

Aspects éthiques de l'utilisation de l'effet placebo en médecine

François Chast



Jean-Nicolas CORVISART



Marie-Louise



CONSTANT, *Mémoires de
sur la vie privée de
Napoléon*, Tome IV: 311, 1830

... Aussi se contenta-t-il d'ordonner pour tout traitement une préparation de pilules de mie de pain et de sucre.

Marie-Louise s'en trouva mieux ;

M. Corvisart ne jugea pas à propos, comme on peut bien le croire, de la mettre dans la confiance de sa petite supercherie.



1955 : Henry K. BEECHER

"The Powerful Placebo"

Henry BEECHER (Boston) propose une évaluation scientifique de l'effet placebo dans 15 essais de médicaments.

→ Amélioration : 21% à 58% (35% en moyenne).

35% : pourcentage « magique » d'amélioration à attendre d'un placebo dans n'importe quelle circonstance ?

A-t-on le droit de tromper le
malade que l'on soigne,
de duper sa confiance ?

Procès des médecins nazis,
Nuremberg, décembre 1946

Code de Nuremberg - 1947



Le malade doit (...) être libre de décider, sans intervention de

- force,
- fraude,
- supercherie,
- duperie
- contrainte ou coercition.

Une expérimentation peut être effectuée sur l'homme « *pour le bien de la société* »

Le « bien commun » peut justifier l'emploi d'un placebo.

La Déclaration d'Helsinki 1964

Human Experimentation

Code of Ethics of the World Medical Association

A draft code of ethics on human experimentation drawn up by the World Medical Association was published in the British Medical Journal of 27 October 1962. The original draft of this was in English. A revised version was accepted as the final draft at the meeting of the World Medical Association in Helsinki in June 1964. The original of this draft was in French, of which the W.M.A.'s English version is printed below. It is to be known as the Declaration of Helsinki.

DECLARATION OF HELSINKI

It is the mission of the doctor to safeguard the health of the people. His knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this mission.

The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the doctor with the words, "The health of my patient will be my first consideration"; and the International

II. Clinical Research Combined with Professional Care

1. In the treatment of the sick person the doctor must be free to use a new therapeutic measure if in his judgment it offers hope of saving life, re-establishing health, or alleviating suffering.

- Le bien-être du sujet prévaut.
- Le consentement volontaire et éclairé est un préalable.
- Le malade doit comprendre les informations nécessaires pour prendre une décision.
- Les essais cliniques contre placebo sont acceptables.

Or, la tromperie intentionnelle... est admise

- France : 5% des patients hospitalisés (seulement) sont informés de l'utilisation d'un placebo.
- Art. 35 du code de déontologie médicale : « *le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée* ».
- Art. 39 : « *Les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage comme salutaire ou sans danger un remède ou un procédé illusoire* ».

Le consentement éclairé repose sur des informations

- loyales
- compréhensibles
- complètes



The New England Journal of Medicine

Copyright, 1966 by the Massachusetts Medical Society

Volume 274

JUNE 16, 1966

Number 24

Reprinted from pages 1354-1360.

SPECIAL ARTICLE ETHICS AND CLINICAL RESEARCH*

HENRY K. BEECHER, M.D.†

BOSTON

Henry BEECHER, 1966

An experiment is ethical or not at its inception; it does not become ethical *post hoc* — ends do not justify means. There is no ethical distinction between ends and means.

In the publication of experimental results it must be made unmistakably clear that the proprieties have been observed. It is debatable whether data obtained unethically should be published even with stern editorial comment.

BEECHER – consentement et information

- Si l'on expliquait aux patients les risques qu'ils encourent en entrant dans un essai clinique, ils le refuseraient.
- Benzathine-pénicilline G / placebo.
- Chloramphénicol / placebo.
- BEECHER en cite une vingtaine d'autres...
- Et conclut :

BEECHER – consentement et information

- Si l'on expliquait aux patients les risques qu'ils encourent en entrant dans un essai clinique, ils le refuseraient.
- Benzathine-pénicilline G / placebo.
- Chloramphénicol / placebo.
- BEECHER en cite une vingtaine d'autres...
- Et conclut :

Ces essais sont NON ÉTHIQUES

EDWARD M. CONNOR, M.D., RHODA S. SPERLING, M.D., RICHARD GELBER, PH.D., PAVEL KISELEV, PH.D.,
 GWENDOLYN SCOTT, M.D., MARY JO O'SULLIVAN, M.D., RUSSELL VANDYKE, M.D., MOHAMMED BEY, M.D.,
 WILLIAM SHEARER, M.D., PH.D., ROBERT L. JACOBSON, M.D., ELEANOR JIMENEZ, M.D.,
 EDWARD O'NEILL, M.D., BRIGITTE BAZIN, M.D., JEAN-FRANÇOIS DELFRAISSY, M.D., MARY CULNANE, M.S.,
 ROBERT COOMBS, M.D., PH.D., MARY ELKINS, M.S., JACK MOYE, M.D., PAMELA STRATTON, M.D.,
 AND JAMES BALSLEY, M.D., PH.D.,
 FOR THE PEDIATRIC AIDS CLINICAL TRIALS GROUP PROTOCOL 076 STUDY GROUP*

1994

Abstract Background and Methods. Maternal-infant transmission is the primary means by which young children become infected with human immunodeficiency virus (HIV). We conducted a randomized, double-blind, controlled trial of the efficacy and safety of zidovudine in reducing the risk of maternal-infant HIV transmission in HIV-infected pregnant women (14 to 34 weeks' gestation) with CD4+ T-lymphocyte counts above 200 cells per cubic millimeter who had not received antiretroviral therapy during the current pregnancy were enrolled. The zidovudine regimen included antepartum zidovudine (100 mg orally five times daily), intrapartum zidovudine (2 mg per kilogram of body weight given intravenously over a one-hour period, then 1 mg per kilogram per hour until delivery), and zidovudine for the newborn (2 mg per kilogram orally every six hours for six weeks). Infants with

zidovudine group and 183 in the placebo group). Thirteen infants in the zidovudine group and 40 in the placebo group were HIV-infected. The proportions infected at 18 months, as estimated by the Kaplan-Meier method, were 8.3 percent (95 percent confidence interval, 3.9 to 12.8 percent) in the zidovudine group and 25.5 percent (95 percent confidence interval, 18.4 to 32.5 percent) in the placebo group. This corresponds to a 67.5 percent (95 percent confidence interval, 40.7 to 82.1 percent) relative reduction in the risk of HIV transmission ($Z = 4.03, P = 0.00006$). Minimal short-term toxic effects were observed. The level of hemoglobin at birth in the infants in the zidovudine group was significantly lower than that in the infants in the placebo group. By 12 weeks of age, hemoglobin values in the two groups were similar.

AZT oral et IV
 AZT → 8% VIH +
 Placebo → 25% VIH +

1996

The New England
 Journal of Medicine

© Copyright, 1996, by the Massachusetts Medical Society
 VOLUME 335 NOVEMBER 28, 1996 NUMBER 22



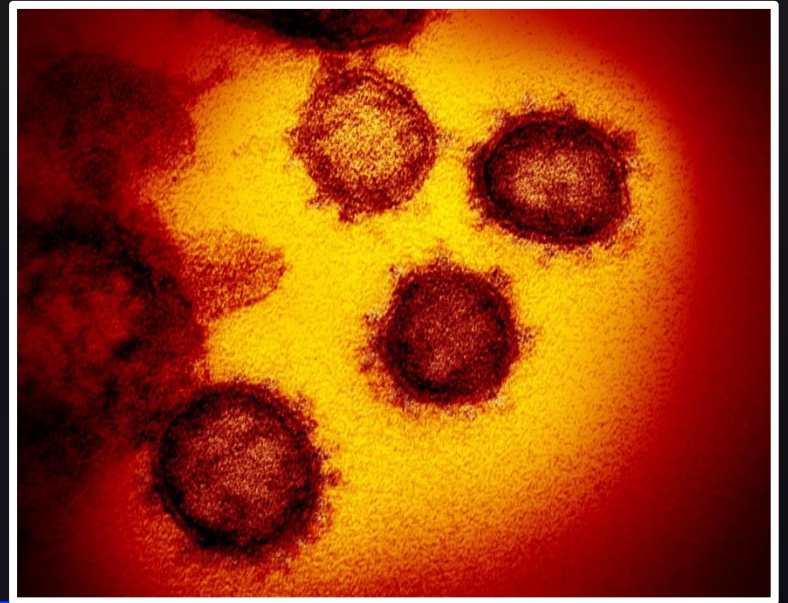
MATERNAL VIRAL LOAD, ZIDOVUDINE TREATMENT, AND THE RISK OF TRANSMISSION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 FROM MOTHER TO INFANT

RHODA S. SPERLING, M.D., DAVID E. SHAPIRO, PH.D., ROBERT W. COOMBS, M.D., PH.D., JOHN A. TODD, PH.D., STEVEN A. HERMAN, PH.D., GEORGE D. MCSHERRY, M.D., MARY JO O'SULLIVAN, M.D., RUSSELL B. VAN DYKE, M.D., ELEANOR JIMENEZ, M.D., CHRISTINE ROUZIQUX, PH.D., PATRICIA M. FLYNN, M.D., AND JOHN L. SULLIVAN, M.D., FOR THE PEDIATRIC AIDS CLINICAL TRIALS GROUP PROTOCOL 076 STUDY GROUP*

AZT oral 4 mois / placebo
 Protocole moins coûteux

Le placebo est-il licite ?

Remdésivir et Covid-19



- Les patients hospitalisés traités par remdésivir survivent à dans 85,5% des cas.
- Résultat probant ?
- 84,4% des patients recevant un placebo survivent aussi.
- Aucune différence significative.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 9, 2006

VOL. 354 NO. 6

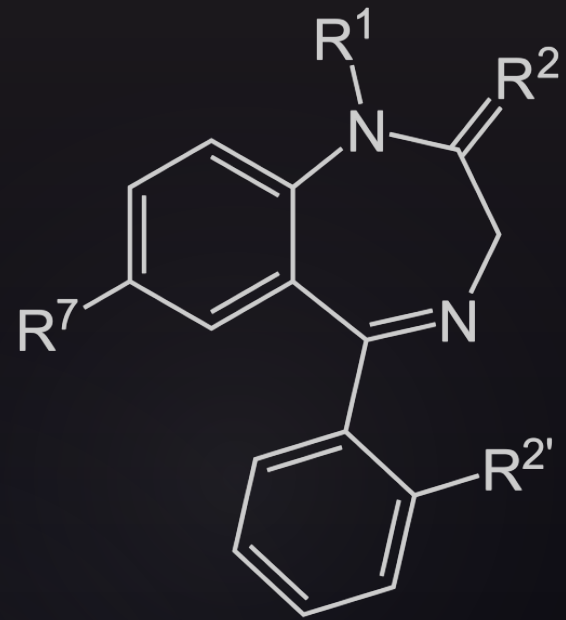
Saw Palmetto for Benign Prostatic Hyperplasia

Stephen Bent, M.D., Christopher Kane, M.D., Katsuto Shinohara, M.D., John Neuhaus, Ph.D.,
Esther S. Hudes, Ph.D., M.P.H., Harley Goldberg, D.O., and Andrew L. Avins, M.D., M.P.H.

Essai en double aveugle : 225 ♂ présentant des symptômes d'HBP, plus ou moins importants, traités par extraits de *Serenoa repens* (PERMIXON®) 2 x 160 mg / jour :

- → Aucun effet
 - clinique
 - biologique,
 - fonctionnel.

currently available products. In summary, we found that 160 mg of saw palmetto given twice daily for one year does not improve lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia.



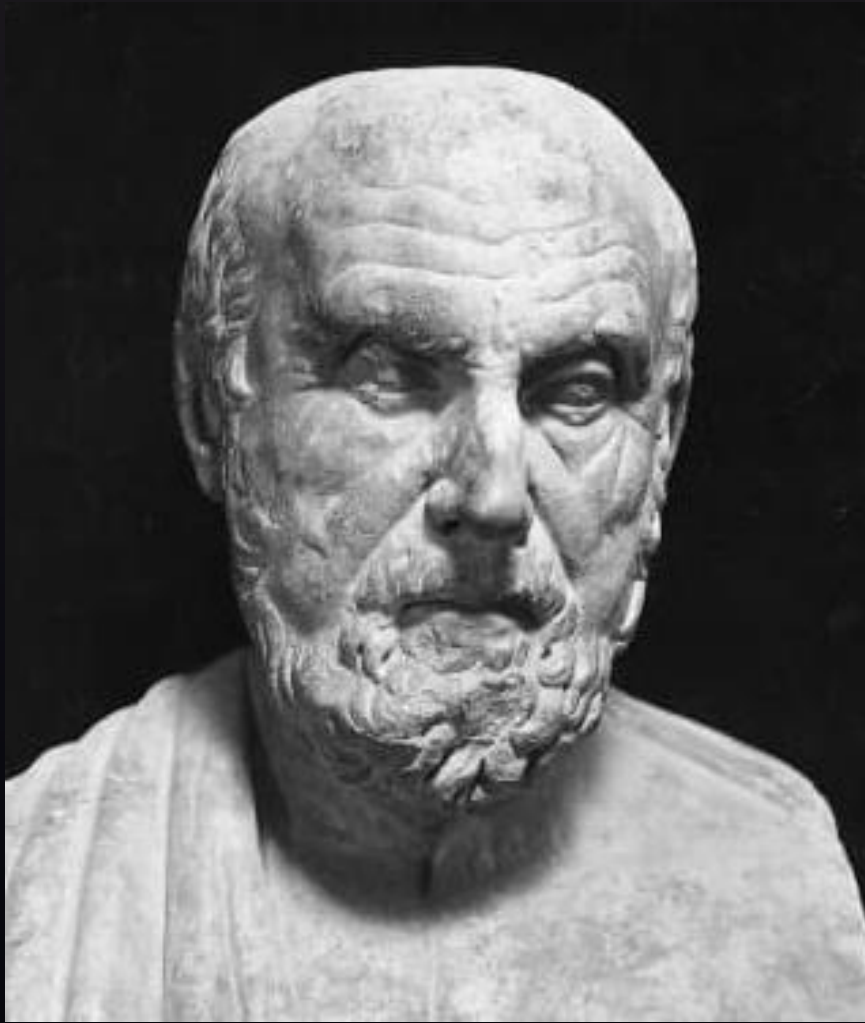
La plupart des vraies maladies justifient
l'emploi d'un vrai médicament

Cas des placebos dangereux

« *Influenzinum 9 CH* élaboré par dilution et dynamisation du vaccin antigrippal de l'année, prévient et traite la grippe »...

Traitement prophylactique antipaludéen au moyen de *Ledum palustre* et *Malaria officinalis* → 2 mois de réanimation.





L'emploi abusif de placebos
peut être dangereux

Les pseudo-médecines n'ont
pas leur place en médecine.

Méfions-nous du principe
hippocratique

« *Primum non nocere* ».

Le cas des essais cliniques



EMA : les essais vs. placebo sont éthiquement acceptables

- S'il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'un médicament;
- Si l'essai intervient pour une affection bénigne
- S'il n'y a pas de risques supplémentaires de dommages sérieux ou irréversibles.

- Pour le promoteur d'un essai, l'évaluation clinique « contre placebo » est très attractive :
 - Démonstration d'efficacité, simplifiée
 - Nombre de patients à inclure, diminué,
 - Réduction des coûts.

- Si le « contrôle » est un médicament de référence, le promoteur court plusieurs risques :
 - moindre efficacité,
 - rapport bénéfices /risques diminué,
 - coût augmenté
 - nombre de patients à inclure,
 - durée de l'essai,
 - protection du brevet.

Placebo ouvert, placebo honnête, le placebo qui dit son nom



- Le placebo « honnête » ou « ouvert » est antinomique de la notion d'insu, base actuelle de l'utilisation de l'effet placebo.
- Administrer un placebo ouvert en expliquant au malade les bénéfices attendus, induit un bénéfice clinique significatif.
- Cette observation justifie une évolution radicale du rapport de la médecine à l'effet placebo.

Exemple du traitement de la douleur

Administration pendant 3 semaines 2 gélules de lactose / jour
± une explication de la recherche menée,

1. Placebo ouvert avec explication
 2. Placebo ouvert sans explication
 3. Placebo à l'insu
 4. Pas de traitement
- douleur \searrow dans les groupes 1 et 3

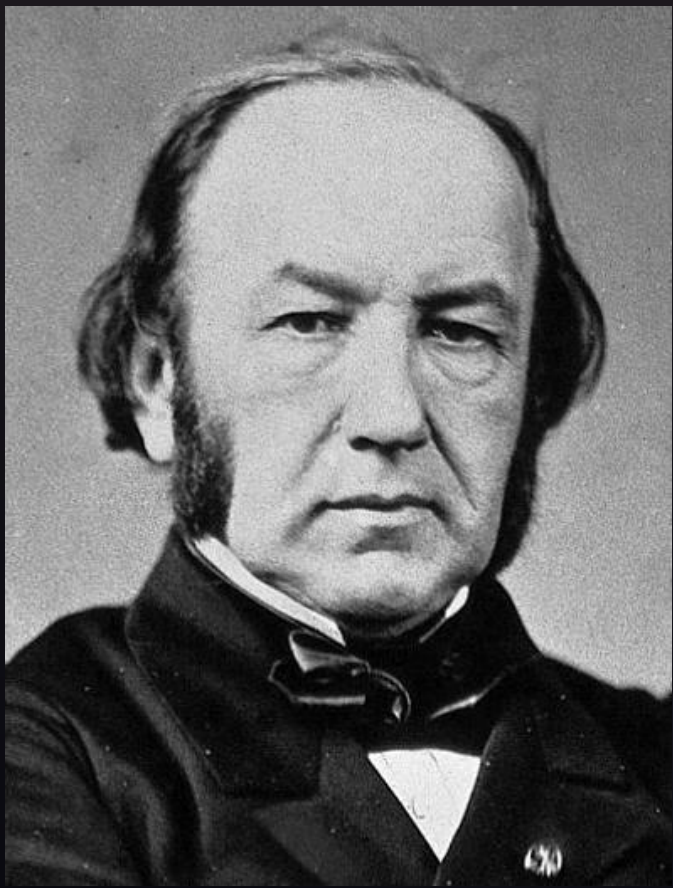
Essais favorables dans de nombreuses situations : fatigue chronique, dépression, syndromes digestifs.

Réflexions finales



L'effet placebo s'observe dans un contexte thérapeutique où tous les acteurs jouent un rôle capital à respecter :

- le patient et son entourage,
- le prescripteur,
- la prescription, l'ordonnance, le médicament.
- La maladie... et son évolution naturelle



Introduction à l'étude de la médecine expérimentale -1865

« Le principe de moralité médicale et chirurgicale consiste donc à ne jamais pratiquer sur un homme une expérience qui ne pourrait que lui être nuisible à un degré quelconque, bien que le résultat pût intéresser la science ».

Pour une révision de l'utilisation de l'effet placebo !

- L'utilisation d'un placebo est discutable,
- Un placebo n'est pas un placebo,
- L'abstention thérapeutique, vrai comparateur, est éthiquement problématique,
- Le placebo favorise la démonstration de l'intérêt du médicament étudié,
- Un placebo n'a pas besoin d'être « trompeur » pour être efficace.