

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

résolu. Au 1^{er} siècle de notre ère, le chroniqueur romain Celse raconte qu'à Alexandrie les condamnés à mort servaient de sujets d'expérience. À l'aube de la médecine expérimentale, Bernard affirme que les interventions sur l'organisme d'un être humain ne sont justifiées que si elles lui procurent un bénéfice. Bernard justifie la recherche menée sur les animaux et sur les cadavres, mais pas celles réalisées sur les humains. Après lui, le médecin britannique William Osler et d'autres ont soutenu que l'expérimentation sur les humains n'est moralement acceptable que si ces derniers l'acceptent volontairement, une fois informés des risques possibles.

Principes et morale

L'éthique moderne des essais cliniques se développe à partir des années 1970. Un des principes retenus est le principe de réciprocité, ou règle d'or : ne fais pas à autrui ce que tu ne voudrais pas qu'il te fit. Le second principe, le principe d'universalité, est inspiré d'Emmanuel Kant : « Agis de manière à pouvoir ériger la maxime de ton action en maxime universelle. » Ces principes mènent à la formulation d'une proposition générale : les humains doivent être respectés et ne peuvent être utilisés comme de simples moyens destinés à satisfaire des objectifs particuliers. L'être humain doit toujours être considéré comme une fin en soi.

Ni le principe de réciprocité ni celui d'universalité, pas plus que la proposition universelle du respect humain qui en découle, ne présentent de contenu déontologique : ces principes n'indiquent pas comment le médecin doit se comporter en pratique. À la différence des principes, les normes d'action présentent un contenu matériel ou déontologique précis, tel ne pas tuer, ne pas mentir, etc. Entre les principes généraux et les normes concrètes, on trouve les maximes. Elles ne constituent pas des normes, mais une ébauche de ce que doivent être les normes ou les conditions qu'elles doivent respecter. Aujourd'hui, les commissions d'éthique ont précisé quatre ébauches de normes, et toute norme qui ambitionne d'être morale devra respecter ces quatre principes : autonomie (respect des préférences des personnes), bienfaisance (respect des

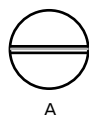


Desiderius Künsthändler

5. EMMANUEL KANT (1724-1804) soutenait que les êtres humains sont des fins et non des moyens, qu'ils ont une dignité et non un prix. Kant, représenté ici dans un portrait à l'huile, a également énoncé le principe d'universalité : agis de manière à pouvoir ériger en maxime universelle la maxime de ton action.

ESSAI 1

GRUPE A

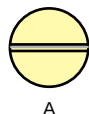


+

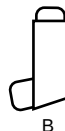


Investigación y Ciencia

GRUPE B

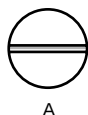


+

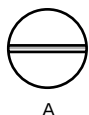


ESSAI 2

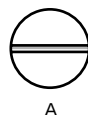
GRUPE A



A

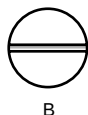


A

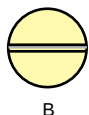


A

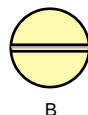
GRUPE B



B



B



B



PLACEBO



MÉDICAMENT

6. TECHNIQUE DE DOUBLE AVEUGLE. Lorsque l'on souhaite comparer deux médicaments A et B administrés par des voies différentes, digestive et respiratoire par exemple (essai 1), ou bien suivant une fréquence distincte, trois fois par jour contre une fois par jour (essai 2), on utilise un placebo pour compenser les différences entre les deux groupes, ce qui permet de mener l'essai en double aveugle. Sur cette figure, le placebo est en couleur, mais, dans la réalité, il est indiscernable du traitement actif.

idéaux de vie), non-malfaisance (ne pas blesser) et justice (distribuer équitablement les charges et les bénéfices). Des exceptions sont toutefois possibles. Certains de ces principes sont prioritaires. Même avec le consentement du patient, par exemple, il n'est pas légitime de mener une recherche malfaisante ou injuste.

Prenons en exemple l'étude tristement célèbre de Tuskegee, ainsi nommée d'après la ville de l'Alabama où elle a été réalisée. L'objectif consistait à étudier l'histoire naturelle de la syphilis non traitée. Les chercheurs choisirent des hommes noirs des régions rurales qui souffraient de cette maladie. L'étude commença dans les années 1930, avant que la pénicilline ne fût disponible, mais elle se poursuivit bien après que cet antibiotique fût devenu un traitement courant. Cette étude était de toute évidence malfaisante et injuste (pourquoi uniquement des noirs, analphabètes pour la plupart, si la maladie ne s'attaquait pas uniquement à eux?); elle était donc condamnable, même si les patients avaient accepté d'y participer. En fait, même cette condition n'était pas présente : les patients furent privés à la fois du traitement et de l'information, et à aucun moment ils n'eurent la possibilité de donner leur consentement. Cette étude fut rendue publique en 1972 et constitua l'un des plus grands scandales de l'histoire de l'éthique de la recherche clinique.

Pour une utilisation éthique du placebo

Les problèmes éthiques qui résultent de l'utilisation du placebo peuvent être regroupés en trois catégories : la tromperie, le dommage direct par l'administration du placebo ou l'application d'interventions invasives, et le dommage indirect par omission du traitement potentiellement bénéfique. En outre, l'utilisation du placebo pendant les périodes de purge, de préinclusion ou de sevrage interrompt un traitement bénéfique.

Par essence, le placebo ou l'effet placebo est une tromperie. C'est à cette condition que l'on peut connaître la composante psychologique de l'effet placebo, mais la tromperie ne se justifie d'un point de vue éthique que comme une exception, lorsque la vérité a des conséquences pires que la tromperie (le pieux mensonge). En