

l'expérimentation comparative en tant que règle générale et absolue : «Il serait aisé de prouver que pratiquement toutes les erreurs expérimentales proviennent du manque d'attention prêté au jugement comparatif des faits, ou de la comparaison de cas qui n'étaient en rien comparables.»

Quelques années auparavant, en 1834, un autre médecin français, Pierre-Charles Louis, l'un des fondateurs de l'épidémiologie, avait proposé une «méthode numérique», pour évaluer les traitements médicaux, en insistant sur le caractère comparatif de la recherche clinique : «Afin de nous assu-

rer de la supériorité d'un traitement sur d'autres, quelle que soit la maladie et en tenant compte des circonstances différentes d'âge, de sexe et de constitution, il ne fait aucun doute que nous devons nous demander si, dans ces circonstances, le nombre d'individus qui sont guéris par un procédé



1. «LES GENS VEULENT ÊTRE TROMPÉS», lit-on en latin et en néerlandais sur cette inscription. Sur cette gravure du début du XVII^e siècle, un colporteur propose des préparations médicinales. La

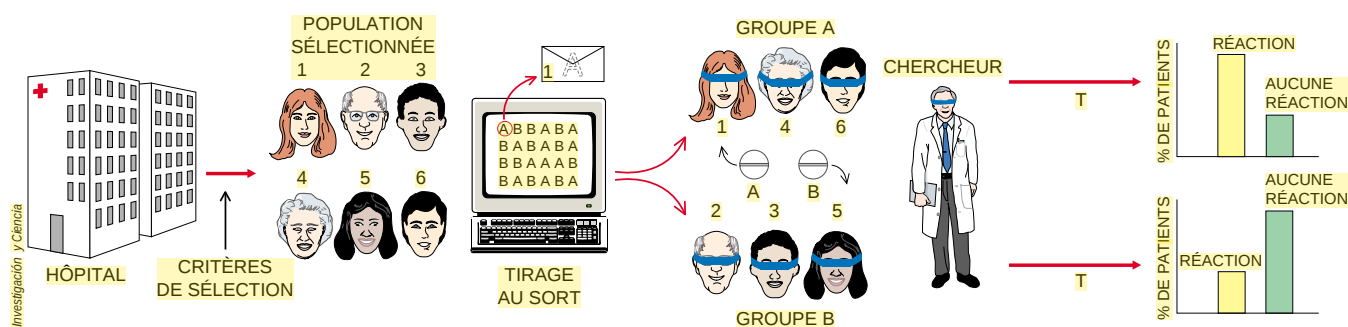
majorité de ces remèdes étaient dépourvus d'action thérapeutique spécifique, mais l'effet placebo, entre autres, les faisait passer pour des remèdes efficaces.

est supérieur au nombre de guérisons obtenues par l'emploi d'un autre. Une fois encore, il est nécessaire d'effectuer un calcul. C'est en grande partie en raison de l'utilisation rare ou inexistante qui a été faite jusqu'à présent de cette méthode que la science de la thérapeutique continue à être aussi incertaine.»

Le courant expérimental de Bernard et le courant statistique de Louis

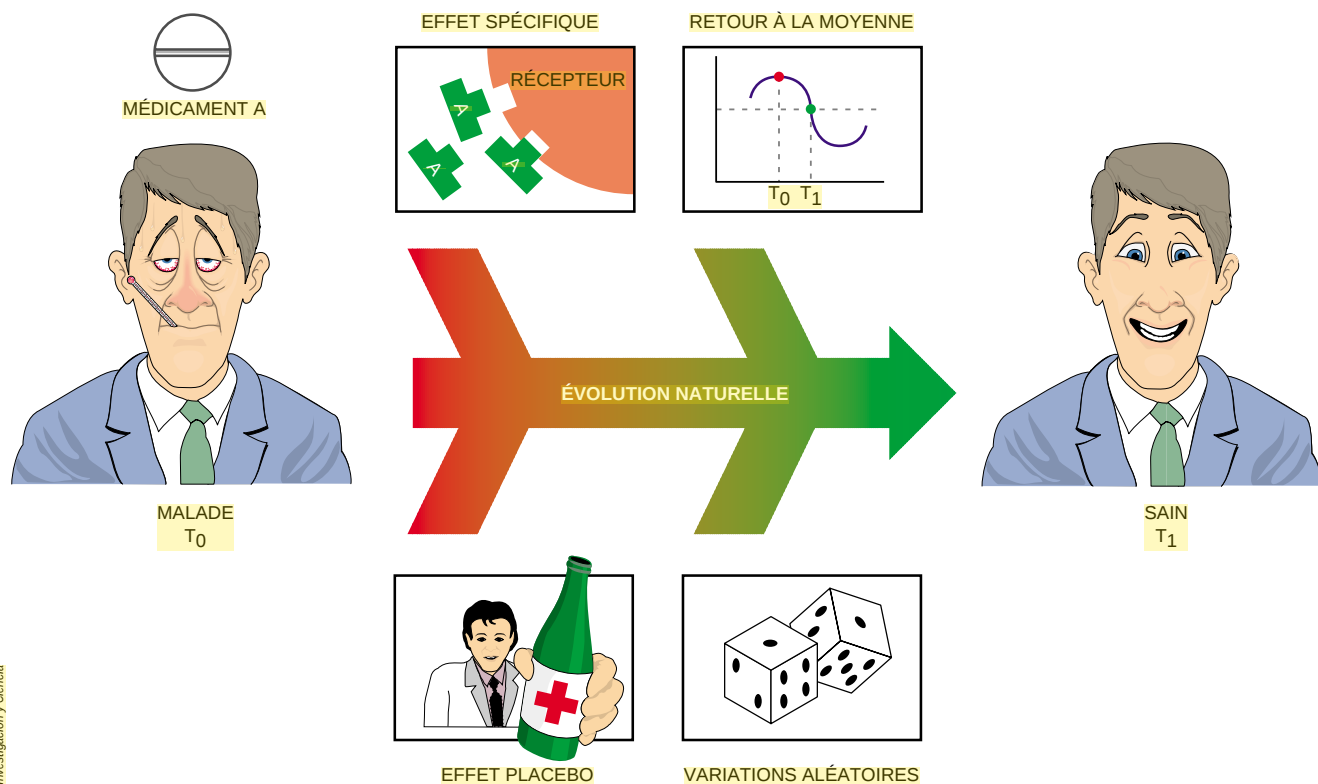
ont évolué indépendamment et, dans un certain sens, de manière opposée, car Bernard désavouait l'utilisation des statistiques dans l'obtention d'une connaissance scientifique. Néanmoins, ces deux courants de pensée convergent, au début du XX^e siècle, quand naît l'essai clinique contrôlé, universellement adopté depuis. Afin de comparer des sujets de contrôle à des sujets traités, les médecins cherchent des sub-

stances ou des interventions inertes pour la maladie étudiée. La première étude d'un placebo comme moyen de contrôle est celle de F. Ferguson, A. Davey et W. Topley, en 1927 : ils comparent un vaccin contre le rhume commun avec un sérum salin, en utilisant en outre le procédé du double aveugle (ni les malades ni les médecins qui vaccinent ne sont informés du type de produit utilisé).



2. LORS D'UN ESSAI CLINIQUE, les sujets, volontaires et informés, sélectionnés d'après des critères énoncés dans le protocole, sont placés par tirage au sort dans deux groupes qui reçoivent respectivement un traitement A ou traitement B. Les médecins qui traitent les participants ne connaissent pas le traitement qu'ils administrent. Ils reçoivent des enveloppes scellées et numérotées, à l'intérieur desquelles se trouve le code du médica-

ment à administrer. Les traitements A et B sont impossibles à distinguer par leur forme, couleur, saveur, odeur ou consistance (caractéristiques organoleptiques identiques), afin que ni les personnes traitées ni les médecins ne sachent quel médicament est administré (essai en double aveugle). Après un temps de traitement initialement défini par le protocole, on évalue l'effet du traitement et on compare les résultats entre les deux groupes.



3. L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS, due à leur effet pharmacologique spécifique, est compliquée par plusieurs phénomènes. L'effet placebo, qui résulte d'effets psychologiques, s'explique par le caractère symbolique associé à la guérison que possèdent tant le médicament que le médecin lui-même. Les patients atteints de maladies dont l'évolution est fluctuante rendent

visite au médecin plus fréquemment au cours de périodes d'intensité maximale de la maladie, à partir desquelles l'évolution naturelle est l'amélioration, même sans traitement (retour à la moyenne). L'emploi d'un placebo, en recherche clinique, permet d'identifier l'effet pharmacologique spécifique des autres facteurs qui interviennent.

Depuis, l'utilisation de placebos s'est imposée dans les essais cliniques. La méthodologie se perfectionne à la fin des années 1940, quand le statisticien anglais Austin Bradford Hill met en œuvre le tirage au sort des malades pour la constitution du groupe témoin et du groupe recevant le traitement ; il systématise également l'administration en double aveugle des traitements à comparer. Les années 1940 marquent également le début de l'étude scientifique de l'effet placebo, des facteurs qui le conditionnent, de ses bases psychophysiologiques et de sa pharmacologie.

Aujourd'hui, on teste l'efficacité d'un médicament en formant deux groupes de malades : un groupe de contrôle et un groupe expérimental. Les personnes qui participent aux études sont sélectionnées selon des critères qui dépendent de leur état de santé, de leur sexe, de leur âge, etc. Lorsqu'elles acceptent de participer à l'étude, elles sont placées au hasard dans l'un des deux groupes. Au terme d'une période de traitement spécifiée par le protocole, l'effet du médicament est évalué sur la base de paramètres cliniques ou analytiques. L'utilisation du placebo facilite l'étude en aveugle. Naturellement, l'aspect, l'odeur et le goût des substances à comparer doivent être identiques.

Supposons que l'on souhaite connaître l'efficacité d'un médicament contre l'ulcère duodénal. Le critère de guérison utilisé est la disparition de l'ulcère duodénal, constatée par endoscopie digestive, quatre semaines après le début du traitement. On compare la proportion de personnes guéries dans le groupe expérimental à la proportion des personnes guéries dans le groupe de contrôle. Une étude statistique indique la probabilité que la différence d'effet, quand on en observe une, soit un effet du hasard. Quand la probabilité que la différence observée soit due au hasard est inférieure à 0,05, le résultat est déclaré statistiquement significatif. La signification statistique dépend de la taille de l'échantillon : plus les groupes comparés sont petits, plus la différence entre les groupes doit être importante. En outre, les médecins qui participent à de telles études doivent synthétiser ces résultats statistiques et les déterminations cliniques des effets pour décider de l'intérêt du traitement testé.



4. CLAUDE BERNARD fut un pionnier de l'expérimentation comparative, qu'il décrit en 1865 dans son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Il est représenté ici, avec ses élèves, par le peintre Léon Lhermite.

En administrant un placebo au groupe de contrôle, on obtiendrait une évaluation statistique de l'intervention expérimentale avec un nombre de patients inférieur à celui qui serait nécessaire si l'on administrait au groupe de contrôle un traitement plus efficace que le placebo. Plus loin, nous verrons cependant que l'administration d'un traitement moins efficace qu'un traitement connu n'est pas éthique.

Placebo, une utilisation variée

Quand on compare en aveugle deux médicaments dont la posologie ou la voie d'administration diffèrent, le placebo rend l'intervention expérimentale impossible à distinguer de l'intervention de contrôle ; c'est la double simulation, ou double feinte. Ainsi, lors de la comparaison d'un traitement A administré une fois par jour (le matin) avec un traitement B administré deux fois par jour (matin et soir), on «camoufle» la différence en donnant le soir, aux patients traités avec A, un placebo de caractéristiques identiques au traitement actif.

Le placebo est également utilisé dans des essais croisés en double aveugle, où chaque patient reçoit le traitement à évaluer et le placebo. Dans ce cas, chaque sujet sert d'«auto-contrôle». On détermine par tirage au

sort l'ordre dans lequel les deux substances sont administrées à chaque personne testée. Cette technique limite la variabilité des réactions et le nombre d'échantillons nécessaires, mais elle a des inconvénients, parmi lesquels l'«effet séquence», qui se produit lorsque l'effet du premier traitement persiste lors de l'administration du second. Pour réduire cette influence et retrouver les conditions qui prévalaient avant l'administration du second traitement, on respecte une période de purge de l'organisme, au cours de laquelle est employé un placebo indiscernable des médicaments de l'essai. Cette période doit être suffisamment longue pour que le médicament de la première période soit quasi éliminé de l'organisme.

Le placebo est également employé dans certains essais, avant la constitution des groupes, pour stabiliser l'état de santé des participants à l'étude, pour purger les traitements précédents ou pour identifier des patients qui réagissent positivement au placebo. Parfois aussi, les traitements qui sont comparés au placebo sont remplacés par ce dernier à la fin de l'essai, pour mettre en évidence de possibles effets de retrait ou de sevrage.

Peut-on exposer des êtres humains à des risques considérables, voire à la mort, à seule fin de faire progresser la médecine ? Au cours de l'histoire, ce problème éthique a été diversement