

Placebo et effet placebo (deuxième partie) : aspects éthiques

Placebo and placebo effects (second part) : ethical aspects

P. Kinnaert

Chef de Service honoraire, Hôpital Erasme

RESUME

L'usage du placebo est l'objet de controverses. Il est généralement accepté lorsqu'il n'y a pas de traitement pour l'affection étudiée mais la polémique persiste lorsqu'une thérapie est déjà habituellement appliquée par les médecins. L'article cite et commente les textes publiés par les institutions nationales et internationales (Ordre des Médecins de Belgique, Association Médicale Mondiale, Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales) sur le sujet. Les arguments pour ou contre l'utilisation du placebo en recherche clinique sont présentés. Chaque protocole expérimental, avec ou sans placebo, doit respecter les grands principes de l'éthique médicale dont les exigences peuvent parfois être contradictoires. Dans ces conditions, les chercheurs doivent trouver un compromis acceptable moralement et scientifiquement et le soumettre aux comités d'éthique qui jugeront de la validité de leur raisonnement.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 39-44

ABSTRACT

The use of placebo is controversial. It is generally accepted when no treatment exists for the disease under study but a polemic persists when a therapy is already regularly applied by medical practitioners. The paper cites and comments on the publications of national and international institutions (Belgian Medical Board, World Medical Association, Council for International Organizations of Medical Sciences) on this topic. The pros and cons about the use of placebo in clinical research are presented. Each protocol, with or without placebo has to abide by the general principles of medical ethics whose requirements may sometimes be contradictory. In these circumstances, the investigators must find a compromise acceptable morally and scientifically and submit it to ethics committees which have to decide about the validity of their arguments.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 39-44

Key words : placebo, ethics, therapy, clinical trials

INTRODUCTION

L'usage du placebo est un sujet de controverse persistante en médecine humaine. Il soulève des questions éthiques différentes quand il est prescrit dans un but thérapeutique ou lorsqu'il est utilisé en recherche clinique. Les aspects cliniques et le mode d'action du placebo ont été décrits dans la première partie de cet article¹. Les problèmes suscités par le placebo chirurgical (simulacre d'une opération) ont été détaillés dans un article paru précédemment et ne seront plus discutés ici².

UTILISATION DU PLACEBO EN CLINIQUE HUMAINE

Le médecin a l'obligation de soulager son patient et si possible de le guérir. Lorsqu'un traitement efficace

existe, il ne peut prescrire une substance inerte. Le placebo n'est pas un moyen de diagnostic différentiel. Il ne permet pas de démasquer un simulateur ou de conclure que la personne qui consulte exagère ses plaintes car une réponse favorable n'est pas due à une anomalie psychologique et n'exclut pas une pathologie organique³. Il faut donc examiner soigneusement le patient avant d'envisager d'y recourir, ce qui n'est souvent pas nécessaire d'ailleurs. Thomas constate que, s'il est impossible d'établir un diagnostic précis pour un certain nombre de patients qui fréquentent une consultation de médecine générale, il n'est pas toujours indispensable de leur prescrire un traitement pour obtenir un résultat satisfaisant. Dans près de deux tiers des cas, il suffit de fournir une explication à leurs symptômes et de garantir une évolution favorable pour observer une amélioration de leur état⁴. L'assurance du

praticien et son pouvoir de persuasion sont des facteurs importants de l'effet placebo. Parfois l'exclusion d'un diagnostic inquiétant peut avoir des effets spectaculaires. La majorité des femmes qui se plaignent de douleurs mammaires ne réclament plus aucun traitement dès qu'elles sont persuadées qu'elles n'ont pas de cancer du sein.

Si, toutefois, le médecin juge qu'il vaut mieux, dans l'intérêt du patient (notamment pour calmer ses inquiétudes), ordonner un placebo, il se trouve confronté au problème du mensonge. Pour que la prescription ait une action bénéfique, il est indispensable que le malade soit convaincu de son efficacité. Il faut donc lui faire croire qu'il reçoit un produit actif. Beaucoup d'éthiciens considèrent que cette duperie est injustifiable puisqu'elle enfreint le principe d'autonomie selon lequel l'individu a le droit d'accepter ou de refuser un traitement. Pour exercer cette prérogative en connaissance de cause, il doit être correctement informé, par conséquent, on ne peut rien lui cacher. A l'opposé, certains cliniciens pensent qu'on peut légitimer l'usage du placebo en invoquant le principe de bienfaisance. L'intention du médecin est louable puisqu'il essaie d'aider le malade. C'est pourquoi, il est autorisé à utiliser un subterfuge dont il espère des conséquences favorables. Le principe de bienfaisance l'emporterait sur le principe d'autonomie. Lichtenberg et coll. ont récemment proposé de tourner la difficulté en informant le patient que le médicament proposé (en réalité le placebo) lui fera le plus grand bien mais qu'on ne connaît pas son mode d'action. Toutefois, ils considèrent qu'il faut répondre honnêtement aux personnes qui désirent connaître la nature du produit et en outre arrêter son administration si l'on ne constate aucune amélioration⁵. Cette attitude ne résout pas le dilemme ; en effet, la duperie subsiste, le malade ne se rendra pas compte qu'il reçoit un produit inactif s'il ne pose pas de question. Le praticien doit reconnaître que l'utilisation du placebo est une forme de paternalisme qui est défendable dans des situations particulières. Peck et Coleman affirment qu'on peut, dans certains cas de douleurs chroniques, profiter du phénomène de conditionnement en prescrivant d'abord des drogues analgésiques qu'on fait ensuite alterner avec un placebo. Une telle attitude permettrait de réduire les risques d'accoutumance et les effets indésirables³. Ce schéma thérapeutique ne peut être généralisé car bon nombre de patients sont réfractaires au placebo. Chaque cas doit être évalué séparément en veillant toujours au confort et à la qualité de vie du sujet.

LE PLACEBO DANS LES ESSAIS CLINIQUES

L'essai randomisé contrôlé à double insu est la meilleure méthode pour évaluer une innovation thérapeutique. Dans la plupart des cas, il comporte un groupe placebo qui permet, par comparaison avec les sujets subissant le traitement testé, de définir l'action réelle de celui-ci en évitant les biais résultant de :

- 1) l'effet placebo de toute prescription médicale,
- 2) la connaissance de la nature de celle-ci par le sujet et

l'expérimentateur (une situation qui peut influencer les sensations des premiers et les interprétations des seconds), 3) l'histoire naturelle de la maladie (il ne faut pas attribuer une amélioration spontanée à l'action de la nouvelle drogue). Cette méthodologie garantit la rigueur scientifique qui est indispensable pour assurer le caractère éthique de la recherche. Il serait en effet inadmissible de soumettre des êtres humains à des expériences dont les résultats seraient ininterprétables.

L'usage du placebo est généralement admis quand il n'y a pas de traitement efficace mais des voix s'élèvent de temps à autre dans le public contre cette pratique qui priverait des patients d'un nouveau médicament qui pourrait éventuellement être actif. Il serait immoral de leur refuser cette chance. Certains médecins sensibilisés à cet argument refusent d'enrôler des patients dans un essai clinique. Il faut cependant remarquer que ce genre d'étude est entrepris précisément parce qu'il est impossible de démontrer autrement l'efficacité du traitement expérimental qui peut aussi avoir des effets indésirables. Les patients du groupe placebo ne sont donc pas nécessairement désavantagés puisqu'ils évitent les effets toxiques d'une drogue inutile quand le médicament testé ne fournit pas les résultats espérés.

Plusieurs textes tendant à réglementer l'usage du placebo en recherche clinique ont été publiés par des institutions nationales et internationales. L'article 92 §1 du Code de déontologie médicale est très restrictif. Il stipule : " *L'essai de nouveaux traitements et notamment la méthode du " double insu " ne peuvent délibérément priver le malade d'une thérapeutique reconnue valable ...* " ⁶. En d'autres termes, le placebo est interdit s'il existe un traitement standard. Remarquons cependant que l'expression " reconnue valable " n'est pas synonyme d'efficace. Il y a de nombreux exemples dans l'histoire récente de la médecine, de traitements jugés " valables " et largement appliqués à une certaine époque, dont l'inutilité et parfois la toxicité ont été démontrées ultérieurement (sels d'or dans la tuberculose, surrénalectomie bilatérale dans la maladie de Buerger, radiothérapie dans l'acné, etc.).

L'article 29 de la dernière version de la Déclaration d'Helsinki adoptée par l'Association Médicale Mondiale (A.M.M) mentionne que " *les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo, ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée* " ⁷. Ce texte a provoqué un tollé de la part des représentants de l'industrie pharmaceutique. La comparaison d'une nouvelle molécule avec un produit actif nécessite un plus grand nombre de sujets pour atteindre la signification statistique car les différences observées sont moins nettes que lorsque le groupe témoin reçoit une

substance inerte. Ceci entraîne un allongement de la durée de l'étude et des coûts plus élevés. De plus les firmes ne tiennent pas toujours à confronter leurs spécialités à celles de leurs concurrents. D'autre part, des chercheurs, essentiellement basés aux Etats-Unis, se sont également élevés contre les exigences de cet article car il leur était impossible de satisfaire à la fois les demandes des comités d'éthique et les critères de la *Food and Drug Administration* qui, sauf dans des situations graves (exemple : traitement d'infections par antibiotiques), ne délivre pas d'autorisation si l'essai évaluant le nouveau médicament ne comporte pas de groupe placebo. Ces remous au sein de l'A.M.M. ont amené son Conseil à publier en 2001 une note de clarification approuvée l'année suivante par l'Assemblée Générale à Washington. " *L'A.M.M. réaffirme par la présente note que les essais avec témoins sous placebo ne doivent être utilisés qu'avec les plus grandes précautions et, d'une façon générale, lorsqu'il n'existe pas de traitement éprouvé. Toutefois, même s'il existe un traitement éprouvé, les essais sous placebo peuvent être éthiquement acceptables dans les conditions suivantes :*

- *lorsque pour des raisons méthodologiques impérieuses et scientifiquement solides, il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique ;*
- *lorsqu'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique est mise à l'essai pour une affection bénigne et que la participation à l'essai n'expose pas à des risques supplémentaires de dommages sérieux ou irréversibles.*

Toutefois, les dispositions énoncées dans la Déclaration d'Helsinki doivent être respectées, en particulier, la nécessité d'un examen éthique et scientifique approprié ".

Plusieurs commentateurs prétendent que cette note explicative vide l'article 29 de sa substance parce qu'elle autorise l'utilisation du placebo dans des conditions peu précises qui permettent les interprétations les plus larges⁸.

En 2002, paraissaient les directives du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS) concernant la recherche biomédicale sur des êtres humains⁹. La 11^{ème} directive reprend sous une formulation différente les instructions édictées par les autres instances en mettant cependant l'accent sur l'efficacité. Elle précise : " *en règle générale, les sujets du groupe contrôle d'une recherche évaluant une intervention diagnostique, thérapeutique ou préventive devraient être soumis à une intervention dont l'efficacité est avérée. Dans certaines circonstances, il peut être éthiquement acceptable d'utiliser un autre moyen de comparaison tel qu'un placebo ou " aucun traitement "*.

On peut faire usage du placebo

- *quand il n'y a pas d'intervention efficace ;*
- *quand s'abstenir d'une intervention, dont l'efficacité est établie, expose les sujets tout au plus à un*

inconfort temporaire ou retarde le soulagement des symptômes ;

- *quand la comparaison avec une intervention efficace ne fournit pas de résultat scientifiquement fiable et que l'utilisation d'un placebo n'ajoute pas de risque sérieux de dommage irréversible pour les sujets "*.

Le commentaire accompagnant ce texte fournit des exemples de situations où l'usage du placebo est autorisé. Ce sont des affections bénignes telles que le rhume ou la chute des cheveux dont le traitement habituel n'apporte pas un grand bénéfice. La création d'un groupe placebo est également acceptable dans les essais cliniques qui étudient des états pathologiques différant peu de la normale comme l'hypertension modérée ou une discrète élévation du taux de cholestérol sanguin. Toutefois l'administration d'une substance inerte devrait être de courte durée et le protocole doit prévoir un traitement de secours en cas de complication ou de symptôme insupportable (*rescue therapy*). Il est évidemment interdit de priver de traitement efficace un patient atteint de SIDA, de cancer ou de toute autre affection grave.

Depuis une dizaine d'années, Rothman et Michels font campagne, contre l'usage du placebo dans les essais cliniques quand il existe une thérapeutique admise par la communauté médicale^{10,11}. Ils pensent que personne (ni le médecin, ni le comité d'éthique) ne peut s'arroger le droit de décider du degré d'inconfort acceptable pour un patient même si celui-ci est consentant. Les malades ne comprennent pas tous les enjeux de la recherche et espèrent recevoir le nouveau médicament. On ne peut les laisser sans traitement, il faut les soigner et les soulager ; enfreindre cette règle hippocratique est condamnable. L'obligation d'éviter toute action pouvant provoquer un dommage irréversible va de soi mais il faudrait être plus strict et, selon Rothman, supprimer l'adjectif irréversible. Il déclarait, en effet, dans un colloque qu'avec la formulation actuelle, " *vous pourriez torturer quelqu'un pendant 10 minutes et il pourrait recouvrer son intégrité physique, mais cela ne signifie pas que l'idée est géniale* " ¹². Une telle attitude semble vraiment trop radicale. On ne peut bannir l'usage du placebo uniquement pour éviter des dérives possibles. Il faut faire preuve de bon sens et tenir compte de la gravité de la maladie et de la qualité du traitement standard¹¹.

Lorsque celui-ci est grevé d'effets secondaires désagréables et/ou est peu efficace, ne pas donner au patient l'occasion de participer à un essai clinique avec placebo parce qu'il serait incapable de comprendre le protocole de recherche, c'est faire preuve d'un paternalisme difficilement défendable au 21^{ème} siècle. En réalité sous prétexte de les protéger, on empêche les malades de faire une action altruiste en prenant part à une étude dont les résultats profiteront à d'autres personnes dans le futur¹³. De plus, le traitement par placebo a une durée limitée et à la fin de l'expérimentation, l'article 30 de la Déclaration d'Helsinki prévoit que : " *tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier*

à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité". En Belgique, les protocoles comportent habituellement une clause spécifiant que tous les patients recevront gratuitement la nouvelle drogue jusqu'à sa mise sur le marché si elle s'avère plus efficace que le traitement témoin.

Les articles 29 et 30 de la Déclaration d'Helsinki ont fait l'objet de vives discussions au sein de l'A.M.M. entre les représentants des pays pauvres d'Afrique et certains délégués des pays riches où se trouvent les grandes firmes pharmaceutiques⁸. Ces derniers affirment qu'il faut tenir compte des conditions sanitaires locales. Selon eux, un placebo peut être utilisé dans une investigation clinique, même s'il existe une thérapie efficace, lorsque la population étudiée n'a pas normalement accès à celle-ci pour des raisons économiques ou logistiques. Les malades du groupe témoin ne subiraient aucun dommage particulier puisqu'ils bénéficieraient des soins habituellement dispensés dans cette région du monde. Dans les commentaires accompagnant sa onzième directive mentionnée plus haut, le CIOMS admet que, dans de telles conditions, on peut exceptionnellement utiliser comme contrôle un groupe recevant un placebo ou un remède local pour autant que la recherche réponde à un besoin sanitaire de la population et que son but est de fournir une alternative efficace moins onéreuse que le traitement prescrit dans nos pays. Le CIOMS reconnaît cependant que certains estiment " *qu'une raison économique ... ne peut pas justifier un essai contrôlé avec placebo dans un pays aux ressources limitées alors qu'il ne serait pas éthique de réaliser une étude avec le même protocole dans une population qui a généralement accès à un traitement efficace*". Ils s'opposent donc à une telle attitude jugeant qu'elle conduit à " *l'exploitation des populations pauvres défavorisées*"⁹. D'autre part, à quelques exceptions près, les firmes pharmaceutiques rechignent à fournir gratuitement un nouveau médicament aux participants d'un essai clinique après sa conclusion dans un pays où les autorités sont incapables de financer un traitement chronique (par exemple pour les patients sidéens). Après de nombreuses discussions, l'Assemblée Générale de l'A.M.M. a adopté en 2004, une note de clarification de l'article 30 stipulant que le projet de recherche doit préciser les modalités d'accès au traitement qui s'avérerait le plus avantageux à la fin de l'essai ou, à défaut, à une autre thérapie appropriée. Le comité d'éthique tiendrait compte de cet élément dans l'évaluation globale du protocole⁷.

Bradford Hill, un des pères des essais cliniques modernes, déclarait en 1963 au *Royal College of Medicine* de Londres que l'utilisation d'une substance inerte dans le groupe contrôle n'est pas justifiée si une autre thérapeutique est déjà acceptée par le corps médical. Dans ces conditions, " *la question ne se pose même pas, parce que le médecin souhaitera savoir si le nouveau traitement est plus ou moins efficace que l'ancien et nullement s'il est meilleur que rien*"¹⁴. Rothman et Michels font état de cet argument pour

condamner tout usage du placebo. Ils refusent de prendre en compte les difficultés méthodologiques d'une comparaison entre deux substances actives parce que " *dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet*"⁷. Il faut cependant répéter avec insistance que la discussion ne porte pas sur des expérimentations concernant des affections qui mettent la vie en danger ou peuvent provoquer des handicaps permanents. Personne ne songe dans nos pays à priver d'antibiotiques une personne atteinte de pneumonie ou d'anticoagulants quelqu'un souffrant de thrombose veineuse profonde.

Pourquoi faut-il dans certains cas recourir au placebo pour juger de l'utilité d'une nouvelle molécule quand il y a déjà un traitement que l'on estime valable ? Ne pourrait-on pas se contenter chaque fois d'une comparaison avec ce produit actif ? On choisirait ensuite la drogue la plus performante et en cas de résultats semblables, on disposerait d'un deuxième moyen thérapeutique si le médicament standard cesse d'agir ou entraîne des effets secondaires intolérables. Certes cette méthode permet de conclure à la supériorité d'une des substances testées quand on observe une nette différence statistiquement significative mais l'interprétation des données expérimentales est souvent plus compliquée lorsque l'expérience fournit des résultats qui diffèrent peu. Il est alors malaisé voire impossible de décider si les deux médicaments sont équivalents ou si l'un des deux est supérieur à l'autre¹⁵. Plusieurs facteurs sont responsables de cette difficulté :

1. la maladie a une évolution fluctuante avec des améliorations spontanées ;
2. le médicament standard est faiblement et irrégulièrement efficace ;
3. l'effet placebo est important dans la maladie étudiée ;
4. la fréquence des symptômes utilisés comme critères d'évaluation varie fortement selon la population étudiée.

Lorsqu'une ou plusieurs de ces conditions existent, la constatation de résultats équivalents pour le médicament standard et la molécule expérimentale ne signifie pas nécessairement que celle-ci est utile si l'essai clinique ne comporte pas un groupe placebo mettant en évidence par comparaison un effet bénéfique du médicament standard. Sans ce contrôle interne dans le protocole de recherche, il est impossible de décider si les deux produits sont efficaces ou inefficaces¹⁶. Deux exemples concrets illustrent cet argument. Les études sur les antidépresseurs comportant un groupe qui reçoit un produit inactif (protocole exigé par la FDA) ont été abondamment critiquées ces dernières années. Elles ne seraient pas éthiques parce qu'elles ne tiennent pas compte de la qualité de vie des patients témoins et leur feraient courir un risque accru de suicide. Il faudrait plutôt augmenter suffisamment le nombre de sujets dans des études comparant un produit expérimental à un médicament normalement prescrit pour obtenir des résultats

statistiquement significatifs mais l'industrie pharmaceutique s'opposerait à ce type d'investigation étant donné son coût et sa durée. Toutefois, pour être éthique, l'expérimentation doit être scientifique c'est-à-dire programmée pour fournir des conclusions correctes. Or les publications concernant les antidépresseurs mentionnent entre 30 et 50 % de réponses favorables au placebo et des résultats légèrement supérieurs ou parfois équivalents pour les médicaments utilisés couramment. Une même drogue peut fournir des résultats variables dans diverses études^{17,18}. *A priori*, on ne connaît ni l'importance de l'effet placebo, ni la fréquence des améliorations spontanées, ni le pourcentage de succès pour l'antidépresseur de référence dans la population recrutée avant de commencer un nouvel essai thérapeutique. Il est par conséquent indispensable de disposer d'un groupe sans traitement pharmacologique pour apprécier l'efficacité aussi bien du médicament de référence que du nouveau produit lorsque les résultats sont voisins, ce qui est habituellement le cas. Par ailleurs, une méta-analyse des publications concernant 8 antidépresseurs différents et portant sur plusieurs milliers de malades révèle que le taux de suicide est de 0,02 % pour le groupe placebo, 0,10 % pour les malades qui reçoivent une nouvelle molécule et 0,13 % pour ceux traités par un médicament standard¹⁸. Il n'y a donc pas d'augmentation du nombre de suicides avec le placebo quand le protocole de recherche est rigoureux. On peut assurer la sécurité des patients par une sélection correcte, une surveillance stricte et la possibilité de les sortir de l'essai pour leur appliquer tout autre traitement jugé utile si la situation se détériore¹⁹.

Les essais cliniques avec placebo, testant l'efficacité de l'ondansétron dans la prévention des nausées et des vomissements postopératoires sont un autre sujet de controverse qui divise le monde de l'éthique médicale^{10,20}. Les uns clament qu'il est immoral de ne rien faire pour éviter cette incommodité chez les patients témoins. Les autres rétorquent qu'en cas de symptomatologie insupportable ou de complication, un protocole de recherche correct envisage toujours la levée du secret du traitement subi par le sujet dans les études réalisées en aveugle et prévoit une thérapie de secours. En outre, il est impossible d'interpréter valablement les résultats d'une investigation qui se bornerait à comparer l'ondansétron à un antiémétique habituel pour deux raisons. La première est l'inconstance des effets des antiémétiques classiques. Il n'existe pas de produit miracle dont on peut prédire avec certitude l'action sur les nausées et les vomissements après intervention chirurgicale (une situation semblable à celle décrite plus haut pour les antidépresseurs). La deuxième raison est l'extraordinaire variation chez les patients non traités de la fréquence de ces manifestations qui oscille entre 1 % et 80 % lorsque les études sont clôturées 6 heures après l'opération et entre 10 % et 96 % lorsque l'observation est poursuivie pendant 2 jours. Comme on ne peut démontrer un effet antiémétique sur des patients qui ne vomissent pas, la constatation d'un taux bas de vomissements avec l'ondansétron et

l'antiémétique de référence signifie que ces produits ont une action bénéfique seulement si l'on dispose d'un groupe placebo avec un taux significativement plus élevé de cette complication. Le placebo permet de s'assurer de la sensibilité de l'étude. Tramèr cite ainsi une publication où l'ondansétron produisait des résultats nettement supérieurs à ceux d'une drogue active mais paradoxalement équivalents à ceux du placebo. Sans ce contrôle interne, on pourrait penser que l'ondansétron avait dans cette étude une action préventive plus puissante que le médicament de référence alors que le nombre insuffisant de malades est la seule explication logique de ces données dont on ne peut, par conséquent, tirer aucune conclusion²⁰.

En réalité, un essai clinique randomisé est toujours précédé par des études de phases I et II qui donnent une idée approximative de l'efficacité du nouveau produit. Par ailleurs, la littérature renseigne sur les taux de réponse favorable au traitement qui servira de comparaison. Si ceux-ci sont élevés et constamment supérieurs à ceux d'une substance inerte, Simon considère que le placebo n'est pas indispensable pour évaluer la nouvelle drogue puisqu'on attend de celle-ci qu'elle soit meilleure ou au moins équivalente à l'ancien médicament. On pourrait également se passer du placebo lorsque les études préliminaires avec la nouvelle drogue fournissent des résultats constamment spectaculaires et que le traitement standard est peu ou irrégulièrement efficace. Enfin, un groupe placebo serait nécessaire lorsque l'effet des deux produits est modéré ou irrégulier²¹. Ces règles simples publiées en 2000 suscitent deux remarques qu'il faut garder à l'esprit quand on établit un protocole de recherche. L'estimation de l'importance de l'activité de la molécule de référence est basée sur des études historiques réalisées sur des populations différentes de celle qui sera utilisée dans le nouvel essai et ces résultats de la littérature ne sont pas toujours extrapolables. De plus, cette appréciation n'est pas à l'abri du biais de publication. Les revues médicales acceptent plutôt les études qui démontrent un effet favorable que celles qui fournissent des résultats négatifs. On risque de surestimer le bénéfice obtenu avec le traitement standard.

L'utilisation du placebo est en fait une absence de traitement médical, ce que les opposants jugent inacceptable. Pour tourner cette difficulté, certains proposent de maintenir tous les patients sous thérapie standard et d'ajouter une substance inerte dans l'un des bras de l'étude et dans l'autre la drogue testée (*add-on design*)¹⁷. Toutefois, ce genre de protocole n'est pas toujours applicable étant donné les interactions possibles entre les produits actifs. En outre, il démontre seulement l'effet d'une association médicamenteuse et ne permet pas de tirer de conclusion valable concernant l'action réelle de la nouvelle molécule.

En résumé, toute expérimentation humaine, avec ou sans placebo doit obéir à plusieurs critères - autonomie du patient, bienfaisance, non-malfaisance,

rigueur scientifique - dont les exigences peuvent être contradictoires. Selon l'importance respective qu'on leur accorde, les conclusions sur le caractère éthique d'un protocole peuvent différer. Il est impossible d'établir des règles strictes, applicables à tous les cas de figure. Les expérimentateurs doivent parfois rechercher des compromis défendables moralement et scientifiquement. Le rôle des comités d'éthique est de juger si leurs arguments sont acceptables.

Remerciements

L'auteur remercie Mme F. Mohamed pour la dactylographie de l'article.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kinnaert P : Placebo et effet placebo (première partie). Définition, aspects cliniques, mécanismes. Rev Med Brux 2006 ; 27 : 499-504
2. Kinnaert P : La chirurgie factuelle : aspects éthiques et méthodologiques. Rev Med Brux 2006 ; 27 : 451-8
3. Peck C, Coleman G : Implications of placebo theory for clinical research and practice in pain management. Theor Med 1991 ; 12 : 247-70
4. Thomas KK : General practice consultation : is there any point in being positive ? BMJ 1987 ; 294 : 1200-2
5. Lichtenberg P, Heresco-Levy U, Nitzan U : The ethics of the placebo in clinical practice. J Med Ethics 2004 ; 50 : 551-4
6. Code de déontologie médicale élaboré par le Conseil National de l'Ordre des Médecins. Bruxelles, 1995
7. World Medical Association : Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. http://www.wma.net/e/policy/17_c_e.html
8. De Roy G : Helsinki et la Déclaration d'Helsinki. Bull Cons Nat Ordre des Médecins 2003 ; 102 : 9-11
9. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) : International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. http://www.cioms.ch/guidelines_nov_2002blurb.html
10. Rothman KJ, Michels KB : The continuing unethical use of placebo controls. N Engl J Med 1994 ; 331 : 394-8
11. Rothman KJ, Michels KB, Baum M : For and against. Declaration of Helsinki should be strengthened. BMJ 2000 ; 321 : 442-5
12. Reynolds T : The ethics of placebo-controlled trials. Ann Int Med 2000 ; 133 : 491-2
13. C.M.A.J. Editorial : the better than nothing idea : debating the use of placebo controls. C.M.A.J. 2002 ; 166 : 573
14. Bradford Hill A : Medical ethics and controlled trials. BMJ 1963 ; 1 : 1043-9
15. Götzsche PC : Lessons from and cautions about non inferiority and equivalence randomized trials. JAMA 2006 ; 295 : 1172-4
16. Temple R, Ellenberg SS : Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1 : ethical and scientific issues. Ann Int Med 2000 ; 133 : 455-63
17. De Deyn PP, D'Hooge R : Placebos in clinical practice and research. J Med Ethics 1996 ; 22 : 140-6
18. Enserink M : Are placebo controlled drug trials ethical. Science 2000 ; 288 : 416
19. Ellenberg SS, Temple R : Placebo-controlled trials and active controlled trials in the evaluation of new treatments. Ann Int Med 2000 ; 133 : 464-70
20. Tramèr MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ : When placebo controlled trials are essential and equivalence trial are inadequate. BMJ 1998 ; 317 : 875-80
21. Simon R : Are placebo clinical trials ethical or needed when alternative treatment exists ? Ann Int Med 2000 ; 133 : 474-5

Correspondance et tirés à part :

P. KINNAERT
Route du Rôteu 14
4960 Mont-Malmedy

Travail reçu le 14 juillet 2006 ; accepté dans sa version définitive le 19 octobre 2006.