux que pose la génétique, il sera un jour possible d'isoler le gène qui permettra de les résoudre. »

Iannucci A. *The Audacity of Hype*. London: Little, Brown, 2009, pp270-1

Les priorités commerciales ne sont pas les seules influences perverses sur les modalités de la recherche biomédicale qui passent sous silence les intérêts des patients. Beaucoup au sein des universités et des organismes de financement de la recherche croient que les améliorations en matière de santé viendront très probablement de tentatives d'élucidation des mécanismes de base des maladies. Ils font donc de la recherche en laboratoire et sur l'animal. Bien que cette recherche fondamentale soit incontestablement nécessaire, il existe très peu de preuves justifiant que ses parts de financement soient sensiblement supérieures à celles de la recherche incluant des patients.<sup>29, 30</sup> Pourtant, en conséquence, on a observé une profusion de recherche de laboratoire qui n'ont pas été évaluées correctement pour déterminer leur pertinence pour les patients.

L'une des raisons de cette distorsion est le battage autour des avancées cliniques escomptées que la recherche fondamentale, en particulier la génétique, pourrait apporter (voir Chapitre 4, p. 49 pour les tests génétiques). Cependant, comme Sir David Weatherall, un éminent clinicien et chercheur en génétique, l'a fait remarquer en 2011, « Beaucoup de nos principales causes de mortalité traduisent l'action d'un grand nombre de gènes ayant peu d'effets combinée à un rôle important de l'environnement physique et social. Ces travaux apportent des informations précieuses concernant certains processus pathologiques, mais ils soulignent également l'individualité et la variabilité des mécanismes sous-jacents des maladies. Il est clair que l'ère de la médecine personnalisée fondée sur notre constitution génétique n'est pas encore pour tout de suite. »<sup>31</sup>

### LES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS, PARENTS PAUVRES DE LA RECHERCHE

« Peu d'essais incluaient une comparaison de différentes options ou examinaient la prise en charge à long terme. La durée des études est brève et donc peu convaincante dans le cadre d'une maladie dont la chronicité peut pratiquement durer toute la vie. Il semble que la seule chose que nous sachions avec certitude est que nos traitements sont plus efficaces qu'une absence totale de traitement. Signe révélateur, les chercheurs ont complètement ignoré l'expérience, l'avis, les préférences ou la satisfaction des patients.

R Jobling, Chairman, Psoriasis Association

Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, eds. Delivering quality in the NHS 2005. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53-56.

Aujourd'hui, plus de cinquante ans après la découverte de la structure de l'ADN, la cacophonie des allégations relatives aux premiers bénéfices de santé de la « révolution génétique » semble diminuer. La réalité commence apparaître. Un scientifique, au sujet de la possibilité pour que la génétique aboutisse à la mise au point de nouveaux médicaments, faisait remarquer que : « Nous [sommes] passés à une ère de réalisme... les aspects génétiques doivent être examinés en même temps que d'autres facteurs incluant l'environnement et l'usage clinique de médicaments. Le fait qu'un médicament ne fonctionne pas chez un patient n'indique pas qu'une variation génétique de la réaction en est la cause. »<sup>32</sup> Enfin, un éditorial dans la revue scientifique Nature, dans un numéro célébrant le dixième anniversaire du séquençage du génome humain, observait que : « ... des progrès ont été faits, avec la mise au point de médicaments ciblant des anomalies génétiques spécifiques identifiées dans quelques types de cancer, par exemple, et dans certains troubles héréditaires rares. Cependant, la complexité de la biologie post-génomique a réduit à néant les premiers espoirs de voir ces quelques traitements être suivis de nombreux autres. »<sup>33</sup>

Il est tout simplement impossible d'échapper à la nécessité de réaliser des recherches bien conçues chez des patients pour tester les théories thérapeutiques issues de la recherche fondamentale. Et bien trop souvent, ces théories ne sont jamais suivies jusqu'au bout pour voir si elles sont effectivement pertinentes pour les patients. Plus de vingt ans après que des chercheurs ont identifié l'anomalie génétique provoquant la mucoviscidose, les personnes atteintes de cette maladie continuent de poser une question fondamentale : quand verront-ils les résultats de cette découverte pour leur santé ?

Même lorsque la recherche peut sembler pertinente pour les patients, les chercheurs ont souvent tendance à ignorer les préoccupations des patients lorsqu'ils conçoivent leurs études. Prenons un exemple révélateur. Il a été demandé à des médecins spécialistes du cancer du poumon de se mettre à la place de patients et de se demander s'ils accepteraient de participer à chacun des six essais portant sur le cancer du poumon auxquels ils pourraient être éligibles en tant que patients. Entre 36 et 89 pour cent d'entre eux ont déclaré qu'ils ne voudraient pas y participer.<sup>34</sup>

De même, dans des essais cliniques sur le psoriasis, une maladie de peau chronique et invalidante qui touche environ 125 millions de personnes dans le monde, les intérêts des patients ont été mal représentés.<sup>35, 36</sup> Ainsi la Psoriasis Association au Royaume-Uni a-t-elle découvert que les chercheurs persistaient à utiliser un système d'évaluation largement discrédité dans de nombreuses études pour évaluer les effets de différents traitements. Entre autres défauts, ce système d'évaluation se concentre sur des mesures telles que la superficie totale de peau touchée et l'épaisseur des lésions, tandis que les patients sont évidemment plus préoccupés par les lésions sur le visage, la paume des mains, la plante des pieds et les parties génitales.<sup>37</sup>

**ÉLÉMENTS ESSENTIELS**

- Les recherches inutiles sont un gaspillage de temps, d'argent et d'autres ressources ; elles sont aussi contraires à l'éthique et potentiellement préjudiciables pour les patients
- Les nouvelles recherches ne doivent être mises en œuvre que si une revue mise à jour des recherches antérieures montre qu'elles sont nécessaires, et après avoir été enregistrées
- Les preuves issues des nouvelles recherches doivent être utilisées pour mettre à jour la précédente revue de toutes les preuves pertinentes
- Une grande partie des recherches sont de mauvaise qualité et sont réalisées pour des motifs contestables
- Des influences perverses sont exercées sur le programme des recherches à la fois par l'industrie et le milieu universitaire
- Les questions importantes pour les patients sont rarement examinées

## 11. Mener les bonnes recherches est l'affaire de tous

---

Dans les chapitres précédents, nous avons montré que beaucoup de temps, d'argent et d'effets pouvaient être gaspillés en menant de mauvaises recherches ou des recherches inutiles sur les effets de traitements, des recherches qui ne répondent pas et ne répondront jamais aux questions importantes pour les patients. Nous espérons vous avoir convaincus que de meilleurs tests de traitements passeront à l'avenir par des partenariats productifs entre les patients, les cliniciens, la population et les chercheurs.

### Comment les patients et la population peuvent-ils aider à améliorer la recherche ?

Le monde auparavant fermé de la médecine s'ouvre de plus en plus aux idées nouvelles et aux anciennes idées « extérieures », et le paternalisme diminue progressivement. En conséquence, on observe une participation croissante des patients et de la population aux recherches médicales, tant concernant l'objet des recherches que la manière dont les recherches sont menées.<sup>1</sup> On soutient de plus en plus, dans le monde entier, la collaboration avec les patients, considérés comme des partenaires du processus de recherche, et des conseils utiles sont désormais disponibles pour les professionnels qui souhaitent impliquer les patients et la population.<sup>2,3,4</sup>

Les patients ont une expérience qui peut améliorer la réflexion et amener des idées. Leurs connaissances concrètes peuvent apporter un éclairage précieux sur la manière dont les gens réagissent à la maladie et sur la façon dont cela influence le choix des traitements.

L'accumulation de preuves tirées d'études par questionnaire<sup>5</sup> ; de revues systématiques de rapports de recherche<sup>1</sup> ; de rapports d'essais individuels<sup>6</sup> ; et d'évaluations d'impact<sup>7</sup> montre que l'implication des patients et de la population peut contribuer à améliorer les tests de traitements.

#### LE CHOIX DU PATIENT : DAVID ET GOLIATH

« Qui est en mesure de voir que les questions de recherche répondent effectivement aux plus grands besoins des patients dans tout leur malheur et toute leur diversité ? Pourquoi les questions les plus pertinentes ne sont-elles pas posées ? Qui fixe aujourd'hui les questions ? Qui devrait le faire ? Qui devrait établir ces priorités ? Les patients sont les plus aptes à identifier les thèmes de santé les plus pertinents pour eux et à indiquer le bien-être qu'ils confèrent, les soins et la qualité de vie, ainsi que son degré. Les patients sont tels David et doivent charger leur fronde contre les Goliath, les sociétés pharmaceutiques, qui ont besoin de preuves pour commercialiser des marchandises et faire des profits, et les évaluateurs qui sont motivés par la curiosité, le besoin d'obtenir de l'argent pour la recherche, la reconnaissance et le développement professionnels. Le profit, la recherche scientifique, les subventions et les articles de recherche ne sont acceptables que si la motivation principale est l'intérêt des patients. Les patients et les organismes indépendants qui prônent des recherches de bonne qualité devraient préparer leur fronde, bien choisir leur pierre, viser et vaincre. »

Refractor. *Patients' choice: David and Goliath*. Lancet 2001;358:768.

Parmi les nombreuses initiatives, la Cochrane Collaboration ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)), un réseau international de personnes qui examinent, de façon systématique, les meilleures preuves disponibles concernant les traitements, prend en compte la contribution des patients depuis sa création en 1993. La James Lind Alliance ([www.lindalliance.org](http://www.lindalliance.org)), établie en 2004, regroupe des patients, des soignants et des cliniciens qui identifient et hiérarchisent les questions restées sans réponse concernant les effets des traitements et qui, selon eux, sont très importantes. Ces informations relatives aux incertitudes quant aux traitements permettent de garantir que ceux qui financent la recherche médicale savent ce qui est le plus important pour les patients et les cliniciens.<sup>8</sup> A partir de 2008, la Commission européenne a financé un projet visant à promouvoir le rôle des associations de patients dans les essais cliniques dans le but de combiner les expériences au sein des pays européens par le biais d'ateliers, de rapports et d'autres échanges.<sup>9</sup>

### UN PARTENARIAT ESSENTIEL

« La recherche axée sur les personnes dans le NHS ne peut tout simplement pas être assurée sans l'implication des patients et de la population.

Aussi complexe que soit la recherche ou aussi brillant que soit le chercheur, ... les patients et la population apportent toujours des connaissances uniques, inestimables. Leurs conseils lors de la conception, de la mise en œuvre et de l'évaluation des recherches rendent invariablement les études plus efficaces, plus crédibles et améliorent aussi souvent le rapport coût/efficacité. »

Professeur Dame Sally Davies. Avant-propos de Staley K. Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research. Eastleigh: INVOLVE, 2009.  
Disponible sur : [www.invo.org.uk](http://www.invo.org.uk).

Dans d'autres pays également, il existe une représentation active de la population dans les activités de recherche en général.

Les rôles évoluent en permanence<sup>10</sup> de différentes manières, ce qui permet aux patients et à la population de travailler avec les professionnels de la santé et, pour cela, de nouvelles méthodes sont en cours d'élaboration (voir ci-dessous Comblent le fossé entre les patients et les chercheurs et le Chapitre 13, point 2, Conception et conduite correctes de la recherche).<sup>11</sup> Cela concerne l'ensemble des activités de recherche :

- formulation des questions à examiner
- conception de projets, y compris le choix des critères importants
- gestion de projet
- développement de notices d'information des patients
- analyse et interprétation des résultats et
- diffusion et application des découvertes pour éclairer les choix de traitement.

## Impliquer les patients dans la recherche

Comment cette implication des patients dans la recherche s'est-elle produite ? Dans le Chapitre 3, nous avons par exemple montré comment les excès de traitement auparavant imposés aux femmes atteintes d'un cancer du sein avaient conduit à des difficultés et à des changements, pour une nouvelle race de cliniciens-chercheurs, puis pour les patientes. Les cliniciens et les patientes ont collaboré pour obtenir les preuves qui répondaient aux normes scientifiques rigoureuses et aux besoins des femmes. Lorsque les femmes ont remis en question la pratique de la mastectomie radicale, elles ont signalé qu'elles n'étaient pas préoccupées que par l'éradication du cancer : elles ont demandé un droit de parole concernant les stratégies utilisées pour identifier des moyens efficaces de traiter la maladie.

Pour les patients et les membres de la population qui veulent s'impliquer totalement en tant que chercheurs, il existe plusieurs voies possibles. Ils peuvent par exemple s'impliquer individuellement ou en tant que membre d'un groupe de soutien aux malades, ou ils peuvent participer à une activité de groupe, telle qu'un groupe de discussion. Quel que soit leur mode d'implication, il sera certainement utile qu'ils se familiarisent aux rouages des méthodologies de recherche de façon qu'ils puissent contribuer avec confiance et efficacité au partenariat avec les professionnels de santé. Ils auront besoin pour cela d'informations de bonne qualité et d'une formation correspondant à leur fonction. Dans le Chapitre 12, nous expliquons pourquoi la manière dont les informations sont présentées, spécialement pour les statistiques, a une importance capitale pour une bonne compréhension. Il existe également de nombreuses manières moins marquantes par lesquelles les patients et la population peuvent contribuer aux efforts de recherche, en particulier si nous pouvons développer une culture de la collaboration qui accepte les idées et les observations de la part d'un patient.

Les patients-chercheurs actifs d'aujourd'hui peuvent regarder en arrière et remercier l'activité novatrice des premiers « patients pionniers » qui prirent conscience qu'ils devaient se faire entendre et remettre en question le statu quo et qu'ils avaient besoin pour cela d'informations précises. Ainsi, aux Etats-Unis au début des années 1970, un petit groupe de patientes atteintes du cancer du sein, dirigé par Rose Kushner, se sont-elles mises à s'instruire de façon à devenir efficaces. Elles ont ensuite commencé à instruire d'autres personnes. Rose Kushner était une patiente atteinte du cancer du sein et un écrivain indépendant qui, au début des années 1970, remit en question la traditionnelle relation autoritaire médecin-patient et la nécessité d'une opération radicale.<sup>12</sup> Elle écrivit un ouvrage fondé sur un examen approfondi qu'elle avait effectué des preuves des effets de la mastectomie radicale. A la fin de cette décennie, son influence et son acceptabilité étaient telles qu'elle travailla avec le US National Cancer Institute pour étudier des propositions de nouvelles recherches.<sup>13</sup> De même, au Royaume-Uni, le manque d'informations incita les femmes à prendre des mesures. Ainsi Betty Westgate créa-t-elle la Mastectomy Association dans les années 1970, et dans les années 1980, Vicky Clement-Jones fonda l'association caritative CancerBACUP (qui fait aujourd'hui partie du Macmillan Cancer Support).

### LES AIDANTS PERMETTENT DE REPENSER LE SIDA

« Les luttes de crédibilité dans le domaine du sida sont multilatérales : elles impliquent un nombre inhabituellement important d'acteurs. Les interventions des aidants dans la proclamation et l'évaluation des annonces scientifiques ont permis de façonner ce que nous estimons savoir du sida, tout en compliquant notre compréhension de ce qu'est un « aidant » et de ce qu'est un « expert ». La question est, à chaque instant, de savoir si des affirmations ou des porte-paroles en particulier sont crédibles. Plus précisément, l'enjeu concerne même les mécanismes d'évaluation de la crédibilité : comment les affirmations scientifiques sont-elles étudiées et qui décide ? [Comme le montre cette étude,] les débats dans le milieu scientifique sont à la fois des débats qui concernent la science et la manière de la pratiquer, ou les personnes qui devraient la pratiquer. »

Epstein S. *Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge*.  
London: University of California Press, 1996.

Les personnes infectées par le VIH/SIDA aux Etats-Unis à la fin des années 1980 avaient une connaissance exceptionnelle de leur maladie. Elles avaient les moyens politiques de défendre leurs intérêts contre l'establishment, ouvrant ainsi la voie aux patients afin qu'ils puissent participer à la conception des études. Cette implication finit par déboucher sur la proposition d'options de traitements aux patients participant aux études et à des plans d'études flexibles pour favoriser la participation. Au début des années 1990 au Royaume-Uni, cet exemple fut suivi par un groupe de patients atteints du sida qui fut impliqué dans des études au Chelsea and Westminster Hospital de Londres : les patients aidaient à la conception des études.<sup>14</sup>

Ces activistes luttant contre le sida firent réagir les chercheurs : ce que certains avaient considéré comme un chaos provoqué par des groupes de patients organisés était en réalité une remise en cause légitime de l'interprétation de l'incertitude par les chercheurs. Jusqu'alors, l'approche des chercheurs avait ignoré les critères privilégiés par les patients. En revanche, les patients apprirent à prendre la mesure des dangers représentés par des jugements rapides quant aux effets de nouveaux médicaments et par l'exigence de la mise sur le marché d'un nouveau médicament « prometteur » contre le sida avant qu'il ait été évalué de façon rigoureuse. Les chercheurs protestèrent en indiquant que le « lancement par compassion » de nouveaux médicaments n'avait fait que prolonger l'incertitude pour les patients de l'époque et les futurs patients. Cependant, les patients répondirent que cela avait accéléré la prise de conscience par les patients et les chercheurs de la nécessité d'évaluations de traitements contrôlées, dans la tranquillité, conçues en collaboration, ainsi que la prise en compte des besoins des deux parties.<sup>15</sup>

Dans les années 1990, un essai sur le sida illustra de façon particulièrement claire l'importance de l'implication des patients dans la recherche. A l'époque, la zidovudine venait d'être lancée sur le marché pour le traitement du sida. Chez les patients à un stade avancé de la maladie, on observait des preuves solides d'un effet bénéfique. Evidemment, la question suivante était de savoir si l'administration de zidovudine plus tôt au cours de l'infection pourrait retarder la progression de la maladie et améliorer encore la survie. Des essais furent donc démarrés aux Etats-Unis et en Europe pour tester cette possibilité. L'essai aux Etats-Unis fut arrêté prématurément lorsqu'un effet bénéfique potentiel, mais encore incertain, fut découvert. Avec la participation active et l'accord de représentants de patients et malgré les résultats américains, l'essai européen fut poursuivi jusqu'à obtenir un résultat clair. Les conclusions furent très différentes : la zidovudine utilisée au début de l'infection ne semblait apporter aucun bénéfice. Les seuls effets évidents du médicament dans ce cas étaient ses effets secondaires indésirables.<sup>16</sup>

## Comment les patients peuvent compromettre les essais contrôlés de traitements

L'implication des patients dans la recherche n'aide pas toujours à promouvoir les essais contrôlés des traitements. Une enquête réalisée auprès de chercheurs en 2001 a révélé que l'implication de patients dans des essais cliniques donnait des expériences très positives, mais a aussi dévoilé des problèmes très concrets. La plupart d'entre eux étaient dus au manque d'expérience de chacun dans ce type de collaboration. Tout d'abord, les recherches étaient souvent démarrées avec un retard substantiel. Il y avait également des inquiétudes quant à des conflits d'intérêts et à la « représentativité » de certains patients qui n'avaient pas encore pris conscience de la nécessité d'éviter de ne penser qu'à leur propre intérêt lors des réunions de gestion des essais.<sup>5</sup>

Un grand nombre de ces problèmes semblaient provenir du manque compréhensible de connaissances des patients concernant la pratique et le financement de la recherche. Des situations désespérées entraînent parfois des efforts désespérés pour avoir accès à des traitements qui n'ont pas été correctement évalués et peuvent faire plus de mal que de bien, même chez des patients mourants. Nous avons déjà indiqué que les pressions exercées par les patients et leurs défenseurs pour obtenir une mise sur le marché « par compassion » de nouveaux traitements médicamenteux « prometteurs » contre le sida présentaient un inconvénient : le retardement de l'identification de traitements ciblant des critères importants pour les patients. Plus récemment, des personnes isolées et des groupes de patients mal informés ont organisé un plaidoyer contreproductif qui a affecté la prescription de médicaments contre la sclérose en plaques et le cancer du sein.

Au milieu des années 1990, on a lancé les interférons pour traiter les patients atteints de la forme récurrente-rémittente de la sclérose en plaques sur la base de maigres preuves d'un effet bénéfique. Très rapidement, les patients présentant toutes les formes de sclérose en plaque ont demandé à grands cris de recevoir ces médicaments coûteux et les services de santé ont accepté de financer leur usage. Les interférons sont devenus un traitement standard reconnu pour cette maladie invalidante. De ce fait, nous ne saurons jamais comment administrer correctement les interférons dans les cas de sclérose en plaques, les recherches n'ont jamais été réalisées et il est aujourd'hui trop tard pour revenir en arrière. Cependant, avec le temps, une chose est devenue tout à fait claire : les interférons ont de graves effets secondaires, tels que des symptômes pseudo-grippaux.

Comme nous l'avons expliqué dans le Chapitre 1, l'herceptine (trastuzumab) n'est pas un médicament miracle pour toutes les femmes atteintes du cancer du sein. Tout d'abord, son efficacité dépend d'un profil génétique particulier de la tumeur qui n'existe que chez 1 femme sur 5 atteintes du cancer du sein. De plus, le médicament présente des effets secondaires potentiellement graves pour le cœur. Pourtant, les représentants des patients, en alimentant une frénésie médiatique, ont poussé les responsables politiques à suivre l'opinion publique : l'usage de l'herceptine a été officiellement adopté en faisant peu de cas des preuves existantes ou sans reconnaître que des preuves supplémentaires concernant le rapport bénéfices-risques étaient encore attendues.

## LE POUVOIR DE PRESCRIPTION ET LES NOUVEAUX MEDICAMENTS

« Les nouveaux médicaments, par nature, sont des produits non-finis, car les informations complètes concernant leur sécurité, leur efficacité et leur impact sur les coûts ne sont pas encore disponibles.

Il convient de remarquer que le soutien enthousiaste accordé à ce qui est « nouveau » n'est pas le seul privilège des journaux et s'observe aussi souvent dans d'autres médias, ainsi qu'au sein des communautés médicale et scientifique.

Le « pouvoir de prescription » est un concept normalement associé à la publicité ciblant les enfants. Dans notre contexte, la question qui se pose est la suivante : « Avons-nous affaire à un pouvoir de prescription des patients ou à une publicité ciblant presque directement le consommateur où on sensibilise aux nouveaux produits et où les patients, les associations caritatives, mais aussi les médecins exigent ensuite que ces produits soient disponibles ? Si tel est le cas, nous devons en savoir plus sur ceux qui favorisent ce type de marketing, sur son impact réel sur les comportements des cliniciens et des consommateurs et sur sa légalité d'après le code de déontologie. »

Wilson PM, Booth AM, Eastwood A et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32

### Associations de patients : des voix indépendantes ?

Il existe un autre conflit d'intérêts moins bien connu dans les relations entre les associations de patients et l'industrie pharmaceutique. La plupart des associations de patients ont très peu d'argent, ont recours à des bénévoles et reçoivent peu de financements indépendants. Les subventions des sociétés pharmaceutiques et les projets communs avec ces sociétés peuvent les aider à se développer et à devenir plus influentes, mais peuvent également modifier et fausser les programmes des associations de patients, y compris leurs programmes de recherche. L'ampleur de ce problème est difficile à estimer, mais une enquête réalisée pour évaluer le niveau de parrainage des associations de patients et de consommateurs travaillant avec l'Agence européenne des médicaments donne un aperçu saisissant. Cette agence coordonne l'évaluation et la surveillance des nouveaux médicaments dans toute l'Europe et il faut reconnaître qu'elle a activement impliqué des groupes de patients et de consommateurs dans ses activités de réglementation. Cependant, lorsque 23 groupes ont fait l'objet d'une enquête entre 2006 et 2008, il s'est avéré que 15 recevaient un financement partiel ou significatif de fabricants de médicaments ou d'associations de l'industrie pharmaceutique. De plus, moins de la moitié des groupes ont associé avec précision à l'Agence l'origine ou le montant des financements reçus.<sup>17</sup>

## IMPLIQUER LES CITOYENS POUR AMÉLIORER LES SOINS DE SANTÉ

« La convergence d'intérêts entre les groupes de pression, ceux qui vendent les traitements et ceux qui les prescrivent constitue un puissant cocktail d'influence qui pousse presque toujours les décideurs dans une direction : plus de tests, plus de procédures, plus de lits, plus de comprimés...

Travaillant dans ce domaine depuis plus de dix ans, j'ai le sentiment que ce qui manque souvent dans le débat, c'est une voix qui représente véritablement l'intérêt de la population. Les groupes de pression parrainés sont prompts à chanter les louanges d'un nouveau traitement ou d'une nouvelle technologie, mais lents lorsqu'il s'agit de critiquer publiquement son efficacité limitée, son coût excessif ou son risque évident. Et comme beaucoup de journalistes, les responsables politiques ont tendance à être inutilement intimidés par les cadres du secteur de la santé et les représentants passionnés qui prêtent trop souvent leur crédibilité aux campagnes marketing qui étendent les définitions des maladies et font la promotion des solutions les plus onéreuses.

L'émergence de nouveaux lobbies de citoyens dans le domaine des soins de santé qui connaissent bien la manière dont les preuves scientifiques peuvent être utilisées et détournées peut créer un débat plus éclairé à propos des priorités de dépense. Ces groupes de citoyens pourraient systématiquement découvrir le marketing mensonger dans les médias et proposer à la population et aux décideurs politiques des évaluations réalistes et bien informées des risques, des bénéfices et des coûts d'un plus large éventail de stratégies de santé. »

Moynihan R. Power to the people. *BMJ* 2011;342:d2002.

Dans certains cas, les associations de patients ont été manipulées par les sociétés pharmaceutiques pour exercer des pressions en faveur de leurs produits. Par exemple, l'une des sociétés fabriquant l'interféron a formé un nouveau groupe de patients « Action for Access » pour tenter de faire en sorte que les services de santé du Royaume-Uni, le UK National Health Service, propose les interférons dans le cadre de la sclérose en plaques (voir ci-dessus).<sup>18,19</sup> En raison de toute cette publicité, le message perçu par les groupes de patients a été que les interférons étaient efficaces, mais trop chers, or la vraie question était de savoir si les médicaments avaient des effets utiles.

### Comblent le fossé entre les patients et les chercheurs

Plus haut, nous avons attiré l'attention sur les problèmes qui peuvent survenir du fait de l'implication des patients dans les tests de traitements et sur la manière dont ces patients peuvent involontairement compromettre les essais contrôlés. Comme c'est souvent le cas, les bonnes intentions ne garantissent pas qu'il sera fait plus de bien que de mal. Néanmoins, il existe des exemples clairs des bénéfices de la collaboration entre chercheurs et patients pour améliorer la pertinence et la conception des recherches. En conséquence, de nombreux chercheurs recherchent activement des patients avec lesquels ils peuvent collaborer.

Dans un exemple montrant l'intérêt des travaux préparatoires en collaboration, des chercheurs ont examiné avec des patients et des patients potentiels certaines des questions difficiles qui se posent lors des tests de traitements administrés dans des cas d'urgence. Pour que les traitements contre l'AVC aigu soient efficaces, ils doivent démarrer le plus tôt possible après la survenue de l'AVC. Ne sachant pas quelle était la meilleure manière d'agir, les chercheurs ont demandé à des patients et à des soignants de les aider. Ils ont organisé une réunion d'explication avec un groupe de patients et de professionnels de la santé et ont dirigé des groupes de discussion incluant des personnes âgées. Les

plans pour l'essai ont ainsi été clarifiés et les patients ont aidé les chercheurs à rédiger et à corriger des notices d'information sur les essais.<sup>20</sup>

Ces recherches préliminaires approfondies ont débouché sur des plans pour un essai randomisé qui ont été approuvés rapidement par le comité d'éthique de la recherche. Les participants du groupe de discussion avaient reconnu le dilemme éthique qui consistait à tenter d'obtenir un consentement éclairé d'une personne atteinte d'une maladie aiguë qui pouvait très bien les avoir désorientés, les avoir rendus incapables de communiquer, voire inconscients. Les participants ont pu suggérer des solutions qui ont abouti à un plan d'étude acceptable pour toutes les parties et à des améliorations sensibles des notices d'information.

Les spécialistes des sciences sociales s'impliquent de plus en plus en tant que membres d'équipes de recherche pour examiner de façon formelle les aspects sensibles de la maladie avec les patients et ainsi améliorer la manière dont les essais sont réalisés. Pour un essai clinique chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé, les chercheurs souhaitaient comparer trois traitements différents, l'opération, la radiothérapie et « l'attente vigilante », et cela s'est révélé difficile tant pour les cliniciens proposant l'essai que pour les patients qui tentaient de décider s'ils devaient y participer. Les cliniciens ont tellement peu aimé présenter l'option de « l'attente vigilante » qu'ils l'ont gardée en dernier et l'ont décrite avec moins de confiance, car ils pensaient à tort que les hommes invités à participer à l'essai la trouveraient inacceptable. On a demandé aux spécialistes des sciences sociales d'étudier la question de l'acceptabilité pour déterminer si l'essai était véritablement réalisable.

Les résultats de ces spécialistes ont été une révélation.<sup>21</sup> Ils ont montré qu'une « attente vigilante » proposée dans un essai serait une troisième option acceptable si elle était présentée comme une « surveillance active », si le médecin, en invitant le patient, ne l'expliquait pas en dernier, et si les médecins prenaient soin de présenter la surveillance active de façon que les hommes puissent comprendre.

Les recherches, comblant le fossé entre les médecins et les patients, ont déterminé les points particuliers qui comportaient des difficultés pour les deux parties et cela a pu être résolu par une meilleure présentation des options de traitement. L'un des résultats a été une augmentation avec le temps du taux d'acceptation des hommes invités à participer à l'essai, qui est passé de quatre sur dix à sept sur dix. Ce recrutement plus rapide a permis que l'effet de tous ces traitements pour les hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé apparaisse plus tôt que si le travail préparatoire n'avait pas été fait. De plus, comme le cancer de la prostate est une maladie courante, de nombreux hommes pourront bénéficier de ces résultats plus tôt que l'on aurait pu le penser.

### **Le travail collaboratif de bon augure pour l'avenir**

Les patients et la population peuvent s'impliquer dans les tests des traitements de nombreuses manières. Comme nous l'avons déjà souligné, ils peuvent être les initiateurs, ceux qui identifient les lacunes dans la compréhension et la nécessité de trouver de nouvelles façons de faire les choses. Leur contribution peut être facilitée par les chercheurs, ils peuvent être impliqués dans certaines étapes des travaux, mais pas dans d'autres, ils peuvent être impliqués à partir du moment où on repère un doute spécifique qui doit être examiné jusqu'à la diffusion et l'application des résultats du projet et jusqu'à leur intégration dans une revue systématique mise à jour ; et ils peuvent enfin être impliqués de différentes manières dans un même projet. Parfois, ils lancent les travaux eux-mêmes. Il n'existe pas de règle précise : l'opportunité des différentes approches et stratégies dans une étude particulière guidera le choix de ces stratégies. Comme le montre l'essai sur le cancer de la prostate localisé présenté ci-dessus, les méthodes évoluent en permanence, même au cours d'un projet.

Lorsque les patients et les chercheurs travaillent ensemble, ils forment une association très efficace pour réduire les doutes relatifs aux traitements pour le bénéfice de tous. Les différentes méthodes qui permettent ce travail de collaboration, adaptées le cas échéant aux études particulières, avec l'aval et le soutien des organismes de recherche nationaux, sont de bon augure pour l'avenir.

### ÉLÉMENTS ESSENTIELS

- En travaillant ensemble, les patients et les chercheurs peuvent permettre d'identifier et de réduire les doutes concernant les traitements
- La contribution des patients peut conduire à de meilleures recherches
- Les patients compromettent parfois par inadvertance les essais contrôlés des traitements
- Les relations entre les associations de patients et l'industrie pharmaceutique peuvent aboutir à des informations faussées concernant les effets des traitements
- Pour une contribution efficace, les patients ont besoin d'avoir une meilleure connaissance générale de la recherche et un meilleur accès à des informations impartiales
- Il n'existe pas une seule « bonne manière » d'obtenir une participation commune à la recherche
- La participation des patients doit être adaptée à l'objectif spécifique des recherches
- Les méthodes d'implication des patients sont en perpétuelle évolution

## 12. Comment améliorer les soins de santé ?

---

Dans les chapitres précédents, nous avons rassemblé de nombreux exemples afin de montrer pourquoi les traitements peuvent et doivent être fondés sur des recherches solides conçues pour examiner les questions qui sont importantes pour les patients. Que nous fassions partie de la population générale, que nous soyons patients ou professionnels de la santé, les effets des traitements affectent notre vie à tous d'une façon ou d'une autre. Il est réellement essentiel de disposer de preuves fiables issues d'essais contrôlés de traitements.

Dans ce chapitre, nous examinons dans quelle mesure ces preuves peuvent façonner la pratique des soins de santé de sorte que des décisions quant au traitement des personnes puissent être prises conjointement par les cliniciens et les patients. Les bonnes décisions doivent être éclairées par des preuves solides qui nous informent des conséquences probables des différentes options de traitement. Cependant, la signification et l'importance de ces conséquences seront différentes pour chaque personne. A partir des mêmes preuves, une personne pourra parvenir à une décision différente de celle d'une autre personne. Par exemple, un doigt fonctionnant parfaitement peut être beaucoup plus important pour un musicien professionnel, un bon odorat plus important pour un chef cuisinier et une bonne vue plus importante pour un photographe que pour d'autres personnes. Ces professionnels peuvent donc être prêts à faire de plus gros efforts ou à prendre de plus grands risques pour parvenir au résultat qui compte pour eux. La relation entre les preuves et les décisions est complexe, c'est pourquoi une grande partie de ce chapitre examinera des questions courantes à ce sujet.

Toutefois, avant cela, nous aborderons plus attentivement la « prise de décision conjointe » et montrerons ce que cela peut donner dans la pratique. Partager les décisions de cette manière est une solution à mi-chemin entre le paternalisme professionnel et le fait de laisser les patients se faire leur propre opinion. Les patients se plaignent régulièrement du manque d'informations, cependant ils ont tout naturellement des attentes différentes concernant la responsabilité qu'ils souhaitent assumer.<sup>1, 2</sup>

### PRISE DE DÉCISION CONJOINTE

« La prise de décision conjointe a été définie comme « le processus d'implication des patients dans les décisions cliniques. » D'après ce principe, les professionnels cherchent (devraient chercher) à définir les problèmes de façon suffisamment claire et franche pour que les patients puissent comprendre les doutes qui entourent la plupart des décisions en médecine et donc comprendre qu'il faut choisir entre différentes options. Les compétences du clinicien concernent le diagnostic et l'identification des options de traitement en fonction de priorités cliniques ; le rôle du patient est de déterminer et de communiquer leurs valeurs éclairées et leurs priorités personnelles, qui sont forgées par leur situation sociale. »

Adapté de Thornton H. Evidence-based healthcare. What roles for patients? In: Edwards A, Elwyn G, eds. Shared decision-making in health care. Achieving evidence-based patient choice. Deuxième édition. Oxford: Oxford University Press, 2009, p39.

Certains préfèrent ne pas avoir d'informations détaillées concernant leur maladie et les options de traitement et s'en remettent volontiers entièrement à leur professionnel de santé, mais beaucoup d'autres souhaitent en savoir davantage. Pour ceux qui désiraient obtenir plus d'informations, il doit

y avoir un libre accès à des sources bien écrites et à des professionnels de santé qualifiés qui peuvent leur indiquer où et comment y accéder sous le format qui leur convient le mieux.

Ce qui constitue une « consultation idéale » peut être très différent d'une personne à l'autre. Certaines se contentent d'adopter un rôle de dépendance, tandis que d'autres préfèrent être aux commandes. Un rôle plus participatif dans la prise de décision, avec l'encouragement du médecin, peut être l'approche la plus gratifiante et peut devenir l'option préférée une fois qu'un patient comprend comment cela fonctionne. Une simple question d'un patient peut ouvrir le dialogue, ainsi que nous l'indiquons ci-dessous. Et surtout, les patients peuvent être amenés à se sentir impliqués dans leurs soins lorsqu'ils sont traités comme des partenaires à part entière, quel que soit leur niveau d'implication.

### Qu'est-ce que les idées présentées dans cet ouvrage pourraient donner pour vous ?

Bien qu'il n'existe pas deux consultations identiques, les principes directeurs sont les mêmes pour parvenir à la meilleure décision possible, comme cela est expliqué dans cet ouvrage. L'objectif est que le patient et le professionnel de santé terminent la consultation en se sentant satisfaits d'avoir réglé les problèmes ensemble à la lumière des meilleures preuves pertinentes disponibles. Les patients consultent leur médecin pour une grande diversité de problèmes de santé, certains à court terme, d'autres à long terme, d'autres encore menaçant le pronostic vital, d'autres enfin simplement « gênants ». La situation personnelle de ces patients pourra varier de façon infinie, mais ils auront tous des questions auxquelles il faudra répondre pour qu'ils puissent décider de ce qu'ils devront faire.

Pour illustrer cela, nous commençons par une consultation entre un patient et un médecin à propos d'un problème courant : l'arthrose (usure du cartilage) des genoux. Nous abordons ensuite des questions fondamentales à propos de l'utilisation de résultats de recherche pour éclairer la pratique, des questions pour lesquelles les patients présentant toutes sortes de maladies aimeraient peut-être avoir une réponse lorsqu'ils consultent un professionnel de santé et des questions que les lecteurs de cet ouvrage pourraient bien poser après avoir lu les chapitres précédents.



Dialogue entre médecin et patient quelques questions à poser.

### Prise de décision conjointe : une consultation pour une maladie courante

*Le médecin* : Bon, vous avez une arthrose modérée des genoux, ce qui est courant à mesure que l'on vieillit. On appelle souvent cela de « l'arthrite d'usure ». En général, l'évolution de cette maladie fluctue, elle s'améliore ou s'aggrave, mais elle progresse lentement au fil des années ou des décennies. Vous gêne-t-elle beaucoup actuellement ?

*Le patient* : Et bien, si je veux en faire trop, je peux avoir très mal aux genoux et ça peut durer des heures, ce qui m'empêche de bien dormir. Dernièrement, la douleur s'est aggravée et j'avais peur que l'on doive me mettre une prothèse.

*Le médecin* : La pose d'une prothèse est tout à fait possible, mais nous la gardons en général pour les cas où les mesures plus simples ont échoué.

*Le patient* : Alors que me proposez-vous d'autre ?

*Le médecin* : Disons que de simples analgésiques ou des médicaments anti-inflammatoires peuvent aider à traiter la douleur. Sinon, certains exercices particuliers destinés à renforcer les muscles autour du genou peuvent permettre de maintenir le fonctionnement et de diminuer la douleur. Est-ce que ça vous intéresse d'en savoir plus ?

*Le patient* : Les médicaments me font mal à l'estomac, alors j'aimerais en apprendre plus sur ces exercices.

*Le médecin* : Très bien. Je vais vous donner une documentation qui vous explique certains des exercices, mais je vais aussi vous prescrire un rendez-vous chez le physiothérapeute. En attendant, vous pouvez sans problème prendre du paracétamol régulièrement contre la douleur et rester actif.

*Le patient* : C'est très intéressant, mais y a-t-il d'autres options de traitement ?

*Le médecin* : Il existe d'autres options disponibles pour traiter les cas graves d'arthrose, mais à ce stade vous pourriez très bien constater une amélioration progressive à mesure que vous développerez vos muscles avec les exercices, vous pourriez mieux dormir du fait de la diminution de la douleur et vous pourriez globalement faire plus de choses. Vous pourriez aussi envisager d'aller nager ou de sortir votre chien plus souvent. Non seulement ça renforcerait vos muscles, mais ça devrait aussi vous aider à vous sentir mieux et à garder votre poids par-dessus le marché ! Je pense que nous pouvons sans risque laisser de côté des options plus radicales jusqu'à ce que l'on voie comment vous vous en sortez avec les exercices et si la douleur diminue, mais n'hésitez pas à revenir me voir si vous avez l'impression d'être déçu par les progrès.

### Comment traduire les données validées dans la pratique

#### Question 1 : Ne peut-on pas tout tenter lorsqu'un patient a une maladie mortelle ?

Il peut être tentant de vouloir essayer le dernier « médicament miracle » ou de suivre l'exemple d'une célébrité très en vue qui a vanté dans la presse à sensation les mérites d'un schéma thérapeutique qu'elle a suivi, incluant peut-être un médicament « alternatif » qui a été bien médiatisé, mais n'a pas été testé. Les traitements habituels peuvent sembler bien moins attrayants et prometteurs, mais la plupart de ceux utilisés contre les maladies mortelles ont été soigneusement testés pour déterminer

leur efficacité et leur sécurité. Rechercher les meilleures preuves au départ peut donc faire gagner beaucoup de temps, de peine et d'argent.

De manière générale, la médecine conventionnelle reconnaît qu'il existe une part d'incertitude quant à l'efficacité et à la sécurité des médicaments qui sont vendus. Son but est de réduire ces incertitudes à un niveau acceptable par des tests et par une revue permanente et systématique des preuves afin d'améliorer les traitements proposés. Ces améliorations dépendent énormément de l'aide des patients qui se rendent compte qu'il s'agit de la seule manière de faire de vrais progrès.

Naturellement, les patients atteints de maladies mortelles peuvent être prêts à essayer n'importe quoi, y compris des « traitements » non testés. Cependant, il est bien mieux pour eux d'envisager de s'inscrire dans un essai clinique adapté dans lequel un nouveau traitement est comparé au meilleur traitement du moment. Une telle comparaison ne permettra pas seulement de révéler les bénéfices supplémentaires que le nouveau traitement pourrait apporter, mais aussi les préjudices qu'il pourrait provoquer. Les maladies mortelles peuvent nécessiter des traitements puissants et il n'existe aucun traitement qui n'ait pas d'effets secondaires. C'est pourquoi il est d'autant plus important qu'un nouveau traitement soit testé rigoureusement et de façon contrôlée afin que les résultats puissent être enregistrés de manière systématique pour déterminer s'il est vraiment possible qu'il soit utile aux patients.

### **Question 2 : Les patients veulent peut-être savoir si un traitement « fonctionne », mais que faire s'ils ne souhaitent pas connaître tous les détails ?**

Il est important de trouver un équilibre entre une surcharge d'informations et le fait de ne pas fournir assez d'informations aux personnes pour leur permettre de faire un choix correctement éclairé. Il est tout aussi important de se rappeler qu'une personne peut très bien avoir besoin d'informations au départ, puis avoir besoin d'informations supplémentaires lorsqu'elle pèsera le pour et le contre pour prendre une décision. Lors d'une consultation, le médecin et le patient doivent être convaincus que le patient a reçu la quantité d'informations nécessaire pour aller de l'avant et sélectionner, avec le médecin, les meilleures mesures à prendre. Cependant, cela ne s'arrête pas là. Si, après avoir réfléchi un peu plus, le patient a d'autres questions et souhaite davantage de détails, le médecin doit l'aider à trouver ce qu'il cherche et lui expliquer tout ce qui n'est pas clair.

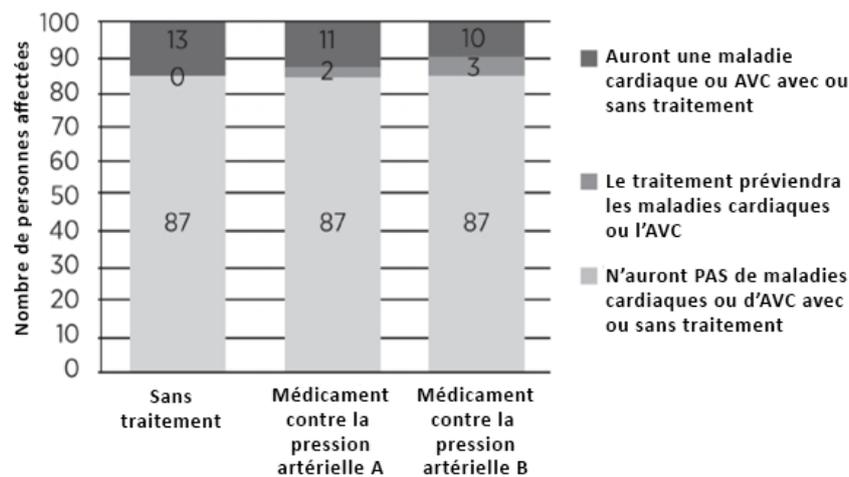
Certains choix impliquent des compromis difficiles ; de deux maux, il faut parfois choisir le moindre. Par exemple, dans le chapitre 4, nous avons parlé de l'anévrisme aortique, la dilatation de l'artère principale du cœur, qui peut développer des hémorragies mortelles. Une importante opération peut corriger le problème, mais un ou deux patients sur 100 décèderont des suites de l'opération elle-même. Il y a donc un compromis entre la mortalité précoce du fait de l'opération et le risque ultérieur de rupture mortelle. A long terme, l'opération est la meilleure option, mais certains patients peuvent raisonnablement choisir de ne pas opter pour la chirurgie ou au moins la repousser jusqu'après un événement important, par exemple le mariage de leur fille. Au lieu de se ruer aveuglément vers une solution de « dernier espoir », il est donc préférable d'examiner les risques et le moment de leur survenue potentielle.

### Question 3 : Les statistiques portent à confusion. Les patients doivent-ils vraiment regarder les chiffres ?

La manière dont les chiffres sont présentés peut être très décourageante, voire franchement trompeuses. Cependant, si vous voulez vraiment comparer un traitement à un autre ou en savoir plus sur la manière dont la maladie que vous avez affecte les autres patients dans le même cas, les chiffres peuvent servir. Toutefois, certaines manières de présenter les chiffres sont plus utiles que d'autres.

La meilleure façon pour que les chiffres aient un sens pour les profanes (et les médecins aussi !) consiste à utiliser des fréquences, c'est-à-dire des nombres entiers. Il est donc généralement préférable de parler de 15 personnes sur cent plutôt que de 15 %. Il est aussi souvent utile de communiquer les chiffres non seulement par des mots, mais aussi sous forme de graphiques, par exemple d'histogrammes en couleurs, de camemberts, de personnages en bâtonnets/smiley et de visages tristes dans des cases, etc., ou de tableaux. La présentation des « chiffres » avec ces « aides à la décision » signifie que le plus de personnes possible pourront comprendre le sens des données.

Voici une manière d'expliquer l'effet des médicaments antihypertenseurs sur le risque de maladie cardiaque et d'AVC chez les patients faisant de l'hypertension sur une période de dix ans, au moyen d'un histogramme.<sup>3</sup>



#### Qu'arrivera-t-il à 100 personnes dans votre cas au cours des 10 prochaines années ?

Sur 100 personnes ayant de l'hypertension et ne prenant aucun traitement, au cours des dix prochaines années, 13 devraient avoir une maladie cardiaque ou un AVC. Si les 100 personnes prenaient le médicament antihypertenseur A, seuls 11 d'entre eux auraient une maladie cardiaque ou un AVC et deux échapperaient à une maladie cardiaque ou à un AVC. Si les 100 personnes avaient pris le médicament antihypertenseur B, dix auraient eu une maladie cardiaque ou un AVC et trois auraient échappé à une maladie cardiaque ou à un AVC. C'est clair. Pourtant, ces chiffres simples sont souvent présentés d'une façon seulement compréhensible pour les statisticiens.

Regardons maintenant ce que donnent ces chiffres en tableau plutôt que dans un histogramme. Dans cet exemple, nous nous concentrerons sur le meilleur traitement, le médicament B :

Présentons tout d'abord les chiffres sous leur fréquence propre (simple dénombrement), puis examinons-les.

	AUCUN TRAITEMENT	AVEC LE MEDICAMENT B
<b>Maladie cardiaque ou AVC (sur 10 ans)</b>	13 personnes sur 100	10 personnes sur 100
<b>Pas de maladie cardiaque ni d'AVC</b>	87 personnes sur 100	90 personnes sur 100
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Sans traitement, le risque de maladie cardiaque ou d'AVC est de 13 % (ou 13 sur 100), tandis qu'avec le médicament B, le risque est de 10 % (ou 10 sur 100), une différence de 3 % (ou 3 sur 100). Du fait que le médicament B prévient 3 cas de maladie cardiaque ou d'AVC sur les 13 qui se seraient produits, la réduction du risque relatif est de 3/13 ou environ 23 %. Nous pouvons donc dire qu'il y a eu une réduction du risque absolu de 3 % avec le traitement ou une réduction du risque relatif de 23 %. Il s'agit de deux manières différentes d'exprimer la même chose.

La réduction du risque relatif est toujours un chiffre élevé, et parfois bien plus élevé, et attire ainsi davantage l'attention. Si vous voyez un gros titre annonçant « 23 % d'AVC évités », cela ne vous dit donc rien, car ce chiffre n'indique pas le groupe spécifique de personnes touchées, la durée ou, le plus important, le risque d'AVC sans traitement. Il est très probable qu'il s'agisse de la réduction du risque relatif (mais vous devez le vérifier).

#### NE VOUS FIEZ PAS AUX STATISTIQUES ACCROCHEUSES

« Supposons que le risque d'avoir une crise cardiaque à la cinquantaine est de 50 pour cent supérieur si vous avez un taux de cholestérol élevé. Cela ne semble pas bon du tout. Disons que le risque supplémentaire d'avoir une crise cardiaque si vous avez un taux de cholestérol important n'est que de 2 pour cent. Ça me semble normal. Cependant, c'est la même chose (ce sont des chiffres hypothétiques). Voyons voir. Sur cent hommes dans la cinquantaine ayant un taux de cholestérol normal, quatre devraient avoir une crise cardiaque, tandis que sur cent hommes ayant un cholestérol élevé, six devraient être victimes d'une crise cardiaque. Cela représente deux crises cardiaques en plus sur cent. »

Goldacre B. Bad Science. London: Fourth Estate 2008, pp239-40.

Les chiffres sont parfois très différents. Regardez la manière dont un journal a présenté une étude de dépistage du cancer de la prostate. « Pourrait réduire les décès de 20 % », cela paraît beaucoup. Les résultats auraient aussi pu être exprimés sous la forme d'un décès empêché pour 1,410 personnes dépistées (ou un minuscule 0,07 %, c'est-à-dire sept décès prématurés évités pour dix milles hommes dépistés). Le chiffre de 20 % est la réduction du risque relatif, 0,07 % est la réduction du risque absolu. Ce dernier chiffre est bien plus faible en raison du faible taux de décès par cancer de la prostate et aurait eu peu de chances de faire les gros titres. En résumé, si une affirmation semble trop optimiste, c'est qu'elle l'est probablement ! <sup>4</sup>

Les chiffres sont donc importants et, bien présentés, ils peuvent aider les personnes à prendre des décisions. Les patients ne doivent pas hésiter à demander à leur médecin de leur expliquer les résultats d'une manière qui soit facilement compréhensible pour eux, avec des supports visuels au besoin pour que ce soit plus clair. Si les décisions concernant les traitements doivent être partagées, les médecins et les patients doivent savoir exactement ce que signifient vraiment les chiffres.

#### Question 4 : Comment quelqu'un peut-il savoir que les données validées s'appliquent à lui ?

Toutes les décisions se fondent sur une certaine expérience antérieure, individuelle ou collective. Les essais contrôlés de traitements, tels que les essais randomisés, sont simplement des versions bien organisées de cette expérience, conçues pour minimiser les biais. Organisation ou non, il y aura toujours une part de doute s'agissant de savoir si l'expérience antérieure peut judicieusement orienter nos conseils pour quelqu'un. Si les patients qui avaient été étudiés dans les essais contrôlés avaient une maladie identique, à un stade ou d'une gravité identiques, pour ce quelqu'un, la supposition la plus raisonnable est qu'il obtiendrait une réponse identique, à moins qu'il y ait une bonne raison de penser qu'il ou que sa maladie soient sensiblement différents.

Bien entendu, même si les preuves le concernent, un patient pourra raisonnablement demander : « tout le monde est différent, alors les gens peuvent certainement réagir différemment, n'est-ce pas ? » L'« essai contrôlé » d'un traitement ne nous dira que ce qui fonctionne en moyenne, mais garantira rarement que le traitement fonctionnera aussi bien chez tous les patients et il ne peut généralement pas prévoir qui subira des effets secondaires indésirables. Les données validées peuvent être utilisées pour indiquer quel traitement risque d'être le plus efficace et sera testé chez une personne. Dans le cas d'éruptions cutanées, par exemple, un traitement basé sur des preuves pourrait être appliqué à une zone du corps en utilisant une autre zone comme témoin (voir Chapitre 6). En comparant les réactions dans les deux zones, le médecin et le patient peuvent dire si le traitement fonctionne ou s'il existe un effet indésirable. En effet, il est courant d'avoir recours à une « zone de test » lorsque l'on utilise des traitements cutanés pour la première fois, comme des traitements contre l'acné sur le visage.

Cependant, la plupart du temps, nous ne disposons pas d'une comparaison aussi claire. Pour certains problèmes chroniques qui n'engagent pas le pronostic vital, tels que les douleurs ou les démangeaisons, il est possible d'essayer de prendre et d'arrêter un médicament sur plusieurs périodes successives pour un même patient. On appelle cette approche un essai avec un seul sujet. Même pour ces tests chez des patients individuels, les principes d'une comparaison équitable que nous avons exposés dans le Chapitre 6 s'appliquent encore, notamment l'évaluation objective ou en aveugle des résultats, etc. Idéalement, nous utiliserions dans ce cas des placebos pour les traitements cutanés ou les comprimés, mais cela est souvent difficile à organiser.

Cependant, pour la plupart des maladies, nous ne pas « essayer et voir ce que ça donne » : le résultat est trop lointain ou trop incertain. Il est par exemple impossible de savoir, avant qu'il soit trop tard, si l'aspirine préviendra l'AVC chez un patient. Cela représente un problème dans la plupart des cas de médecine préventive, mais aussi pour les traitements contre de nombreuses maladies aiguës, telles que la méningite, la pneumonie ou les morsures de serpent, pour lesquels nous n'avons pas la possibilité de procéder à des tests chez chaque patient et d'attendre de voir le résultat. Nous n'avons donc d'autre choix que de décider s'il faut et de quelle manière il faut appliquer les preuves tirées de l'étude d'autres personnes.

Dans la pratique, si nous pensons que les preuves s'appliquent, il est important de comparer la gravité de la maladie chez le patient (ou le niveau de risque prévu chez les personnes encore en bonne santé) à celle chez les personnes ayant participé aux études. En général, les patients ayant une maladie plus grave ont plus à gagner avec le traitement. Si la gravité est donc égale ou supérieure à celle observé dans les études qui ont montré qu'un traitement était bénéfique, on peut en général être certain que les preuves s'appliquent. Si la maladie est moins grave (ou si les personnes saines présentent un risque prévu relativement bas), la question essentielle est de savoir si un bénéfice plus faible que celui observé dans les études serait encore utile.

**Question 5 : Les dépistages génétiques et la « médecine personnalisée » ne vont-ils pas permettre aux médecins de trouver le traitement spécifique adapté à chaque personne et rendre tout ça inutile ?**

Bien que l'idée de pouvoir trouver le traitement spécifique adapté à chaque personne soit sans aucun doute attrayante et soit réalisable pour quelques maladies, il semble peu probable que cette approche devienne la manière habituelle de traiter les gens. Comme nous l'avons expliqué lorsque nous avons parlé des tests génétiques dans le Chapitre 4 (p. 49), la plupart des maladies ne tiennent pas uniquement à des interactions complexes impliquant plusieurs gènes, mais aussi à des interactions plus complexes encore entre les gènes et les facteurs environnementaux.

Les résultats des analyses génétiques ont été importants pour éclairer les décisions des familles et des personnes atteintes de troubles héréditaires, tels que la maladie de Huntington, les thalassémies (maladie du sang héréditaire) et certaines autres maladies (rares pour la plupart). Ces informations génétiques ont été une bénédiction pour conseiller les familles touchées par ces maladies. Cependant, pour ce qui est des maladies plus courantes auxquelles nous sommes tous sujets, l'analyse génétique ajoute peu de choses aux informations déjà fournies par les antécédents familiaux et l'examen clinique. Bien que cette situation risque de changer, nos connaissances actuelles limitées nous obligent à faire attention de ne pas surinterpréter les risques de maladies courantes prévus par l'analyse génétique.

Il conviendrait d'indiquer qu'aucun des auteurs n'a fait établir son profil génétique et n'envisage de le faire. Cela ne vous surprendra donc pas que nous déconseillions le dépistage génétique de manière générale, sauf si une personne présente (i) des antécédents familiaux qui suggèrent un trouble génétique connu en particulier ou (ii) l'une des rares maladies connues actuellement pour lesquelles un ou plusieurs gènes prédisent clairement qui réagira à un traitement.

**Question 6 : Si quelqu'un a une maladie qui est étudiée dans un essai clinique en cours, comment peut-il le découvrir si son médecin n'en a pas connaissance ? (Voir également Ressources supplémentaires)**

Moins d'une personne sur 100 consultant un médecin sera recrutée pour participer à un essai clinique. La proportion varie de façon importante selon la maladie et le cadre. Même dans des centres anticancéreux, où les essais sont largement acceptés et utilisés, la variation est considérable : la plupart des enfants atteints du cancer sont inscrits dans des essais, contre moins d'un adulte sur dix. L'inscription dans des essais dépend en grande partie du centre où le patient est soigné : si le centre ne participe pas à l'essai qui concerne le patient, il ne pourra pas s'inscrire. Les patients doivent donc peut-être chercher un centre qui participe à des essais cliniques. Il existe quelques essais communautaires auxquels les patients peuvent s'inscrire directement ; ces essais sont notamment souvent utilisés dans les recherches conçues pour déterminer la manière d'aider des personnes atteintes de problèmes de santé mentale, tels que la dépression ou l'anxiété. Plus récemment, d'autres essais ont enrôlé directement des personnes directement par internet. Par exemple, une récente étude visant à évaluer les effets des étirements avant l'exercice a inscrit tous ses participants de cette manière ; ils ne se sont jamais rendus dans une clinique, mais ont reçu toutes leurs instructions et leur suivi par internet.

Si leur médecin semblent réticents à inscrire les patients à des essais, ces derniers doivent chercher à savoir pour quelle raison. Il est possible que le patient ne soit pas vraiment éligible, par exemple.

Cependant, il se peut simplement que le médecin n'ait pas envie de se charger du travail supplémentaire imposé par les exigences réglementaires contraignantes (voir Chapitre 9). Les patients qui pensent qu'ils peuvent participer à des essais en cours devraient persévérer. S'il existe un essai adapté connu et que le patient indique clairement qu'il souhaite s'y inscrire, les médecins doivent le soutenir.

### **Question 7 : Quelle est la meilleure manière de déterminer si les preuves (sur internet ou ailleurs) sont fiables ? A quoi faut-il faire attention ?**

Malheureusement, il n'existe pas d'indicateur totalement fiable garantissant la crédibilité des informations. Si vous n'examinez pas les recherches d'origine vous-même, vous placez votre confiance dans l'évaluation d'une autre personne. Il est donc important de jauger la compétence de cette personne (ou de cet organisme) et de remarquer s'il y a un conflit d'intérêt (ou un intérêt personnel). Si ce n'est pas le cas, demandez-vous alors si vous êtes certain que cette personne a trouvé et évalué les meilleures recherches. Sont-elles décrites et référencées ?

Par exemple, supposons qu'une personne souhaite savoir si le bêta-carotène (lié à la vitamine A) augmente ou diminue le risque de cancer. Une recherche sur Google avec les termes « bêta-carotène cancer » donne 800 000 résultats. Si on regarde les dix premiers, on constate qu'il y a quatre études originales et six qui sont des revues ou des avis. Sur ces six dernières, trois incluent des publicités pour des vitamines ou d'autres médicaments sur la même page : un signe inquiétant.

Extrait de l'un de ces mauvais sites web :

« Question : Le bêta-carotène prévient-il le cancer ? Réponse : Des études ont montré que le bêta-carotène pouvait permettre de réduire le risque de cancer. Le bêta-carotène est présent dans les légumes jaunes, rouges et vert foncé. Il est également présent dans les fruits. On entend souvent que la prise d'un complément de bêta-carotène a le même effet que la consommation de fruits et de légumes qui en contiennent. Cependant, ce n'est pas le cas. Des études ont révélé un risque accru de cancer du poumon chez leurs participants. »

---

Outre les publicités, on mentionne des « études », mais sans les décrire ni faire de références à des études publiées, ce qui est un signe alarmant. Il est impossible de savoir si l'auteur a recherché et évalué les « études » ou s'il est simplement tombé sur certaines dont il a aimé les conclusions.

Comparez ce site à l'article sur Wikipedia (également dans les dix premiers résultats) :

« Une revue de tous les essais contrôlés randomisés de la littérature scientifique par the Cochrane Collaboration publiée dans JAMA en 2007 a découvert que le  $\beta$ -carotène augmentait la mortalité dans une proportion située environ entre 1 et 8 % (Risque Relatif 1,05, intervalle de confiance à 95 % 1,01-1,08).[15] Cependant, cette méta-analyse incluait deux études à grande échelle portant sur des fumeurs, il n'est donc pas certain que les résultats s'appliquent à la population générale.[16] »

---

Cet article indique le type de preuves (essais randomisés) et donne les références (les numéros entre crochets). L'absence de publicités et la présence de détails précis concernant les preuves sont donc rassurantes.

### **Question 8 : Existe-t-il des sources d'information fiables que l'on peut recommander ? (Voir également Ressources Supplémentaires)**

Il n'existe pas de source d'information unique pour toutes les maladies et tous les traitements. Pour appliquer les principes énoncés dans cet ouvrage, les lecteurs pourront peut-être développer eux-mêmes certaines compétences. En plus des Chapitres 6-8 de ce livre, l'ouvrage *Smart Health Choices*<sup>5</sup>, notamment, donne des astuces pour trouver de bonnes informations et sur ce qu'il faut vérifier.

Sur les sites web disponibles, peu se fondent largement sur des revues systématiques. On trouve parmi eux la base des revues systématiques Cochrane ([www.cochrane.org/cochrane-reviews](http://www.cochrane.org/cochrane-reviews)), qui comporte des résumés simplifiés, et le site web IQWiG (en allemand, mais également traduit en anglais sur [www.informedhealthonline.org](http://www.informedhealthonline.org)). De plus, il existe de nombreux sites web qui fournissent généralement de bonnes informations, mais ne se fondent pas toujours sur des revues systématiques des meilleures preuves disponibles, par exemple NHS Choices ([www.nhs.uk](http://www.nhs.uk)) et PubMed Health ([www.pubmed.gov/health](http://www.pubmed.gov/health)) proposent tous les deux des informations de grande qualité.

Bien entendu, il y a également de nombreuses raisons de se montrer prudent. Il faut en particulier faire attention aux conflits d'intérêts, comme des sites qui pourraient bénéficier financièrement du fait que leurs visiteurs croient en leurs informations ou d'autres qui tentent de vendre quelque chose. Cela peut être difficile à détecter, cependant, comme nous l'avons mentionné dans le Chapitre 11, certains groupes de patients n'ont pas déclaré le financement par des sociétés pharmaceutiques et cela peut altérer les informations fournies.

### **Question 9 : Comment éviter d'être « catalogué » comme atteint d'une « maladie » et de recevoir des traitements inutiles ?**

La médecine a fait d'incroyables progrès : des vaccins et des antibiotiques pour prévenir et traiter les infections, des remplacements d'articulations, l'opération de la cataracte et le traitement des cancers chez l'enfant, pour n'en citer que quelques-uns. Cependant, cette réussite encourage la médecine à étendre son action à des domaines moins utiles. Toutes les personnes équipées d'un outil ont envie de s'en servir et pour un médecin (ou une société pharmaceutique !) qui dispose d'un nouveau traitement, tout ressemble à une maladie. Par exemple, alors que de meilleurs traitements contre le diabète et l'hypertension sont désormais disponibles, il est tentant pour les médecins de suggérer leur utilisation à des patients présentant des résultats juste légèrement anormaux. Cela augmente de façon remarquable le nombre de personnes cataloguées comme diabétiques ou hypertendues, conduisant à la « médicalisation » de nombreuses personnes qui à une époque auraient été classées comme normales.

Outre les effets indésirables du traitement (parfois inutile), ce classement présente à la fois des conséquences psychologiques et sociales qui peuvent affecter la sensation de bien-être et créer des problèmes concernant le travail et l'assurance. Il est donc important pour les patients et la population de prendre conscience de cette chaîne d'événements, de marquer une pause pour prendre en compte le rapport probable des préjudices et des bénéfices avant d'accepter trop rapidement de recevoir un traitement. Comme nous en avons parlé dans le Chapitre 4, le dépistage provoque fréquemment ces problèmes de catalogage par un surdiagnostic et un traitement excessif potentiel.

La première parade consiste à se méfier des étiquettes et des examens supplémentaires proposés. La remarque apparemment légère selon laquelle une personne normale est quelqu'un qui n'a pas encore été suffisamment examiné a un côté sérieux. Il est donc toujours sage de demander si la maladie est considérée comme présentant un risque élevé ou faible. De plus, comme nous l'avons suggéré plus tôt, il faut également demander ce qui se passerait si rien n'était fait immédiatement : comment la maladie pourrait-elle être surveillée et quel signe indiquerait qu'il est temps d'agir ? Certains médecins sont soulagés lorsque les patients ne souhaitent pas un traitement ou des tests immédiats. D'autres médecins, en revanche, tombent dans le piège du classement « étiquette = maladie = traitement obligatoire » sans comprendre que le patient peut avoir envie d'attendre et de voir si le problème s'améliore ou s'aggrave de lui-même.

### QUI SOUFFRE DE DIABÈTE ?

Comment pouvons-nous donc décider qui souffre de diabète ? Lorsque j'étais à l'école de médecine, notre règle numérique était la suivante : si vous aviez une glycémie à jeun supérieure à 140, alors vous étiez atteint de diabète. Cependant, en 1997, le Comité d'Experts pour le Diagnostic et la Classification du Diabète a redéfini ce trouble. Désormais, si vous avez une glycémie à jeun supérieure à 126, vous souffrez de diabète. Toutes les personnes ayant une glycémie entre 126 et 140 étaient normales, mais souffrent aujourd'hui de diabète. Ce petit changement a transformé plus de 1,6 millions de personnes en patients

Est-ce un problème ? Peut-être... ou pas. En ayant changé les règles, nous traitons plus de patients aujourd'hui contre le diabète. Cela pourrait signifier que nous avons diminué les risques de complications liées au diabète pour certains de ces nouveaux patients, mais comme ces patients ont un diabète bénin (glycémie relativement faible, entre 126 et 140), ils présentent au départ un risque relativement faible de subir ces complications.

Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health. Boston: Beacon Press, 2011: p17-18.

### Et maintenant, que faire ?

Les questions examinées ci-dessus, à propos des inquiétudes et des valeurs individuelles, de la compréhension des statistiques et de la façon dont elles s'appliquent aux individus, et des inquiétudes quant à l'extension de traitements efficaces à des degrés de maladie de plus en plus bénins, toutes soutiennent la nécessité d'une meilleure communication entre le patient et le médecin, ainsi qu'entre le secteur sanitaire et les citoyens qu'il dessert. Nous terminerons donc ce chapitre avec la Déclaration de Salzbourg sur la prise de décision conjointe qui présente un programme afin que différents groupes améliorent notre manière de travailler ensemble.<sup>6,7</sup>

**DECLARATION DE SALZBOURG SUR LA PRISE DE DECISION CONJOINTE****Nous demandons aux cliniciens de :**

- Reconnaître qu'ils ont l'obligation éthique de partager les décisions importantes avec les patients
- Encourager une circulation des informations dans les deux sens et inciter les patients à poser des questions, à expliquer leur situation et à exprimer leurs préférences personnelles
- Fournir des informations précises concernant les options et les incertitudes, les bénéfices et les préjudices du traitement conformément aux meilleures pratiques pour la communication des risques
- Adapter les informations aux besoins des patients et leur laisser assez de temps pour envisager les options disponibles.
- Admettre que la plupart des décisions doivent être prises immédiatement et donner aux patients et à leurs familles les ressources et l'aide permettant de prendre une décision

**Nous demandons aux cliniciens, aux chercheurs, aux rédacteurs en chef, aux journalistes, etc., de :**

- S'assurer que les informations qu'ils fournissent soient claires, fondées sur des preuves et à jour, et que les conflits d'intérêts soient déclarés
- Nous demandons aux patients de :
  - Parler de leurs inquiétudes, de leurs questions et de ce qui est important pour eux
  - Accepter qu'ils aient le droit de participer de façon égale à leurs soins
  - Rechercher et utiliser des informations de santé de grande qualité

**Nous demandons aux responsables politiques de :**

- Adopter des politiques qui encouragent la prise de décision conjointe, y compris sa mesure pour inciter à l'amélioration
- Amender les lois sur le consentement éclairé pour soutenir le développement de compétences et d'outils pour une prise de décision conjointe

**Pourquoi**

- Une grande partie des soins que reçoivent les patients dépend de la capacité et de la volonté de chaque clinicien de les fournir plutôt que de normes largement reconnues de meilleures pratiques ou des préférences des patients concernant le traitement
- Les cliniciens mettent souvent du temps à comprendre la mesure dans laquelle les patients souhaitent être impliqués dans la compréhension de leurs problèmes de santé, dans la connaissance des options dont ils disposent et dans la prise de décisions en tenant compte de leurs préférences personnelles
- Il est difficile pour de nombreux patients, ainsi que leurs familles, de prendre une part active dans les décisions de soins. Certains n'osent pas poser des questions aux professionnels de santé. Beaucoup connaissent peu la médecine et ses déterminants et ne savent pas où trouver des informations claires, fiables et faciles à comprendre

## 13. Des recherches fondées : un programme pour un meilleur avenir

---

La recherche médicale a indubitablement contribué à améliorer la qualité de vie et à allonger l'espérance de vie. Néanmoins, nous avons montré dans cet ouvrage que les « moteurs » existants de la recherche, commerciaux et universitaires, ne sont pas allés assez loin dans l'identification et l'examen des priorités des patients.

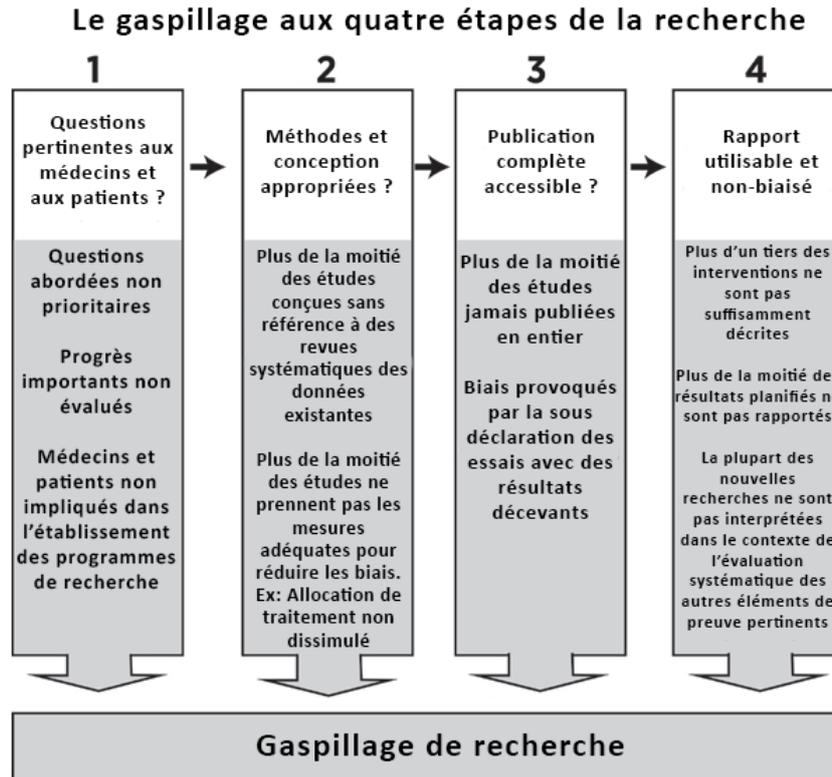
D'énormes sommes d'argent, plus de \$100 milliards par an dans le monde, sont dépensées pour financer la recherche médicale.<sup>1</sup> Cependant, la plus grande partie de ces financements sont investis dans des études en laboratoire et chez l'animal plutôt que dans des études qui devraient donner des preuves plus rapidement utiles pour les patients.

Même lorsqu'il s'agit de décider des questions concernant les effets des traitements qui seront étudiées, les priorités des patients sont largement ignorées. La capacité financière de l'industrie pharmaceutique lui donne une grande influence sur les décisions concernant ce sur quoi portent les recherches. Du fait que l'industrie peut payer généreusement (des milliers de livres/dollars) pour chaque patient recruté pour ses essais cliniques, les universitaires, et les institutions pour lesquelles ils travaillent, participent trop souvent à des essais cliniques qui examinent des questions qui intéressent l'industrie plutôt que les patients.

Malheureusement, une grande partie de l'argent dépensé dans la recherche médicale est gaspillé à différents stades successifs : en ne posant pas les bonnes questions de recherche, en réalisant des études inutiles ou mal conçues, en ne publiant pas et en ne permettant pas l'accès à l'intégralité des résultats de recherche, et en produisant des rapports de recherche biaisés et inutiles. Cela devrait être important pour tous : chercheurs, bailleurs de fonds de la recherche, contribuables et surtout patients.

Avant d'exposer notre programme pour un meilleur avenir, nous soulignons rapidement pourquoi, si on veut améliorer la recherche, il est capital de :

1. Poser les bonnes questions de recherche
2. Concevoir et réaliser les recherches correctement
3. Publier tous les résultats et les rendre accessibles
4. Produire des rapports de recherche non-biaisés et utiles



**Gaspillage de l'argent de la recherche médicale à différents stades successifs.<sup>1</sup>**

### 1. Poser les bonnes questions de recherche

Parfois, les médecins ne savent pas quel traitement risque d'être le meilleur pour leurs patients, car les options disponibles n'ont pas été étudiées correctement. Ces études, qui peuvent avoir des implications importantes pour les soins, peuvent avoir peu d'intérêt ou n'avoir aucun intérêt pour l'industrie ou le milieu universitaire de sorte que les questions importantes restent sans réponse. Et le fait de ne pas répondre à ces questions peut conduire à des préjudices immenses. Prenons un exemple : le rôle des stéroïdes administrés à des personnes atteintes de lésions cérébrales dues à une blessure physique dans l'augmentation ou la diminution de leurs chances de survie. Les stéroïdes étaient utilisés depuis des dizaines d'années avant qu'une étude bien conçue montre que ce traitement reconnu avait probablement tué des milliers de personnes victimes de lésions cérébrales.<sup>2</sup> Les propositions pour réaliser cette étude avaient au départ rencontré l'opposition de l'industrie et de certains chercheurs universitaires. Pourquoi ? Parce qu'ils étaient engagés dans des essais commerciaux évaluant les effets de nouveaux médicaments onéreux (que l'on appelle des médicaments neuroprotecteurs) sur des critères d'une importance contestable pour les patients et qu'ils ne souhaitaient pas faire face à une concurrence pour le recrutement des participants.

S'attaquer à ces questions sans réponse a un autre but qui est de garantir que les précieuses ressources disponibles pour les soins de santé ne soient pas gaspillées. Lorsque la solution d'albumine humaine, administrée par perfusion intraveineuse goutte-à-goutte, a été introduite au cours des années 1940 pour ranimer les grands brûlés et les patients gravement malades, la théorie suggérait qu'elle devait réduire leurs risques de décès. Étonnamment, cette théorie n'a pas été soumise à des essais contrôlés avant les années 1990. À cette époque, une revue systématique des essais randomisés pertinents n'a pu trouver aucune preuve indiquant que la solution d'albumine humaine

réduisait le risque de décès comparé à des simples solutions salines. Ce que la revue systématique a montré, c'est qu'en fait si l'albumine avait un quelconque effet sur le risque de décès, c'était celui de l'augmenter.<sup>3</sup> Les découvertes de cette revue ont poussé des médecins en Australie et en Nouvelle-Zélande à se rassembler pour réaliser la première comparaison équitable suffisamment importante de la solution d'albumine humaine et de la solution saline (eau salée), un autre liquide de réanimation.<sup>4</sup> Cette étude, qui aurait dû être réalisée un demi-siècle plus tôt, n'a pu trouver aucune preuve établissant que l'albumine était plus efficace que l'eau salée. Du fait que l'albumine est environ 20 fois plus chère que la solution saline, une énorme part des budgets de santé dans le monde a dû être gaspillée au cours des 50 dernières années.

## 2. Concevoir et réaliser les recherches correctement

Au vu d'enquêtes ayant révélé la mauvaise qualité de nombreux rapports d'essais cliniques, des normes de notification ont été élaborées et appliquées. Ces normes obligent à indiquer clairement combien de patients ont été invités à participer à une étude et combien ont décliné l'invitation. Les résultats sont présentés selon les différents groupes de traitement sélectionnés au départ. Toutefois, il reste encore beaucoup à faire pour améliorer : (a) le choix des questions examinées par la recherche ; (b) la manière dont ces questions sont formulées pour garantir que les résultats des traitements que l'on choisit d'évaluer sont ceux que les patients considèrent comme importants ; et (c) les informations mises à la disposition des patients (voir Chapitres 11 et 12.)

Pour déterminer si un essai proposé pourrait être réalisable et acceptable, des travaux exploratoires faisant intervenir des groupes de patients peuvent être utiles. Cela peut souligner les lacunes des plans d'étude ou permettre de définir des critères de jugement plus pertinents, voir suggérer que le concept est voué à l'échec.<sup>5, 6</sup>

Cela peut faire économiser beaucoup de temps, d'argent et de frustration. L'essai clinique chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé que nous avons présenté dans le Chapitre 11 (p. 115-116) a montré que la conception des recherches était améliorée en portant attention aux termes utilisés par les cliniciens pour décrire l'objet de l'essai et les options de traitement. L'examen de l'avis des patients a conduit à une étude acceptable, car les inquiétudes et les besoins d'information des hommes invités à participer avaient été identifiés et les informations fournies aux participants potentiels tenaient compte de ces résultats.<sup>7</sup>

## 3. Publier tous les résultats et les rendre accessibles

Une notification sélective des résultats de recherche peut conduire à des biais importants. Certaines études « négatives » ne sont jamais publiées lorsque les résultats ne correspondent pas aux attentes des chercheurs ou des bailleurs de fonds. Sans un rapport publié qui décrive les faits, ces essais disparaissent sans laisser de traces.<sup>8</sup> De plus, les résultats des essais publiés peuvent être notifiés de façon sélective, c'est-à-dire que certains des résultats sont exclus, car ils ne sont pas vraiment « positifs » pour le traitement testé.<sup>9</sup> Des patients ont souffert et sont décédés en raison de la notification biaisée des recherches sur les effets des traitements. Cette pratique est contraire à l'éthique et n'est pas scientifique.

#### 4. Produire des rapports de recherche non-biaisés et utiles

Même lorsque les études sont publiées, elles omettent souvent des éléments importants qui permettent aux lecteurs d'évaluer et d'appliquer les résultats. Une revue de 519 essais randomisés publiée dans des publications réputées en décembre 2000 a découvert que 82 % d'entre eux ne décrivaient pas le processus d'assignation secrète et que 52 % ne donnaient pas de détails concernant les mesures visant à réduire les biais d'observation, deux caractéristiques dont nous avons suggéré dans le Chapitre 6 qu'elles étaient essentielles à de bonnes études.<sup>10</sup> Cette mauvaise notification des détails s'étend même à la description des traitements utilisés. Un essai montrant que le fait de donner une brochure spécifique (comparé à l'absence de brochure) aidait les patients atteints du syndrome du côlon irritable omettait de décrire le contenu de la brochure ou la manière de l'obtenir, le « traitement » ne pouvait donc pas être utilisé par d'autres patients ou d'autres médecins. Ce seul exemple dans une analyse d'essais publiée dans des revues importantes a montré qu'environ un tiers omettaient ces détails cruciaux.<sup>11</sup>

Enfin, la plupart des essais publiés ne replacent pas leurs résultats dans le contexte d'essais semblables antérieurs. Sans cette étape clé, comme nous l'avons expliqué dans le Chapitre 8, il est impossible de savoir ce que signifient réellement les résultats. Des contrôles trimestriels des essais randomisés rapportés dans cinq grandes revues médicales sur une période de 12 ans (de 1997 à 2009) ont montré l'étendue du problème. Globalement, seuls 25 rapports sur 94 (27 %) faisaient référence à des revues systématiques d'essais semblables. Seuls 3 rapports sur les 94 contenaient effectivement des revues mises à jour intégrant les nouveaux résultats et montrant ainsi la différence apportée par ces nouveaux résultats à la totalité des preuves. Malheureusement, il n'y a eu aucune preuve d'amélioration de la pratique de notification avec le temps.<sup>12</sup> Cette absence d'amélioration peut aboutir à ce que des cliniciens utilisent des traitements différents selon les revues qu'ils lisent.

### Programme pour un meilleur avenir

La recherche médicale pourrait être pratiquée pour les bonnes raisons et pourrait être pratiquée et rapportée correctement. Considérée individuellement, aucune des suggestions qui suivent n'est nouvelle. Rassemblées et défendues conjointement par les patients et les cliniciens, nos huit mesures constituent un programme pour un meilleur avenir concernant les tests et l'utilisation des traitements.

#### 1. Développer les connaissances générales permettant l'évaluation de la fiabilité des annonces concernant les effets des traitements

Pour que les choses changent, il faut que la population ait davantage conscience de la manière du fait que les biais et l'effet du hasard peuvent gravement fausser les preuves concernant les effets des traitements. Or, à ce jour, l'une des plus importantes caractéristiques de la recherche scientifique, la conscience et la minimisation des biais, ne peut pas vraiment être considérée comme une « connaissance générale ». Nous devons nous montrer plus déterminés dans nos efforts pour réduire ces lacunes importantes dans la compréhension et pour faire en sorte que ces concepts soient intégrés à l'éducation, dès l'âge scolaire.

## **2. Augmenter la capacité de préparation, de tenue et de diffusion de revues systématiques des données validées concernant les effets des traitements**

Bien des réponses aux questions concernant les effets des traitements peuvent être examinées facilement en procédant à une revue systématique des preuves qui existent déjà, en tenant ces revues à jour et en diffusant les résultats efficacement auprès des professionnels et des patients. Il y a encore beaucoup à faire avant que les messages délivrés par les preuves existantes puissent être facilement accessibles dans des revues systématiques. S'attaquer à ce problème devrait être l'un des principaux objectifs des systèmes de santé afin que les informations fiables concernant les effets des traitements soient résumées et facilement accessibles.

## **3. Encourager la franchise en cas de doutes quant aux effets des traitements**

Il est souvent difficile pour les professionnels de santé d'admettre qu'il existe un doute et cela n'est parfois pas bien perçu par les patients. En conséquence, on donne parfois à ces derniers une fausse sensation de sécurité en omettant de leur parler des doutes concernant les preuves. Si les cliniciens et les patients doivent travailler ensemble pour parvenir à une évaluation plus efficace des effets des traitements, ils doivent être davantage prêts à reconnaître que des traitements mal évalués peuvent entraîner d'importants préjudices et doivent se familiariser davantage avec les méthodes nécessaires pour obtenir des preuves fiables. Il nous faut trouver les meilleures façons de parvenir à cela.

## **4. Identifier et hiérarchiser les recherches examinant des questions importantes pour les patients et les cliniciens**

Les portefeuilles des bailleurs de fonds de la recherche et des institutions universitaires sont dominés par la recherche fondamentale qui a peu de chances de profiter aux patients dans un avenir proche et par la recherche visant à maximiser les profits pour l'industrie. Dans le cadre de la recherche appliquée portant sur des questions qui n'ont aucune perspective rémunératrice, mais qui sont pourtant importantes pour les patients, il faut lutter pour obtenir des ressources, même lorsque ces recherches bénéficient du soutien de l'état. Nous devrions veiller à ce que plus d'efforts soient faits pour identifier les questions que posent les patients et les cliniciens à propos des effets des traitements et pour que les bailleurs de fonds de la recherche en tiennent compte pour déterminer les priorités de recherche visant à réduire ces incertitudes.

## **5. Faire face aux deux règles pour le consentement au traitement**

Les cliniciens qui sont prêts à admettre les doutes quant aux effets des traitements et à les examiner dans des comparaisons de traitements formelles sont soumis à des règles plus strictes d'interaction avec les patients que leurs collègues qui ne le sont pas. Cette double règle perverse est illogique et injustifiable. Lorsqu'il existe des doutes concernant les effets de traitements, la participation à des essais randomisés ou à d'autres méthodes d'évaluation objective devrait être la norme. Nous devrions nous assurer que la participation à la recherche sur les effets des traitements ne soit pas présentée comme une entreprise forcément risquée, impliquant que la pratique « standard » est toujours efficace et sûre.

## 6. S'attaquer au manque d'efficacité de la communauté de recherche

Beaucoup s'étonnent que les chercheurs doivent évaluer systématiquement ce qui est déjà connu lorsqu'ils cherchent des financements et l'approbation éthique pour de nouvelles recherches. La conséquence est inévitable : les recherches mal conçues et franchement inutiles se poursuivent de façon inacceptable, tant pour des raisons éthiques que scientifiques. Nous devrions obliger les bailleurs de fonds de la recherche et les comités d'éthique de la recherche à garantir que les chercheurs n'entreprennent aucune nouvelle recherche d'aucune sorte sans se reporter à des revues systématiques des preuves pertinentes disponibles. Les rapports des nouvelles recherches devraient commencer en se référant à des revues systématiques montrant pourquoi ces recherches supplémentaires sont nécessaires et se terminer en montrant la différence apportée par les nouveaux résultats à la totalité des preuves.

## 7. Proscrire les pratiques de publication biaisées

Pour permettre d'éradiquer les pratiques de publication biaisées, des mesures sont nécessaires à la fois au début et à la fin des essais. Lorsque les essais démarrent, ils doivent être enregistrés et les protocoles doivent pouvoir être examinés librement. Une fois terminés, les résultats de tous les essais doivent être publiés et les données brutes doivent pouvoir être consultées pour faire l'objet d'un examen approfondi et d'autres analyses.

## 8. Exiger la transparence des informations concernant les conflits d'intérêts commerciaux et d'autre nature

Il existe aujourd'hui des preuves substantielles démontrant que les intérêts financiers et autres passent avant les intérêts des patients dans la conception, la mise en œuvre, l'analyse, l'interprétation et l'utilisation de la recherche. Cela met en péril la confiance mutuelle nécessaire pour garantir que la recherche serve les intérêts des patients plus efficacement. Toutes les personnes impliquées, des sociétés commerciales aux groupes de pression de patients, devraient avoir une obligation de transparence concernant des intérêts autres que le bien-être des patients.

## Il faut agir maintenant

Il aurait fallu révolutionner les tests des traitements depuis longtemps. Si les professionnels et les patients agissent ensemble, les mesures que nous préconisons sont parfaitement réalisables. Vous, chers lecteurs, devez exiger le changement, dès maintenant.

**PLAN D'ACTION : CE QUE VOUS POUVEZ FAIRE**

- Définir les questions concernant les effets des traitements qui sont importantes pour vous.
- Apprendre à admettre les doutes, parler, poser des questions, chercher des réponses sincères.
- Ne pas avoir peur de demander à votre médecin quels sont les traitements disponibles, ce qui peut se passer si vous choisissez un traitement particulier ET ce qui peut se passer si vous ne choisissez pas ce traitement.
- Lorsque vous envisagez d'éventuels traitements, vous pourriez obtenir des informations utiles d'aide à la décision sur [www.ohri.ca/DecisionAid](http://www.ohri.ca/DecisionAid). Consultez également : Ressources Supplémentaires (Souhaitez-vous en savoir plus sur la prise de décision conjointe ?)
- Utiliser des sites web fiables, tels que NHS Choices ([www.nhs.uk](http://www.nhs.uk)). Voir : Chapitre 12 et la section Ressources Supplémentaires dans cet ouvrage.
- Afficher un scepticisme de bon aloi concernant les allégations et les annonces dans les médias non fondées à propos de « découvertes capitales » en matière de traitement, concernant la manière dont les « chiffres » sont présentés dans les médias, en particulier les chiffres élevés dans les gros titres !
- Remettre en question les traitements qui vous sont proposés, à vous et à votre famille, sur la base de croyances et de dogmes, mais sans fondement sur des preuves fiables.
- Vous méfier des « étiquettes » inutiles accolées lorsque vous êtes atteint d'une maladie, ainsi que des recherches excessives (voir Chapitres 2 et 4), déterminer si vous présentez un risque élevé ou faible d'être victime de cette maladie. Demandez ce qui se passerait si rien n'était fait immédiatement.
- N'accepter de participer à un essai clinique qu'à la condition (i) que le protocole d'étude ait été enregistré et rendu public (ii) que le protocole fasse référence à des revues systématiques des preuves existantes montrant que l'essai est justifié et (iii) que vous receviez une assurance écrite que les résultats complets de l'étude seront publiés et envoyés à tous les participants qui le souhaitent.
- Encourager les professionnels de santé, les chercheurs, les bailleurs de fonds de la recherche, etc., qui tentent de promouvoir la recherche visant à répondre aux questions que vous jugez importantes et qui n'ont pas de réponses adéquates concernant les effets du traitement, et travailler avec eux.
- Encourager une plus grande sensibilisation aux effets des biais et à l'effet du hasard, et faire pression sur votre élu, notamment, pour développer cette sensibilisation dans les programmes scolaires, dès le primaire.

## References

---

### Foreword Ben Goldacre

1. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326:1167-70.
2. Schwitzer G, Ganapati M, Henry D, et al. What are the roles and responsibilities of the media in disseminating health information? *PLoS Med* 2(7):e215.
3. Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
4. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-32.
5. Bjelakovic G, Nikolova D, Glud LL, et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176.

### Introduction

1. Nolte E, McKee CM. Does health care save lives? Avoidable mortality revisited. London: Nuffield Trust, 2004.
2. Nolte E, McKee CM. Measuring the health of nations: updating an earlier analysis. *Health Affairs* 2008;27(1): 58-77.
3. Gigerenzer G. *Reckoning with risk*. London: Penguin Books, 2003.
4. Citing Franklin B. Letter to Jean Baptiste Le Roy, 13 November 1789. *Writings*, vol x.
5. Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, px. Matthews A, Dowswell T, Haas DM, et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007575.
6. Irwig L, Irwig J, Trevena L, et al. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008. pdf freely available at: [www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart\\_health\\_choices.php](http://www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart_health_choices.php) and from [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org).
7. Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. pdf freelyavailable at [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org).

### Chapter 1. New – but is it better?

1. Vandenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. 2003. Available from: [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org).
2. Stephens T, Brynner R. *Dark medicine: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Cambridge, Mass: Perseus Publishing, 2001.
3. Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194-5.
4. Krumholz HM, Ross JR, Presler AH, et al. What have we learnt from Vioxx? *BMJ* 2007;334:120-3.
5. Merck statements dated 7 December 2009, on Vioxx proceedings in Ontario, Canada, and 4 March 2010 on Vioxx judgment in Australia, available at [www.merck.com](http://www.merck.com).
6. Cohen D. Rosiglitazone what went wrong? *BMJ* 2010;341:c4848.

7. Lehman R, Yudkin JS, Krumholz HM. Licensing drugs for diabetes: surrogate end points are not enough, robust evidence of benefits and harms is needed. *BMJ* 2010;341:c4805.
8. Blackstone EH. Could it happen again? The Björk-Shiley convexo-concave heart valve story. *Circulation* 2005;111:2717-19.
9. Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
10. Timmins N. Drugs watchdog gets harsh treatment. *Financial Times*, 8 October 2005, p6.
11. Hawkes N. Wonder drug is "cure" for cancer, say doctors. *The Times*, 20 October 2005.
12. Press MF, Sauter G, Bernstein L, et al. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2005;11(18):6598-607.
13. NICE draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer (press release), 9 June 2006. [www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789).
14. Cumming J, Mays N, Daubé J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ* 2010;340:1224-6.
15. NHS NICE Technology Appraisal TA34. Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. Issue date March 2002; review date April 2005. [www.nice.org.uk/TA34](http://www.nice.org.uk/TA34).

## Chapter 2. Hoped-for effects that don't materialize

1. Gilbert R, Salanti G, Harden M, et al. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of clinicians' recommendations from 1940-2000. *International Journal of Epidemiology* 2005;34:74-87.
2. Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C-36C.
3. Chalmers I. In the dark. Drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. How else can we know the truth about their products? *New Scientist* 2004, 6 March, p19. Citing Moore T, *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
4. Cowley AJ, Skene A, Stainer K, et al. The effect of lorcinide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
5. Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989:3-38.
6. Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980;45:3008-11.
7. Office of Technology Assessment. *Identifying health technologies that work: searching for evidence*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.
8. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149-53.
9. Anonymous. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1-3. Citing results of Women's Health Initiative randomized controlled trial (*JAMA* 2003;289:3243-53) and Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419-27).
10. Roberts H. Hormone replacement therapy comes full circle. *BMJ* 2007;335:219-20.
11. Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight (editorial). *BMJ* 2003;327:1358-9.
12. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 2000;4(37):1-191.

13. Takwale A, Tan E, Agarwal S, et al. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003;327:1385-7.

### Chapter 3. More is not necessarily better

1. Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 31 October 1955, pp128- 32.
2. Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *BMJ* 1999;319:568-71.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1227-32.
4. Baum M. *Breast beating: a personal odyssey in the quest for an understanding of breast cancer, the meaning of life and other easy questions*. London: Anshan, 2010.
5. Japanese Breast Cancer Society. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan 1980-2003. *Breast Cancer* 2005;12(1).
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681-92.
7. Clinical Trial Service Unit website: [www.ctsu.ox.ac.uk](http://www.ctsu.ox.ac.uk).
8. The Cochrane Collaboration website: [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org).
9. Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report*, 2 October 1999.
10. Farquhar C, Marjoribanks J, Basser R, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003139.
11. Farquhar C, Marjoribanks J, Basser R, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142.
12. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1659-72.
13. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1673-84.
14. Carlson GW, Woods WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011;305:606-7.

### Chapter 4. Earlier is not necessarily better

1. Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, rev. repr., 2009.
2. Sense About Science. *Making sense of screening*. London: Sense About Science, 2009. Available from [www.senseaboutscience.org](http://www.senseaboutscience.org).
3. Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, et al. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al (eds). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No.99- 4649. Bethesda, MD, 1999. SEER Pediatric Monograph available at <http://seer.cancer.gov/publications/childhood>.

4. Mullassery D, Dominici C, Jesudason EC, et al. Neuroblastoma: contemporary management. *Archives of Disease in Childhood – Education and Practice* 2009;94:177-85.
5. Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
6. Raffle A, Gray M. op. cit., pp89-92.
7. Welch HG. Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004, p77.
8. Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 2, Art. No.: CD002945.
9. Welch HG. Screening mammography – a long run for a short slide? *New England Journal of Medicine* 2010; 363:1276-8.
10. Heath I. It is not wrong to say no. Why are women told only the benefits of breast screening and none of the possible harms? *BMJ* 2009; 338:1534.
11. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001877.
12. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. (No change, Update, Issue 3, July 2008.)
13. McPherson K. Should we screen for breast cancer? *BMJ* 2010;340:c3106. Cancer Research UK. Prostate cancer – UK incidence statistics. Updated 23 December 2010. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence>.
14. Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer. Sydney: Sydney University Press, 2010. pdf available from: <http://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/6835/3/Let-sleeping-dogs-lie.pdf>.
15. Holmström B, Johansson M, Bergh A, et al. Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009;339:b3537.
16. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
17. Stark JR, Mucci L, Rothman KJ, et al. Prostate cancer screening: the controversy continues. *BMJ* 2009;339:b3601.
18. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine* 2011;365:395-409.
19. Moynihan R. Beware the fortune tellers peddling genetic tests. *BMJ* 2010;341:c7233.
20. Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807-9.
21. Adapted from Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organization, 1968.
22. COMARE 12th Report: The impact of personally initiated X-ray computed tomography scanning for the health assessment of asymptomatic individuals. Press release, 19 December 2007. [www.comare.org.uk/12thReportPressRelease.htm](http://www.comare.org.uk/12thReportPressRelease.htm).
23. Department of Health. Better protection for patients having 'MOT' scans: [http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleasesarchive/DH\\_115243](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleasesarchive/DH_115243).
24. Food and Drug Administration. Radiation-emitting products: Computed tomography and full-body CT scans – what you need to know: [www.fda.gov/radiation-emittingProducts](http://www.fda.gov/radiation-emittingProducts).

## Chapter 5. Dealing with uncertainty about the effects of treatments

1. Cabello JB, Burls A, Empananza JI, et al. Oxygen therapy for acutemyocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art No.: CD007160.

2. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51.
3. Goh CL. Flashlamp-pumped pulsed dye laser (585nm) for the treatment of portwine stains: a study of treatment outcome in 94 Asian patients in Singapore. *Singapore Medical Journal* 2000;41:24-28.
4. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1031-7.
5. Goldman J for the British Committee for Standards in Haematology. Recommendations for the management of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukaemia. London: BSH, 2007.
6. Purohit N, Ray S, Wilson T, et al. The parent's kiss: an effective way to remove paediatric nasal foreign bodies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2008;90:420-2.
7. Sanghavi DM. How should we tell the stories of our medical miracles? *Lancet* 2010;375:2068-9.
8. Léauté-Labrèze C, Dumas la Roque E, Hubische T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2649-51.
9. Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM, et al. Re-darkening of port- wine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1235-40.
10. Waner M. Recent developments in lasers and the treatment of birthmarks. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:372-4.
11. Anti-Thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Clinical Trial Service Unit website: [www.ctsu.ox.ac.uk/projects/att](http://www.ctsu.ox.ac.uk/projects/att).
12. Lin CWC, Moseley AM, Refshauge KM. Rehabilitation for ankle fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD005595.
13. Lindley RI. Personal communication, 2005.
14. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000213.
15. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al; for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2007;357:1893-902.
16. Caffeine citrate (Comment) in Neonatal Formulary 5. Available from: [www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/comment/caffeine1.pdf](http://www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/comment/caffeine1.pdf).
17. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310-18.
18. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319-27.
19. Erythromycin (Comment) in: Neonatal Formulary 5. Available from: [www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf](http://www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf).
20. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
21. General Medical Council. Good Medical Practice. London: GMC, 2006, p13. 22 Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.
22. Pritchard-Jones K, Dixon-Woods M, Naafs-Wilstra M, et al. Improving recruitment to clinical trials for cancer in childhood. *Lancet Oncology* 2008;9:392-9.
23. Equator network resource centre for good reporting of health research studies: [www.equator-network.org](http://www.equator-network.org).

24. Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39-52.

### Chapter 6. Fair tests of treatments

1. Hopkins WA. Patulin in the common cold. IV. Biological properties:extended trial in the common cold. *Lancet* 1943;ii:631-5.
2. Sanders TAB, Woolfe R, Rantzen E. Controlled evaluation of slimming diets: use of television for recruitment. *Lancet* 1990;336:918-20.
3. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334: 349-51.
4. Pocock SJ. Randomised clinical trials. *BMJ* 1977;1:1661.
5. Balfour TG. Quoted in West C (1854). *Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood*. London: Longman, Brown, Green and Longmans, p600.
6. King G, Gakidou E, Imai K, et al. Public policy for the poor? A randomized assessment of the Mexican universal health insurance programme. *Lancet* 2009;373:1447-54.
7. Peto J, Eden OB, Lilleyman J, et al. Improvement in treatments for children with acute lymphoblastic leukaemia: The Medical Research Council UKALL Trials, 1972-84. *Lancet* 1986;i:408-11.
8. Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, et al. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16-20.
9. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine* 2002;347:81-8.
10. Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982;284:249-54.
11. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, et al on behalf of the Yellow Card Collaborative. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of Yellow Card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Safety* 2010;33:775-88.
12. Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Archiv für Klinische Chirurgie* 1883;29:254-337.
13. Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA, et al. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic regimens. *Pediatrics* 1956;18:614-25.
14. Zhang J, Ding E, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006;296:1619-21.
15. Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA* 2008;300:2417-9.
16. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.

### Chapter 7. Taking account of the play of chance

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
2. CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomized placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.

3. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
4. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, et al and the NeOProm Collaborative Group. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatrics* 2011; 11:6.

### Chapter 8. Assessing all the relevant, reliable evidence

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS- 2. *Lancet* 1988;332:349-60.
2. Reynolds LA, Tansey EM, eds. Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.
3. Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. James Lind Library 2010 ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).
4. Cowley AJ, Skene A, Stainer K, et al. The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
5. Moore T. *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995. 6 Stjernswärd J. Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. *Lancet* 1974;ii:1285-6.
6. Stjernswärd J. Meta-analysis as a manifestation of 'bondföruft' ('peasant sense'). *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation* 2009 ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).
7. Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Medicine* 2010;7(9):e1000335.
8. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
9. Spielmans GI, Biehn TL, Sawrey DL. A case study of salami slicing: pooled analysis of duloxetine for depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010;79:97-106.
10. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, et al. A comparison of results of meta- analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992;268:240-8.
11. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, et al. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008;299(19):2304-12.
12. Chalmers I. TGN1412 and The Lancet's solicitation of reports of phase 1 trials. *Lancet* 2006;368:2206-7.
13. Jack A. Call to release human drug trial data. *Financial Times*, 8 August 2006.
14. Kenter MJH, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet* 2006;368:1387-91.
15. McLellan F. 1966 and all that – when is a literature search done? *Lancet* 2001;358:646.
16. Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928.
17. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
18. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Annals of Neurology* 2006;59:467-77.

19. CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomized placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.

### Chapter 9. Regulating tests of treatments: help or hindrance?

1. Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *New England Journal of Medicine* 2011;10.1056/NEJMs1106942.NEJM.org.
2. Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp266-75.
3. Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, et al. Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:650-6.
4. Chalmers I. Regulation of therapeutic research is compromising the interests of patients. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007;21:395-404.
5. Roberts I, Prieto-Marino D, Shakur H, et al. Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 2011;377:1071-2.

### Chapter 10. Research – good, bad, and unnecessary

1. Equator network resource centre for good reporting of health research studies: [www.equator-network.org](http://www.equator-network.org).
2. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
3. Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.
4. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
5. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025.
6. Global Report. UNAIDS report on the Global AIDS epidemic 2010: [www.unaids.org/globalreport/Global\\_report.htm](http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm).
7. Grimwade K, Swingler G. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108.
8. Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1865-71.
9. MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. London: MRC, 19 November 2004.
10. World Health Organization and UNICEF. Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up. WHO and UNICEF, 2009.
11. Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696-7.
12. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.
13. Howell CJ, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with non-epidural forms of pain relief during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992;1:93-110.

14. Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 1. Art No.: CD001928.
15. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, et al. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
16. Fergusson D, Glass KC, Hutton B, et al. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: using clinical equipoise to stop the bleeding. *Clinical Trials* 2005;2:218-32.
17. Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037-40.
18. Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease – a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001;2:80-2.
19. Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, et al. A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273-9.
20. Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H, et al. Research priorities in mental health, Part 2: an evaluation of the current research effort against stakeholders' priorities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;36:327-39.
21. Oliver S, Gray J. A bibliography of research reports about patients', clinicians' and researchers' priorities for new research. London: James Lind Alliance, December, 2006.
22. Chalmers I. Current controlled trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1:3-8. Available from: <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3>.
23. Editorial. Safeguarding participants in controlled trials. *Lancet* 2000;355:1455-63.
24. Fugh-Berman A. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Medicine* 2010;7(9):e10000335.
25. Heimans L, van Hylckama V, Dekker FW. Are claims of advertisements in medical journals supported by RCTs? *Netherlands Journal of Medicine* 2010;68:46-9.
26. Lexchin J, Bero LA, Djulbeovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-76.
27. Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;355:1574.
28. Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516-8.
29. Grant J, Green L, Mason B. From bench to bedside: Comroe and Dripps revisited. HERG Research Report No. 30. Uxbridge, Middlesex: Brunel University Health Economics Research Group, 2003.
30. Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, et al. Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ* 2004;328:514-7.
31. Weatherall D. The quiet art revisited. *Lancet* 2011;377:1912-13.
32. Pirmohamed M. Cited in Mayor S. Fitting the drug to the patient. *BMJ* 2007;334:452-3.
33. Editorial. The human genome at ten. *Nature* 2010;464:649-50.
34. Mackillop WJ, Palmer MJ, O'Sullivan B, et al. Clinical trials in cancer: the role of surrogate patients in defining what constitutes an ethically acceptable clinical experiment. *British Journal of Cancer* 1989;59:388-95.
35. The Psoriasis Association: [www.psoriasis.org](http://www.psoriasis.org)
36. National Psoriasis Association. Statistics about psoriasis: [www.psoriasis.org/netcommunity/learn\\_statistics](http://www.psoriasis.org/netcommunity/learn_statistics).
37. Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, ed. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53-6.

### Chapter 11. Getting the right research done is everybody's business

1. Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, et al. Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment Report 2004*;8(15).
2. NIHR Guy's and St. Thomas' and King's College London's Biomedical Research Centre. Involving users in the research process: a 'how to' guide for researchers. Version 1, April 2010. Available from: [www.biomedicalresearchcentre.org](http://www.biomedicalresearchcentre.org).
3. Cartwright J, Crowe S. Patient and public involvement toolkit. London: Wiley-Blackwell and BMJI Books, 2011.
4. European Science Foundation/EMRC. Implementation of medical research in clinical practice – a growing challenge. Strasbourg: ESF, 2011.
5. Hanley B, Truesdale A, King A, et al. Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *BMJ* 2001;322:519-23.
6. Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
7. Staley K. Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Available from: [www.invo.org.uk](http://www.invo.org.uk).
8. Petit-Zeman S, Firkins L, Scadding JW. The James Lind Alliance: tackling research mismatches. *Lancet* 2010;376:667-9.
9. Patient Partner Project. An EU programme 'Identifying the needs for patients partnering in clinical research': [www.patientpartner-europe.eu](http://www.patientpartner-europe.eu).
10. Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of 'patients' in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6:189-97.
11. Dixon-Woods M, Agarwal S, Young B et al. Integrative approaches to qualitative and quantitative evidence. NHS Health Development Agency, 2004.
12. Kushner R. Breast cancer: a personal history and an investigative report. New York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.
13. Lerner BH. The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America. New York: Oxford University Press, 2003.
14. Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *BMJ* 1992;305:699-701.
15. Thornton H. The patient's role in research. [Paper given at The Lancet 'Challenge of Breast Cancer' Conference, Brugge, April 1994.] In: Health Committee Third Report. Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices. London: HMSO, July 1995, 112-4.
16. Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-81.
17. Perehudoff K, Alves TL. Patient and consumer organisations at the European Medicines Agency: financial disclosure and transparency. Amsterdam:Health Action International, 2010. Available from [www.haieurope.org](http://www.haieurope.org).
18. Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ* 2003;326:1208-10.
19. Consumers' Association. Who's injecting the cash? Which? 2003, April, pp24-25.
20. Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
21. Donovan J, Mills N, Smith M, et al for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.

### Chapter 12. So what makes for better healthcare?

1. Edwards A, Elwyn G, Atwell C, et al. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.
2. Farrell C, ed. Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme. London: Department of Health Publications, April 2004. Available from: [www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_4082332](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332).
3. Adapted from Marshall T. Prevention of cardiovascular disease. Risk and benefit calculator. Available from: [www.haps.bham.ac.uk/publichealth/cardiovascular/index.shtml](http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/cardiovascular/index.shtml).
4. Evans I, Thornton H. Transparency in numbers: the dangers of statistical illiteracy. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2009;102:354-5. Irwig L, Irwig J, Trevena L, et al. Smart health choices: making sense of health advice. London: Hammersmith Press, 2008.
5. Salzburg Global Seminar website: [www.salzburgglobal.org](http://www.salzburgglobal.org).
6. Salzburg statement on shared decision making: Salzburg Global Seminar. *BMJ* 2011;342:d1745. Available from: [www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full](http://www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full).

### Chapter 13. Research for the right reasons: blueprint for a better future

1. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-89.
2. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321-8.
3. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.
4. Finfer S, Bellomo R, Bryce N, et al (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247-56.
5. Edwards A, Elwyn G, Atwell C, et al. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.
6. Farrell C, ed. Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme. London: Department of Health Publications, April 2004. Available from: [www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_4082332](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332).
7. Donovan J, Mills N, Smith M, et al for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.
8. Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organization. James Lind Library, 2010 ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

9. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
10. Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159-62.
11. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472-4.
12. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet* 2010;376:20-21.



## Ressources supplémentaires

---

**Souhaitez-vous davantage d'informations générales sur les tests de traitements ?**

### Sites web

Tester les traitements en version interactive

Sur [fr.testingtreatments.org](http://fr.testingtreatments.org), vous trouverez une version électronique gratuite de la deuxième édition de Tester les Traitements et des traductions et d'autres documents seront ajoutés dans les années à venir.

Des traductions de la première édition de Tester les Traitements sont disponibles sur le site en arabe, chinois, allemand, italien, polonais et espagnol.

James Lind Library

[www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)

Cochrane Collaboration

[www.cochrane.org](http://www.cochrane.org) ([www.cochrane.fr](http://www.cochrane.fr))

NHS Choices

[www.nhs.uk](http://www.nhs.uk) (saisissez « research » dans la fenêtre de recherche)

UK Clinical Research Collaboration

[www.ukcrc.org](http://www.ukcrc.org)

Healthtalkonline

[www.healthtalkonline.org](http://www.healthtalkonline.org)

US National Cancer Institute

Des documents éducatifs concernant les essais cliniques peuvent être consultés :  
<http://cancertrials.nci.nih.gov/clinicaltrials/learning>

### Ouvrages

- Ben Goldacre. *Bad science*. London: Harper Perennial, 2009.
- Bengt D Furberg, Curt D Furberg. *Evaluating clinical research: all that glitters is not gold*. 2nd edition. New York: Springer, 2007.
- Steven Woloshin, Lisa Schwartz, Gilbert Welch. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. Disponible gratuitement sur [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org).

- Les Irwig, Judy Irwig, Lyndal Trevena, Melissa Sweet. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008. Disponible gratuitement sur [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org).
- Trish Greenhalgh. *How to read a paper: the basics of evidence-based medicine*. 4th edition. Oxford and London: Wiley-Blackwell and BMJI Books, 2010.
- H Gilbert Welch, Lisa M. Schwartz, Steven Woloshin. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011.

### **Souhaitez-vous des informations sur ce que l'on sait des effets des traitements ?**

Cochrane Library

[www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)

NHS Evidence

[www.evidence.nhs.uk](http://www.evidence.nhs.uk)

Informed Health Online

[www.informedhealthonline.org](http://www.informedhealthonline.org)

PubMed Health

[www.pubmed.gov/health](http://www.pubmed.gov/health)

### **Souhaitez-vous des informations sur ce que l'on ignore des effets des traitements ?**

UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (UK DUETs)

[www.evidence.nhs.uk](http://www.evidence.nhs.uk)

### **Souhaitez-vous des informations sur les recherches actuelles étudiant les incertitudes concernant les effets des traitements ?**

WHO International Clinical Trials Registry Platform

[www.who.int/trialsearch](http://www.who.int/trialsearch)

US National Institutes of Health Clinical Trials Registry

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

EU Clinical Trials Register

<https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Australian Cancer Trials

[www.australiancancertrials.gov.au](http://www.australiancancertrials.gov.au)

### **Souhaitez-vous vous impliquer dans l'amélioration de la pertinence et de la qualité des recherches sur les effets des traitements ?**

James Lind Alliance

[www.lindalliance.org](http://www.lindalliance.org)

Encourage les partenariats de travail entre les patients et les cliniciens pour identifier les incertitudes importantes concernant les effets des traitements et les classer par ordre de priorité.

National Institute for Health Research NIHR Health Technology Assessment

[www.nchta.org](http://www.nchta.org)

Implique activement les usagers des services à tous les stades de ses travaux.

NIHR Clinical Research Network Coordinating Centre

[www.crncc.nihr.ac.uk/ppi](http://www.crncc.nihr.ac.uk/ppi)

Tient à inciter les patients, les soignants et la population à se porter volontaires pour les études cliniques et à s'impliquer activement en tant que chercheurs.

Cochrane Consumer Network

[www.consumers.cochrane.org](http://www.consumers.cochrane.org)

Encourage la contribution des patients aux revues systématiques des traitements préparées par the Cochrane Collaboration.

UK Clinical Research Network

[www.ukcrn.org.uk](http://www.ukcrn.org.uk)

### **Intéressé(e) par une formation en évaluation des recherches ?**

Critical Appraisal Skills Programme

[www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)

Organise des ateliers et d'autres ressources pour aider les personnes à développer leurs compétences pour trouver les résultats de recherche et leur donner un sens.

US Cochrane Center

Understanding Evidence-based Healthcare: A Foundation for Action

<http://us.cochrane.org/understanding-evidence-based-healthcare-foundation-action>

Cours en ligne conçu pour aider les personnes à comprendre les bases des concepts et des compétences de soins de santé fondés sur les preuves.

### **Souhaitez-vous en savoir plus sur la prise de décision conjointe ?**

The Foundation for Informed Medical Decision Making

[www.informedmedicaldecisions.org](http://www.informedmedicaldecisions.org)

Dartmouth-Hitchcock Medical Center: Center for Shared Decision Making

[http://patients.dartmouth-hitchcock.org/shared\\_decision\\_making.html](http://patients.dartmouth-hitchcock.org/shared_decision_making.html)

Salzburg Statement

[www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full](http://www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full)

[www.salzburgglobal.org](http://www.salzburgglobal.org)

### **Souhaitez-vous découvrir les revues systématiques de la recherche animale ?**

[www.sabre.org.uk](http://www.sabre.org.uk)

[www.camarades.info](http://www.camarades.info)

## Liste des vignettes

---

### Introduction

- p15 **NE SOYEZ PAS TROP SÛRS**  
 6th century BCE Charlie ('Peanuts')  
 Brown, 20th century CE  
 Susser M. Causal thinking in the health sciences  
 Oxford: Oxford University Press, 1983.

### 1. Nouveaux signifie-t-il meilleurs ?

- p18 **LES ANECDOTES ONT LEURS LIMITES**  
 Ross N. Foreword. In: Ernst E, ed. Healing, hype, or harm?  
 A critical analysis of complementary or alternative medicine.  
 Exeter: Societas, 2008:vi-vii.
- p20 **UNE TRAGIQUE ÉPIDÉMIE DE CÉCITÉ CHEZ LES BÉBÉS**  
 Silverman WA. Human experimentation: a guided step into the unknown. Oxford: Oxford  
 University Press, 1985:vii-viii.
- p25 **ASPIRÉE DANS UN TOURBILLON**  
 Cooper J. Herceptin (rapid response). BMJ.  
 Posted 29 November 2006 at [www.bmj.com](http://www.bmj.com).

### 2. Des effets escomptés qui ne se manifestent pas

- p29 **PAS ÉTONNANT QU'ELLE SE SOIT SENTIE PERDUE**  
 Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone  
 replacement therapy. Lancet 2004;363:332.

### 3. Plus on traite, plus c'est efficace ? Pas sûr

- p33 **POURQUOI NOUS AGISSONS AINSI**  
 Parmar MS. We do things because (rapid response). BMJ.  
 Posted 1 March 2004 at [www.bmj.com](http://www.bmj.com).
- p33 **UN TRAITEMENT RADICAL N'EST PAS TOUJOURS LA MEILLEURE SOLUTION**  
 Brewin T in Rees G, ed. The friendly professional: selected writings  
 of Thurstan Brewin. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.
- p34 **LA MASTECTOMIE RADICALE (DE HALSTED) CLASSIQUE / MASTECTOMIES  
 RADICALES ÉTENDUES**  
 Adapted from Lerner BH. The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in  
 twentieth-century America.  
 New York: Oxford University Press, 2003.
- p35 **RÉPARTITION ALÉATOIRE : UNE EXPLICATION SIMPLE**  
 Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for  
 Clinical Trials, 1995.
- p38 **LA LUTTE POUR LES PREUVES NON BIAISÉES**

Adapted from Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. New York Times Special Report, 2 October 1999.

#### 4. Plus le diagnostic est précoce, plus c'est efficace ? Pas sûr

- p39 **DE LA PERSONNE AU PATIENT**  
Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. British Medical Bulletin 1971;27:3-8.
- p41 **NE SUPPOSEZ PAS QU'UNE DETECTION PRÉCOCE EST UTILE**  
Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. Journal of Medical Screening 2002;9:56.
- p44 **SURDIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE**  
Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer. Sydney: Sydney University Press, 2010: p25.
- p44 **LE DÉCOUVREUR DES PSA S'EXPRIME OUVERTEMENT**  
Ablin RJ. The great prostate mistake. New York Times, 10 March 2010.
- p47 **ENCOURAGER LE DÉPISTAGE**  
Woloshin S, Schwartz LM. Numbers needed to decide. Journal of the National Cancer Institute 2009;101:1163-5.
- p48 **NE JOUEZ PAS AU POKER AVEC VOS GÈNES**  
Sense About Science. Making sense of testing: a guide to why scans and other health tests for well people aren't always a good idea. London: Sense About Science 2008, p7.  
Available from [www.senseaboutscience.org](http://www.senseaboutscience.org)
- p49 **LE CIRQUE DU DÉPISTAGE**  
Warlow C. The new religion: screening at your parish church. BMJ 2009;338:b1940.
- #### 5. Gérer l'incertitude concernant les effets des traitements
- p54 **LES AVANCÉES PROGRESSIVES NE FONT PAS LES GROS TITRES**  
Goldacre B. Bad Science. London: Fourth Estate, 2008, p219.
- p56 **FAIRE FACE AUX INCERTITUDES : UNE QUESTION DE VIE OU DE MORT**  
Chalmers I. Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility? Journal of the Royal Society of Medicine 2007;100:440.
- p57 **FAIRE FACE À L'INCERTITUDE EST UNE ATTITUDE PROFESSIONNELLE**  
From: Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism. 2005.
- p58 **LES MÉDECINS PARLENT DES CONJECTURES LORS DE LA PRESCRIPTION**  
Adapted from Petit-Zeman S. Doctor, what's wrong? Making the NHS human again. London: Routledge, 2005, pp79-80.
- p60 **LES PATIENTS PEUVENT-ILS SUPPORTER L'INCERTITUDE ?**  
Evans I. More nearly certain.

Journal of the Royal Society of Medicine 2005;98:195-6.

## 6. Essais contrôlés de traitements

- p63 **ERREUR SUR LA GUÉRISON**  
James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A counterblaste to tobacco. In: The workes of the most high and mightie prince, James. Published by James, Bishop of Winton, and Deane of his Majesties Chappel Royall. London: printed by Robert Barker and John Bill, printers to the Kings most excellent Majestie, 1616: pp 214-222.
- p63 **CROIRE, C'EST VOIR**  
Asher R. Talking sense (Lettsomian lecture, 16 Feb, 1959). Transactions of the Medical Society of London, vol LXXV, 1958-59. Reproduced in: Jones, FA, ed. Richard Asher talking sense. London: Pitman Medical, 1972.
- p75 **LE YELLOW CARD SCHEME**  
Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. In: Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know. London: MHRA, 2008. Available at [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk).

## 7. Prise en compte de l'effet du hasard

- p80 **QUE SIGNIFIE « STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIVE » ?**  
Spiegelhalter D, quoted in: Making Sense of Statistics. 2010. [www.senseaboutscience.org](http://www.senseaboutscience.org).

## 8. Évaluation de toutes les preuves pertinentes et fiables

- p82 **POURQUOI AVEZ-VOUS COMMENCÉ ?**  
Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. Annals of Internal Medicine 2011;154:50-55.
- p83 **SYNTHÈSE DES INFORMATIONS ISSUES DE LA RECHERCHE**  
Rayleigh, Lord. In: Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884. London: John Murray, 1884: pp3-23.
- p83 **L'IMPORTANCE DES REVUES SYSTÉMATIQUES**  
Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement ([www.equator-network.org](http://www.equator-network.org)), 2009.
- p85 **UNE MÉDECINE FONDÉE SUR LE MARKETING**  
Spielmans GI, Parry PI. From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. Journal of Bioethical Inquiry 2010;7(1):13-29. Available online: <http://tinyurl.com/Spielmans>.
- p87 **LA SCIENCE EST CUMULATIVE, MAIS LES SCIENTIFIQUES N'ACCUMULENT PAS LES PREUVES DE FAÇON SCIENTIFIQUE**  
Goldacre B. Bad Science: How pools of blood trials could save lives. The

Guardian, 10 May 2008, p16.

p88 **LE CONTROLE PREALABLE DES PREUVES AURAIT-IL PU EVITER UN DECES ?**  
Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. Information Today 2001;18:51-54.

p89 **INSTRUCTIONS À DESTINATION DES AUTEURS AFIN QU'ILS REPLACENT LES RÉSULTATS DES RECHERCHES DANS LEUR CONTEXTE PAR LES ÉDITEURS DE LA REVUE MÉDICALE THE LANCET**  
Clark S, Horton R. Putting research in context – revisited.  
Lancet 2010;376:10-11.

## 9. Réglementation des essais des traitements : aide ou obstacle ?

p91 **QUI A DIT QUE LA RECHERCHE MÉDICALE ÉTAIT MAUVAISE POUR VOTRE SANTÉ**  
Hope T. Medical ethics: a very short introduction.  
Oxford: Oxford University Press, 2004, p99.

p93 **DANS UN MONDE IDÉAL**  
Goldacre B. Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. The Guardian, 17 July 2010.  
Available online: [www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didnt-manage-it-really-really-badly](http://www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didnt-manage-it-really-really-badly).

p94 **UNE ÉTHIQUE BIAISÉE**  
Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish clinical research from innovative therapy?  
American Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1994; 16: 72-75.

p95 **REPENSER LE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ**  
Manson NC, O'Neill O. Rethinking informed consent in bioethics.  
Cambridge: Cambridge University Press, 2007, p200.

p95 **UNE APPROCHE RATIONNELLE DU CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ DANS UNE BONNE PRATIQUE MÉDICALE**  
Gill R. How to seek consent and gain understanding.  
BMJ 2010;341:c4000.

p96 **TERGIVERSATION UNIVERSITAIRE OU CHOIX SENSÉ ?**  
Harrison J. Testing times for clinical research.  
Lancet 2006; 368:909-910.

p97 **CE QUE LA RÉGLEMENTATION DE LA RECHERCHE DEVRAIT FAIRE**  
Ashcroft, R. Giving medicine a fair trial.  
BMJ 2000;320:1686

## 10. La recherche : bonne, mauvaise et inutile

p99 **MON EXPÉRIENCE DANS L'ESSAI MAGPIE**  
MRC News Release. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women.  
London: MRC, 31 May 2002.

p104 **IMPACT DES SUCCÉDANÉS AU CANADA**  
Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada.  
BMJ 2005;331:815-6.

- p104 **MÉDECINS ET SOCIÉTÉS PHARMACEUTIQUES**  
Angell M. Drug companies & doctors: a story of corruption.  
New York Review of Books, 15 January 2009.
- p105 **DOUTEUX, SOURNOIS... ET DUPES ?**  
Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions.  
BMJ 2003;327:1442-5.
- p106 **IL SUFFIT DE TROUVER LE GÈNE**  
Iannucci A. The Audacity of Hype.  
London: Little, Brown, 2009, pp270-1.
- p107 **LES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS, PARENTS PAUVRES DE LA RECHERCHE**  
Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests.  
In: Rawlins M, Littlejohns P, eds. Delivering quality in the NHS 2005.  
Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53-6.

### 11. Mener les bonnes recherches est l'affaire de tous

- p109 **LE CHOIX DU PATIENT : DAVID ET GOLIATH**  
Refractor. Patients' choice: David and Goliath.  
Lancet 2001;358:768.
- p110 **UN PARTENARIAT ESSENTIEL**  
Professor Dame Sally Davies. Foreword to Staley K. Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research.  
Eastleigh: INVOLVE, 2009.
- p112 **LES AIDANTS PERMETTENT DE REPENSER LE SIDA**  
Epstein S. Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge.  
London: University of California Press, 1996.
- p114 **LE POUVOIR DE PRESCRIPTION ET LES NOUVEAUX MÉDICAMENTS**  
Wilson PM, Booth AM, Eastwood A. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage.  
Journal of the Royal Society of Medicine 2008;101:125-132.
- p115 **IMPLIQUER LES CITOYENS POUR AMÉLIORER LES SOINS DE SANTÉ**  
Moynihan R. Power to the people.  
BMJ 2011;342:d2002.

### 12. Comment améliorer les soins de santé ?

- p118 **PRISE DE DÉCISION CONJOINTE**  
Adapted from Thornton H. Evidence-based healthcare. What roles for patients?  
In: Edwards A, Elwyn G, eds. Shared decision-making in health care. Achieving evidence-based patient choice. Second edition.  
Oxford: Oxford University Press, 2009, p39.
- p123 **NE VOUS FIEZ PAS AUX STATISTIQUES ACCROCHEUSES**  
Goldacre B. Bad Science.  
London: Fourth Estate, 2008, pp239-40.

- p128 **QUI SOUFFRE DE DIABÈTE ?**  
Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health.  
Boston: Beacon Press, 2011, pp17-18.

## Liste des éléments essentiels

---

### 1. Nouveaux signifie-t-il meilleurs ?

- Il est nécessaire de tester les nouveaux traitements, car la probabilité pour qu'ils soient pires ou plus efficaces que les traitements existants est identique
- Des essais de traitement biaisés (non impartiaux) peuvent conduire à la souffrance et au décès des patients
- Le fait qu'un traitement ait reçu un agrément de garantit pas qu'il soit sûr
- Les effets secondaires des traitements sont souvent longs à apparaître
- Les effets bénéfiques des traitements sont souvent exagérés et les effets néfastes minimisés

### 2. Des effets escomptés qui ne se manifestent pas

- Ni les théories ni les avis professionnels ne peuvent orienter de manière fiable vers des traitements sûrs et efficaces
- Le fait qu'un traitement soit « reconnu » ne signifie pas qu'il fait plus de bien que de mal
- Même si les patients ne pâtissent pas de traitements insuffisamment testés, leur utilisation peut entraîner un gaspillage des ressources individuelles et collectives

### 3. Plus on traite, plus c'est efficace ? Pas sûr

- On traitement plus intensif n'est pas forcément nécessaire et peut, parfois, faire plus de mal que de bien

### 4. Plus le diagnostic est précoce, plus c'est efficace ? Pas sûr

- Un diagnostic plus précoce ne conduit pas forcément à de meilleurs résultats et aggrave parfois les choses
- Les programmes de dépistage ne doivent être lancés que sur la base de preuves solides quant à leurs effets
- Le fait de ne pas lancer un programme de dépistage peut être la meilleure décision
- Les personnes invitées à subir un dépistage doivent recevoir des informations objectives
- Les bénéfices du dépistage sont souvent vantés exagérément
- Les préjudices provoqués par le dépistage sont souvent minimisés ou ignorés
- Une bonne communication concernant les bénéfices, les préjudices et les risques du dépistage est essentielle

## 5. Gérer l'incertitude concernant les effets des traitements

- Les effets spectaculaires des traitements sont rares
- Les incertitudes concernant les effets des traitements sont très courantes
- De légères différences entre les effets de différents traitements sont fréquentes et il est important de les détecter de manière fiable
- Lorsque personne ne connaît la réponse en cas d'incertitude importante quant aux effets d'un traitement, il convient de prendre des mesures pour réduire cette incertitude
- On pourrait faire beaucoup plus pour aider les patients à contribuer à réduire les incertitudes concernant les effets des traitements

## 6. Essais contrôlés de traitements

- Les essais contrôlés des traitements sont nécessaires, car en l'absence de tels essais, nous pouvons parfois conclure que des traitements sont utiles alors qu'ils ne le sont pas, et inversement
- Les comparaisons sont fondamentales dans tous les essais contrôlés de traitements
- Lorsque des traitements sont comparés (ou qu'un traitement est comparé à l'absence de traitement), le principe de comparaison « d'égal à égal » est essentiel
- Il faut essayer de limiter les biais dans l'évaluation des résultats des traitements

## 7. Prise en compte de l'effet du hasard

- Il faut tenir compte de « l'effet du hasard » en évaluant la confiance que l'on peut accorder à la qualité et à la quantité des preuves disponibles

## 8. Evaluation de toutes les preuves pertinentes et fiables

- Une étude unique fournit rarement assez de preuves pour orienter des choix de traitement en matière de soins de santé
- Les évaluations des avantages respectifs de traitements alternatifs doivent se fonder sur des revues systématiques de toutes les preuves fiables pertinentes
- De même que dans les études particulières testant les traitements, des mesures doivent être prises pour réduire les influences trompeuses des biais et de l'effet du hasard
- L'absence de prise en compte des résultats des revues systématiques a entraîné des préjudices évitables pour les patients et un gaspillage de ressources dans les soins de santé et la recherche

## 9. Réglementation des essais des traitements : aide ou obstacle ?

- La réglementation de la recherche est inutilement complexe
- Les systèmes de réglementation de la recherche actuels découragent les essais contrôlés des traitements qui amélioreraient les soins de santé

- Malgré les coûteuses exigences réglementaires imposées aux chercheurs, les systèmes de réglementation agissent peu pour garantir que les études proposées soient vraiment nécessaires
- La réglementation de la recherche en fait peu pour la surveillance et le suivi des recherches approuvées

#### **10. La recherche : bonne, mauvaise et inutile**

- Les recherches inutiles sont un gaspillage de temps, d'argent et d'autres ressources ; elles sont aussi contraires à l'éthique et potentiellement préjudiciables pour les patients
- Les nouvelles recherches ne doivent être mises en œuvre que si une revue mise à jour des recherches antérieures montre qu'elles sont nécessaires, et après avoir été enregistrées
- Les preuves issues des nouvelles recherches doivent être utilisées pour mettre à jour la précédente revue de toutes les preuves pertinentes
- Une grande partie des recherches sont de mauvaise qualité et sont réalisées pour des motifs contestables
- Des influences perverses sont exercées sur le programme des recherches à la fois par l'industrie et le milieu universitaire
- Les questions importantes pour les patients sont rarement examinées

#### **11. Mener les bonnes recherches est l'affaire de tous**

- En travaillant ensemble, les patients et les chercheurs peuvent permettre d'identifier et de réduire les doutes concernant les traitements
- La contribution des patients peut conduire à de meilleures recherches
- Les patients compromettent parfois par inadvertance les essais contrôlés des traitements
- Les relations entre les associations de patients et l'industrie pharmaceutique peuvent aboutir à des informations faussées concernant les effets des traitements
- Pour une contribution efficace, les patients ont besoin d'avoir une meilleure connaissance générale de la recherche et un meilleur accès à des informations impartiales
- Il n'existe pas une seule « bonne manière » d'obtenir une participation commune à la recherche
- La participation des patients doit être adaptée à l'objectif spécifique des recherches
- Les méthodes d'implication des patients sont en perpétuelle évolution

## Index

---

### A

- ablation de la thyroïde, effets imprévus 75-76
- Ablin, R.J. 44
- acide tranexamique, exemple d'essai contrôlé 80-81
- AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) 20-21
- al-Razi (médecin perse) 65
- analgésie péridurale 119-20
- analyse « en intention de traiter » 70-71
- anecdotes, limites des 18
- anévrismes aortiques
  - dépistage 42-43, 49
- Angell, M. 104
- antagonistes calciques 101-102
- antibiotiques durant le travail prématuré 57-58
- antigène spécifique de la prostate (PSA) 44
- apnée du prématuré 57
- aprotinine 102
- arthrite 20, 62, 66, 76, 120
- arthrose du genou 73, 74, 103
  - exemple de prise de décision conjointe
  - études de ce que les patients considèrent
- arythmies, traitement des 27
- Ashcroft, R. 97
- Asher, R. 63
- aspirine
  - trouver le bon dosage 32
  - revue systématique des preuves concernant les crises cardiaques 79-80
- assignation à des groupes de traitement 67 - 68
- Atkins, H. 36
- « attente vigilante », remplacé par le terme « surveillance active » 116
- Australie, dépistage du neuroblastome en 40-41
- autorités de mise sur le marché des médicaments 112-113
- Avandia 22-23
- AVC
  - aspirine 54

Avandia 22  
 endartériectomie carotidienne 98  
 médicaments thrombolytiques 87  
 approche commune de la recherche  
 exemple de bonnes recherches 98  
 exemple de recherches inutiles 101  
 dépistage des facteurs de risque 42  
 déblocage chirurgical des vaisseaux sanguins 70-71  
 Vioxx 20-22

## B

B12 pour traiter l'anémie pernicieuse 52-54  
 baiser de la mère 53  
 Balfour, T.G. 68  
 Barratt, A. 44  
 Base des revues systématiques Cochrane 127  
 Bébés
 

- antibiotiques et traitement de la bilirubine 75
- caféine contre les problèmes respiratoires chez les bébés prématurés 57, 82, 95
- positions de sommeil des bébés 26- 27
- recherches inutiles concernant la détresse respiratoire 101

 belladone et scarlatine 68  
 Bendectin 14  
 bénéfiques qui ne se manifestent pas
 

- position de sommeil des bébés 26-27
- diéthylstilbestrol (DES) 28, 63, 76
- huile d'onagre 30-31 , 86
- THS (traitement hormonal substitutif) 29-30
- solution d'albumine humaine 131-132

 bêta-carotène et cancer 126  
 biais *voir également* essais contrôlés
 

- biais de confirmation 63
- éducation et concepts de 133
- biais de devancement et d'évolution 41
- d'égal à égal, comparaison 66-76
- biais de publication 85, 135
- réduction des biais dans les revues systématiques 84
- « saucissonnage » 86
- orientation 86
- défaut de notification des recherches 84

 biais d'évolution 40  
 Biais de confirmation 64  
 biais de devancement 41  
 bonnes questions, poser les 130-131  
 bonnes recherches, exemples de 98-117  
 Bosk, C. 60

Bowser, A. 75

Bradford Hill, A.82

Brewin, T. 33

## C

caféine, contre les problèmes respiratoires  
chez les bébés prématurés 57, 82, 95

campagne « back to sleep » 27

Canada 104

cancer *voir également* cancer du sein; leucémie ; cancer du poumon ; neuroblastome ;  
cancer de la prostate et bêta-carotène 126  
DES (diéthylstilbestrol) 28,64,76  
inscription dans des essais 125  
mythe « plus on traite, mieux c'est » 32

CancerBACUP 111

cancer du poumon  
dépistage du cancer du poumon 45-46  
recherche de traitements utilisant des groupes  
témoins historiques 66-67

cancer du sein  
greffe de moelle osseuse 37-38  
remise en question de la mentalité « plus on traite, mieux c'est » 32, 34-37  
carcinome canalaire in situ (CCIS) (DCIS) 38  
Herceptine 8, 113  
THS 29-30  
chirurgie mutilante 33, 37  
patients-chercheurs 111  
incertitude professionnelle 55, 57-58  
dépistage 38, 42  
comme maladie systémique 34-36

carcinome canalaire in situ (CCIS) 38

Ceox 21

Chalmers, 55-56

Chapman, S. 44

« chronomètre de la maladie » 40-41

Clark, S. 89

Clement 111

-Jones, V. 63

Cochrane, A.L. 39

Cochrane Collaboration 126

codes de pratique 92-93

collaboration  
entre patients et médecins ;  
« prise de décision conjointe » 118-120, 128-130  
entre patients et chercheurs 115

- Comités d’Ethique de la Recherche (CER) 91
- Comités d’Ethique Institutionnels (IRB) 91-94
- comparaisons dans des essais cliniques
  - par rapport à des placebos 104, 124
  - comparer d’égal à égal 65-76
  - par rapport au meilleur traitement actuel, même dans les situations potentiellement mortelles 101
  - « pied d’égalité au plan génétique » dans les tests de Lind sur le scorbut 2 106
  - créer des groupes de comparaison 66-73
  - devrait être contre le traitement le plus efficace
- compléments d’acide gamma-linolénique (AGL) contre l’eczéma 30-31
- conflits d’intérêts
  - des sources d’information 127
  - associations de patients et industrie pharmaceutique 130
  - dans les revues systématiques 83
- consentement éclairé 94-96, 116
- considérations commerciales *voir* motivé par les profits 45
- Cooper, J. 25
- contrôle proportionné 94
- co-trimoxazole 99-100
- Crile, G. 35
- « croire, c’est voir » 63

## D

- Davies, S. 110
- Déclaration d’Helsinki de l’Association médicale mondiale 92
- défaut de notification des recherches 83
- démontrer une proposition négative, impossibilité de 15
- dépistage
  - dépistage de l’anévrisme de l’aorte abdominale 42
  - dépistage du cancer du sein 38, 42
  - entraînant un surdiagnostic 47, 127
  - radiographies pulmonaires pour le dépistage 46
  - faux positifs 43, 49
  - génétiques 47-48
  - dépistage du cancer du poumon 45-46
  - dépistage du neuroblastome 40-41
  - proposer un dépistage est une intervention médicale en soi 39
  - dépistage de la phénylcétonurie (PCU) 42
  - dépistage du cancer de la prostate 41- 45
  - dépistage vasculaire 49
  - peser les bénéfices et les préjudices 42

dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale 42  
dépistage du neuroblastome 40-41  
dépression, médicaments contre la et pensées suicidaires 76  
DES (diéthylstilbestrol) 28, 64, 76  
détresse respiratoire chez les bébés prématurés 101  
diabète  
    Avandia 22-23  
    insuline utilisée contre le 52  
    surdiagnostic 127  
    diéthylstilbestrol (DES) 28, 64, 76

Directive relative aux essais cliniques 92  
diurétiques 32

dosages, trouver le bon équilibre  
    aspirine 21, 54  
    diurétiques 32  
    morphine 66

durées de survie, modifiées par la date du diagnostic 40-41  
dyskinésie tardive 100

## E

éclampsie 56, 98-99  
encourager le dépistage 47  
eczéma, compléments d'AGL contre l' 30  
effet du hasard, réduire  
    dans les études 77- 90  
    dans les revues systématiques 85  
effets indésirables *voir aussi* effets secondaires ; inattendus,  
    effets néfastes 20-29  
    effets spectaculaires 66  
    intuitions quant aux 74  
effets néfastes inattendus *voir également* effets secondaires  
    Avandia 22  
    cécité chez des bébés causée par l'usage incorrect de l'oxygénothérapie 20  
    intuitions quant aux 74-75  
    valves cardiaques mécaniques 23  
    thalidomide 20, 66, 75  
    Vioxx 20-22  
« effet placebo » 7

## effets secondaires

- effets secondaires à long terme 64
- traitements contre le cancer de la prostate 43-45
- œstrogène synthétique 28
- découvertes inattendues (Viagra) 64

## effets spectaculaires des traitements 66

## efficacité des traitements

- doute concernant l' 94
- les traitements efficaces connus ne doivent pas être refusés 72
- sécurité vs efficacité, huile d'onagre 30-31

## égal à égal, comparer d' 65-76

## Eichenwald. K. 38

## endartériectomie carotidienne 98

## Epstein, S. 112

## essai Magpie 99

## essais avec un seul sujet 124

## essais contrôlés

- comparaison d'égal à égal 65
- l'implication des patients compromet les essais contrôlés 109-115
- proposer un traitement dans le cadre d' 59
- acide tranexamique après une blessure, bon exemple d'essai contrôlé 80-81
- pourquoi sont-ils nécessaires ? 62

## essais, en tant que traitements

- essais randomisés en cluster 69
- essais avec un seul sujet 124

## essais randomisés en clusters 69

## essais randomisés par groupe 69

## Etats-Unis

- SIDA, essais de médicaments contre le 112
- Avandia 22
- greffe de moelle osseuse 37-38
- Institutional Review Boards (IRBs) 91, 94
- patients activistes 36, 112
- et dépistage du cancer de la prostate 41-45, 123
- traitement des arythmies cardiaques 27
- opinion des médecins américains vs britanniques 72
- quant aux plâtres 55

## éthique

- éthique crée un biais en faveur de l'usage clinique vs la mise en place d'un essai 109
- comités d'éthique 91-92
- contrôle proportionné 94
- et réglementation 94 - 97

- et incertitude 96 - 97
- études antérieures, prise en compte des 89-90
  - voir également* revues systématiques
- étude de l'Agence européenne des médicaments 114
- étude des hémorragies et de l'acide tranexamique
  - comme exemple d'essai contrôlé 80-81
- études uniques, rarement suffisantes 82
- Evans, I. 60

## F

- faux positifs 43, 49 *voir également* surdiagnostic
- fiabilité de l'information 133
- fibrillation ventriculaire 52
- Fisher, B. 35-36
- fixation du prix des médicaments 104
- fraises 53
- fréquences, la meilleure manière de présenter des statistiques 122-123, 128

## G

- gaspillage dans la recherche médicale 160–162
- génétique
  - dépistage génétique 125
- Gill, R. 95
- Goldacre, B. 54, 87, 93, 123, également l'auteur de *Avant-propos* page 7-9
- Good Medical Practice* (GMC) 59
- Goodman, S.N. 82, 139
- grands nombres, loi des 77
- graphiques de présentation des statistiques 122
- greffe de moelle osseuse 37-38
- grossesse et accouchement
  - antibiotiques et traitement de la bilirubine pour les nouveau-nés 75
  - antibiotiques durant le travail prématuré 57-58
  - Bendectin 15
  - caféine contre les problèmes respiratoires chez les bébés prématurés 57, 82, 95
  - analgésie péridurale 101

pré-éclampsie 98-99

groupes de défense (des patients) *voir* associations de patients

groupes de traitement, établissement de 67-68

« groupes témoins historiques » dans les tests 66-67

## H

Harrison, J. 34, 96

hasard, effet du 77-81

hémangiome (fraises) 53-54

Herceptine 8, 113

hexaméthonium 88

Hill, A.B. 82

Holland, W.W. 39

homéopathie 8

Hope, T. 91, 138

Horton, R. 89

huile d'onagre 30-31, 86

Huntingford, C.A. 29

## I

Iannucci, A. 106

illusions 63, 73

imatinib 53

incertitude 52-61

à propos des traitements 65

intervalles de confiance 78-79

encourager la franchise quant à l' 134

faire face à l' 57, 86, 92, 103, 106, 131

inévitabilité de l' 15

professionnalisme pour faire face à l' 57,

traitements incertains, usage clinique vs

Informations objectives, besoin d' 43, 48, 51

interférons 113, 115

intérêts 106-107

intervalles de confiance 78-79

insuline 22, 52, 66

**J**

James Lind Alliance 110

Japon

opération mutilante du sein 36

dépistage du neuroblastome 40-41

Jobling, R. 107

**K**

Kocher, T. 75

Kolata, G. 38

Kushner, R. 36, 111

**L**

Lantos, J. 94

Lerner, B.H. 34

leucémie

leucémie myéloïde chronique et imatinib 53

comparaison entre enfants américains et britanniques 71-72

Lind, J. 5, 12, 17-19, 62, 65, 110

loi de Franklin 15

loi de protection des données 92

lois et réglementation de la recherche médicale 91

lorcainide 85

lymphoedème 38, 58

**M**

magnétisme animal, essais de 73

maladie cardiovasculaire voir problèmes cardiaques

maladies à guérison spontanée 40-41, 62

- maladies mortelles, essayer « n'importe quoi » 120-121
- mammographie 42-43
- marques de naissance
  - taches de vin 52-53
  - fraises 53-54
- Manson, N.C. 95
- mastectomies 34
- mastectomies de Halsted 34
- mauvaises recherches, exemples de 100-101
- médecine fondée sur le marketing 115
- médecine universitaire 105-106
- médias, rôle dans la désinformation médicale 8
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) 31, 75
- mentaux, recherche sur les troubles ~ 100-101
- mesmérisme 72-73
- méta-analyse 81, 101, 126 voir également revues systématiques
- mise en aveugle / insu 72-73
- mise sur le marché de médicaments « par compassion » 112-113
- Morgan, S.G. 104
- Moher, D. 83
- morphine 66
- Morris, J.K. 41
- mort subite du nourrisson due à la position de sommeil 36-37
- mortinaissance, l'œstrogène synthétique ne prévient pas la 28
- motivations des chercheurs 9
- Moynihan, R. 138
- mucoviscidose 107
- mutilante, chirurgie ~ contre le cancer du sein 33-35
- mythe « plus on traite, plus c'est efficace » 32

**N**

NHS, choix du ~ 127

NICE (UK National Institute for Health and Clinical Excellence) 25-26

nimodipine 101-102

Nouvelle Zélande

fixation des prix des médicaments 104

Herceptine 24-25

**O**

œstrogène synthétique 28-29

O'Neill, O. 95

opération

opération de l'anévrisme 121

et tests à l'aveugle 72-74

endartériectomie carotidienne 98

opération mutilante du cancer du sein 33-36

déblocage chirurgical des vaisseaux sanguins 70

optimisme, effets bénéfiques de l' 63 voir également effet placebo

Organisation mondiale de la Santé et dépistage critère de test 48

Orientation 86

orthopédie, plâtrer ou ne pas plâtrer 55

Oxman, A.D. 105

**P**

Parmar, M.S. 33

paroxetine (Seroxat) 86

patients, associations de

conflits d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique 113

associations de patients dans les essais cliniques 110

associations de patients utilisées par les sociétés pharmaceutiques pour faire pression 115

patients

gèrent l'incertitude 56

- exigent une greffe de moelle osseuse 37-38
- l'implication des patients compromet les essais contrôlés 113-114
- pernicieuse, anémie 52
- « pester power » 24
- Petit-Zeman, S. 58
- Peto, R. 36
- pharmaceutique, industrie
  - et médecins 104
  - motivation de la recherche 103-106
  - suppression des résultats de recherche 84
- phénylcétonurie (PCU), dépistage 42
- Pirsig, R.M. 7
- pneumothorax (poumon collabé), traitement 66
- pré-éclampsie, rechercher concernant la 98-99
- prématurés
  - et taux d'oxygène dans le sang 81
  - caféine contre les problèmes respiratoires 57
  - recherches inutiles sur la détresse respiratoire 101
- prise de décision conjointe 118
- PRISMA, déclaration de 83
- probabilités, importance de la compréhension des 15-16
- problèmes cardiaques
  - découverte accidentelle du traitement contre les taches de naissance 53-54
  - aspirine 54
  - Avandia 22-23
  - substituts du sang 87
  - défibrillateurs 52
  - crises cardiaques et revues systématiques 123
  - anomalies du rythme cardiaque, traitement des 27
  - Herceptine 123
  - THS 29-30
  - valves cardiaques mécaniques 23
  - œstrogène synthétique 28
  - usage d'oxygène dans les cas de crises cardiaques 52
  - Vioxx 20-23
- procédure d'assignation alternée 68
- profit, motivation par le
  - exigence de transparence 135
  - moteur principal de la recherche 103
  - et la recherche pharmaceutique 103
  - le dépistage source de profits 49
  - vs choix des patients 109
- programme pour un meilleur avenir 130-136
- propranolol 54
- prostate, cancer de la
  - approche conjointe de la recherche sur les traitements 116

statistiques de réduction du risque relatif vs absolu 123  
dépistage 42-45

protocoles de recherche  
et revues systématiques des 84

psoriasis 107

psychiatriques, recherche sur les troubles 100-101

psychologie de la réaction au traitement 65-66

publication, biais de 85

publicité 105, 115

PubMed Health 127

pus, drainage du 52

## Q

## R

radicales, mastectomies 34

radiographie pulmonaire pour le dépistage 41-2

randomisés, essais

essais randomisés en cluster 69

non utilisés dans des documents comportant des publicités 105-016

assignation aléatoire (« randomisation ») 35

randomisation par téléphone/ordinateur 68

Rayleigh, Lord 83

recherche centrée sur les personnes *voir* patients Perkins, E. 88

recherches inutiles 101-102

recrutement des participants aux essais 80-81, 95, 116, 131

rédaction anonyme 104-105

réduction du risque absolu 123

réduction du risque relatif 123

refus de traitements efficaces 87-88

régimes amincissants 64

régime de thé *bai lin* 64

régression/rémission spontanées 40-41

remplacements de hanches 54-55

rétablissement sans traitement (évolution naturelle) 62-53

risque

probabilités, importance de la compréhension 15

réduction du risque relatif et absolu 123-124

Robinson, K.A. 82

rofecoxib (Vioxx) 21  
rosiglitazone (Avandia) 22  
Ross, N. 18  
rosuvastatine 74

## S

Sackett, D.L. 105  
Salzbourg, déclaration de 129  
  « saucissonnage » 86  
sauvetage de cellules souches 37  
scarlatine et belladone 68  
schizophrénie 100-101  
Schwartz, L.M. 47  
sclérose en plaques, médicaments contre 113-115  
scorbut, tests sur le 18-19, 68  
sécurité vs efficacité, huile d'onagre 30-31  
Seroxat 86  
SIDA *voir* VIH/SIDA  
sildénafil (Viagra) 64  
Silverman, W.A. 14, 20  
site web IQWiG 127  
*Smart Health Choices* 127  
solution d'albumine humaine 131-132  
spécialistes des sciences sociales, inclus  
  dans les équipes de recherche clinique 116  
Spiegelhalter, D. 80  
Spock, Dr. Benjamin 26-27, 76  
statistiques  
  intervalles de confiance 78  
  loi des grands nombres 77  
  compréhension des patients 111-112  
  
stéroïdes  
  et travail prématuré 101  
  contre les traumatismes crâniens 56, 82, 89, 131  
Stockler, M. 44  
subjectivité dans l'évaluation des résultats 73  
succédanés 103-104  
sulfate de magnésium contre la pré-éclampsie 98-99  
suppositions, les médecins et les 10, 15

suppression des résultats de recherche 85

surdiagnostic

    cancer du sein 43

    diabète 127

    généralement 137

    cancer du poumon 45

    neuroblastome 40

    cancer de la prostate 44

« surveillance active », préférable à « attente vigilance » 116

Susser, M. 15

systematiques, revues 82-90

système d'enveloppe pour l'assignation secrète 68

systemes d'information de santé 60

## T

## U

tabac 63

taches de vin, traitement au laser des 52-53

TDM hélicoïdale 46

TDM (tomodensitométrie) 50

téléphone/ordinateur, randomisation par 68

tests injustes, études de la schizophrénie comme exemples de 100-101

thalidomide 20-22, 66, 75

théories non démontrées, danger des 18

bébés, position de sommeil des 26-27

diéthylstilbestrol (DES) 28

huile d'onagre 30-31

traitements de l'arythmie cardiaque 27-28

THS (traitement hormonal substitutif) 29-30

solution d'albumine humaine 131-132

Thornton, H. 118

traitement de la bilirubine 75

transfusions sanguines 52, 102

tests d'ADN (dépistage) voir génétique

tests de saignée 65-66

tests en double aveugle 72-74

test par piqûre au talon 42

thrombolytiques 56

tomodensitométrie (TDM) 50

toxémie, recherche sur la 56, 98-99

tragédie de Johns Hopkins 88

traitement au laser des taches de vin 52-53

traitements inutiles, éviter les 127-128 voir également surdiagnostic

trastuzumab (Herceptin) 23-24 , 113-114

travail, analgésie péridurale durant le 101

universités et recherche clinique 105-106

## V

valve cardiaque Björk-Shiley 23

valves cardiaques mécaniques 23

Veronesi, U. 63

Viagra 64

VIH/SIDA le VIH chez l'enfant 99-100

implication des patients dans les études 111-112

Vioxx 20-22, 76

Vitamine B12 pour traiter l'anémie pernicieuse 52-54

volontaires sains, risques pour les 87-88

## W

Warlow, C. 49

Weatherall, D. 106

Welch, H.G. 128

Westgate, B. 111

Wikipedia 126

Wilson, P.M. 114

Woloshin, S. 42, 128

## X

## Y

Yellow Card Scheme 75

## Z

zidovudine 112

# Comment tester les traitements ?

**Comment savoir qu'un traitement particulier fonctionne réellement ? Les preuves sont-elles vraiment fiables ? Et comment garantir que la recherche sur les traitements médicaux réponde au mieux aux besoins des patients ?** Voilà quelques-unes des questions abordées d'une façon dynamique et instructive dans *Tester les Traitements*. Cet ouvrage, qui foisonne d'exemples frappants, sera une source d'inspiration à la fois pour les patients et les professionnels.

Cette deuxième édition de *Tester les Traitements* s'appuie sur le succès de la première édition et a fait l'objet d'une révision et d'une mise à jour importantes. L'explication qu'elle fournit du dépistage suscite la réflexion et permet de découvrir qu'un diagnostic précoce n'est pas toujours plus efficace. Cette édition contient un nouveau chapitre examinant la question de la réglementation excessive de la recherche, qui peut aller à l'encontre des meilleurs intérêts des patients. Un autre nouveau chapitre montre comment des preuves solides issues de la recherche peuvent façonner la pratique des soins de santé de sorte que des décisions quant au traitement des personnes puissent être prises conjointement par les cliniciens et les patients.

*Tester les Traitements* invite chacun à s'impliquer dans l'amélioration de la recherche actuelle et des traitements futurs, et présente des mesures pratiques que les patients et les médecins peuvent prendre ensemble.