DOCTORAT DE PHILOSOPHIE

Rémy BOUSSAGEON

L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE.

OBJECTIVITE CURATIVE et EFFET PLACEBO

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le

21 octobre 2010, à Lyon

Directeur de Thèse : **Monsieur le Professeur Daniel PARROCHIA**, Lyon 3

MEMBRES DU JURY :

Madame Anne FAGOT-LARGEAULT, Professeur au Collège de France, Paris, rapporteur
Monsieur Alain MOREAU, Professeur de Médecine Générale, Université Lyon 1, président
Monsieur Pascal MAIRE, Docteur d'Etat ès Sciences Pharmaceutiques, Pharmacien des Hôpitaux, Université Lyon 1
Monsieur Daniel PARROCHIA, Professeur, Université Lyon 3, directeur
Monsieur Jean-Christophe THALABARD, Professeur, Université Paris 5, rapporteur

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent en premier lieu, naturellement, mais aussi de façon sincère et profonde à mon directeur de thèse, Monsieur Daniel Parrochia, pour qui j'ai la plus grande estime et admiration. La qualité de sa réflexion et sa connaissance éclectique m'ont guidé tout au long de ces cinq années de travail. Soyez assuré de ma gratitude.

Je souhaite témoigner également ma profonde reconnaissance et ma profonde estime à Monsieur Pascal Maire, qui a co-dirigé ce travail et qui fût le directeur de ma thèse de médecine. Notre collaboration a conduit à la direction de deux ouvrages sur le placebo et a été une expérience extrêmement enrichissante. Ses qualités de chercheur pluridisciplinaire et sa quête de sens m'ont orienté vers la philosophie de la médecine. Sans lui ce travail n'aurait jamais pu aboutir. Soyez en sincèrement remercié.

Je tiens à remercier chaleureusement mon ami et collègue de travail Alain Moreau d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, mais surtout pour ses qualités, son écoute, sa bienveillance, et sa simplicité qui font de lui un médecin généraliste profondément humain. Son intérêt pour la recherche et « l'approche centrée sur le patient » ont éveillé notre propre vocation de médecin généraliste et nous ont fait choisir ce métier avec enthousiasme. Alain, un grand merci pour ce que tu es et me transmets.

Ma gratitude va aussi à Madame Fagot-Largeault et à Monsieur Jean-Christophe Thalabard qui ont accepté d'être les rapporteurs de cette thèse et de participer au jury. Vos écrits m'avaient permis de vous connaître et je suis très heureux aujourd'hui de vous rencontrer grâce à ce travail. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance.

Je tiens également à remercier chaleureusement tous mes collègues médecins et « chercheurs » qui m'ont permis d'avancer dans ma réflexion. Je pense particulièrement à mes collègues du Centre d'Investigation Clinique de Lyon, en premier lieu au Professeur François Gueyffier, pour ses qualités humaines et ses qualités de chercheur, pour m'avoir invité à approfondir mes connaissances en pharmacologie clinique au sein du Master 2 *Pharmacologie et Innovation thérapeutique* qu'il dirige. Je tiens ici à lui redire toute mon estime et ma profonde reconnaissance. Je remercie également Théodora Bejan-Angoulvant pour sa gentillesse et son aide. Je suis heureux d'avoir travaillé un temps à leurs côtés. Je souhaite aussi témoigner ma gratitude au Professeur Jean-Pierre Boissel, pour qui j'ai beaucoup d'estime et de respect. Nos échanges sont toujours aussi passionnants et je suis heureux d'avoir pu partager avec lui de nombreuses réflexions. Merci à Michel Cucherat pour nos échanges sur l'essai clinique randomisé, à Federica Russo et Isabelle Drouet pour nos échanges sur la causalité, ainsi qu'à Jeremy Howick, Jean-Jacques Aulas, pour nos échanges sur le placebo, à Jean-Marie Gueullette, directeur du Centre Interdisciplinaire d'Ethique de l'Université Catholique de Lyon, pour nos échanges sur la guérison. Un merci spécial à Elodie Giroux pour ses conseils et encouragements.

J’ai ici une pensée pour François Dagognet et pour Philippe Pignarre qui ont suscité en moi l’idée de ce travail …

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude à la Fondation *Après Tout*, et à sa présidente Marie Antoinette Piens. Merci Marie pour le témoignage que tu portes à ta manière pour le monde…

Ce travail n’aurait peut être pas vu le jour sans le cabinet médical de *Servenoble* qui m’a accueilli il y a 5 ans. Un merci particulier à Alain, Jean-Yves, et Maurice, pour l’élan qui vous anime, à Cécile, Céline, nos orthophonistes Perrine, Isabelle et Anne-Lise, pour ces repas du mardi midi … et Joëlle, pour ton aide précieuse au quotidien.

A mes confères du département de médecine générale de Lyon et de l’association de formation continue *Forgeni* indépendante de l’industrie pharmaceutique, avec une pensée particulière pour Eric, Henry, Jean-Luc et Bruno. A votre image, j’ai aussi une pensée pour tous les médecins « contestataires » qui souhaitent une médecine plus humaine et plus juste…

A mes amis, je vous redis toute mon affection, la même que pour ma thèse de médecine !

A mes amis des « équipes », en particulier Julie et Kévin, Delphine et Stéphane, Samuel et Vanina, et Cécilia et Siegfried, pour votre accompagnement durant ces années, vous me rappelez à l’Essentiel ; A Jean Vanier et à l’Arche, un chemin ouvert vers cet Essentiel…

A mes beaux-parents, mes beaux-frères et belles sœurs que j’aime tendrement,

A mon frère Vincent, pour la réflexion commune qui nous anime,

A mes parents,

A mes quatre garçons, Baptiste, Théophile, Siméon et Gabriel,
Je suis fier et heureux d'être votre papa, je vous aime,

A Patricia, pour le chemin d'Amour et de Vie que nous construisons ensemble,

SOMMAIRE

INTRODUCTION **1**

L'EFFET THÉRAPEUTIQUE SPÉCIFIQUE **12**

1 Les remèdes ont un pouvoir : de la « matière médicale » à la pharmacologie expérimentale. 12

2 L'activité pharmacodynamique n'est pas l'effet pharmacologique 15

3 Histoire des essais cliniques aux XVIIIème et XIXème siècles. 18

4 La preuve de l'efficacité des médicaments 33

5 « La méthode de Différence est inapplicable en médecine » : le problème de la comparabilité selon Mill. 38

6 La randomisation 43

7 Le double-insu 52

8 Conclusion : l'effet « spécifique » est une notion expérimentale et quantitative 64

9 Le problème de François Dagognet : l'impossible soustraction 66

L'IMPOSSIBLE SOUSTRACTION **70**

1 Introduction……70

2 Peut-on séparer les différentes « causes » impliquées dans la guérison ? 74

3 Peut-on séparer les différents « effets » impliquées dans la guérison ? 83

4 Conséquences de l'inséparabilité des causes et des effets 96

5 Conclusion : L'ECR est moins fiable dans les troubles sensibles à « l'effet placebo » 107

L'EFFET PLACEBO **114**

1 Introduction……114

2 Naissance des termes « placebo » et « effet placebo » 115

3 Définitions des termes « placebo » et « effet placebo » 118

4 La difficile mesure de l'effet placebo 136

5 L'effet placebo n'existe pas ? 143

6 Mais l'effet placebo est plus que l'effet « du » placebo 154

7 Mécanismes explicatifs de l'effet placebo..... 156
8 L'effet placebo ou l'effet du « contexte biopsychosocial »…….....172
9 Sortir de la prison du terme « effet placebo »……174
10 Conclusion…….....177

L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE " GLOBALE" 179

1 La notion d'efficacité thérapeutique…….....179
2 L'« efficacy paradox » : quels critères de guérison faut-il choisir ?.....182
3 L'efficacité thérapeutique « globale »……190
4 Le modèle biopsychosocial appliqué à la thérapeutique…….....192

CONCLUSION 196

1 Il n'est pas possible de parvenir à l'objectivité curative dans les troubles sensibles à «l'effet placebo»……196
2 L'ECR en double-insu contre placebo est nécessaire mais pas suffisant……201
3 Définitions…….....205
4 L'efficacité thérapeutique est une « émergence »…….210
5 Pour une thérapeutique vraiment scientifique…….215

BIBLIOGRAPHIE 218

« *J'ai toujours pensé que le seul inconvénient de la médecine scientifique est qu'elle n'est pas assez scientifique. La médecine moderne ne deviendra vraiment scientifique que lorsque les médecins et leurs malades auront appris à maitriser les forces du corps et de l'esprit à l'œuvre dans la vix medicatrix naturae.* »

René Dubos (1980)

INTRODUCTION

> « Qui prétendrait parler pertinemment de la guérison d'un individu devrait pouvoir démontrer qu'entendue comme satisfaction donnée à l'attente du malade la guérison est bien l'effet propre de la thérapeutique prescrite, scrupuleusement appliquée. Or une telle démonstration est plus difficile à apporter aujourd'hui qu'elle ne le fut jamais, en raison de l'usage de la méthode du placebo, des observations de la médecine psychosomatique, de l'intérêt accordé à la relation intersubjective médecin-malade et de l'assimilation par quelques médecins de leur pouvoir de présence au pouvoir même d'un médicament. »
>
> Georges Canguilhem (1978), p13

Une histoire vraie, pour commencer…

Une femme âgée de 65 ans consulte pour des douleurs des genoux. Elle semble très douloureuse et se plaint auprès de son médecin parce que le paracétamol (générique) qu'il lui a prescrit « *n'a rien fait* ». Le médecin avait pourtant cru bien faire en changeant son « doliprane » pour du « paracétamol ». La patiente demande avec insistance qu'il lui prescrive à nouveau « *son* » doliprane « *bien plus efficace que ce générique qui a un drôle de goût* ». Le médecin, ne voulant pas la contrarier (ou peut être voulant « lui plaire »…) et voulant la soulager, lui prescrit ce qu'elle désire avec la sensation désagréable d'être obligé de tenir compte de ce qu'il nomme un « effet placebo ». Deux semaines plus tard, la patiente revient avec les mêmes douleurs. Le « *doliprane n'a pas marché cette fois, je ne comprends pas*» dit-elle. Il faut dire que le médecin ne l'avait pas prescrit avec enthousiasme. Pensant bien faire, il lui prescrit un médicament « plus puissant » : du diantalvic (association dextropropoxyphene-paracetamol). Il le fait cette fois avec conviction et prévient la patiente qu'il ne s'agit pas d'un générique ! Mais peu de temps après, il lit un article médical qui relate un essai clinique randomisé affirmant que ce médicament n'a pas démontré rigoureusement sa supériorité au paracétamol

contrairement à ce qu'on lui avait enseigné[1] ! La patiente revenant vers lui après 15 jours lui avoue que ce médicament ne l'a pas soulagée non plus mais que finalement un traitement homéopathique l'a améliorée….

Cette simple histoire est extrêmement fréquente en médecine générale. Parfois, les médicaments théoriquement efficaces ne le sont pas et souvent les thérapeutiques considérées comme inefficaces le sont. A côté du scientifiquement efficace, il semble donc bien exister une autre efficacité, celle que l'anthropologue Jean Benoist appelle « l'efficacité du non-efficace »[2]. De ce paradoxe émerge alors notre première question : 1) **qu'est-ce que l'efficacité thérapeutique** ? L'utilisation de remèdes considérés comme inefficaces par la médecine scientifique occidentale est aujourd'hui encore très répandue, que ce soit en allopathie[3] ou dans les domaines des médecines dites alternatives comme l'homéopathie[4]. Comment comprendre cette utilisation fréquente autant chez les malades que chez les médecins si elle ne permet pas de soulager, d'améliorer un tant soit peut l'état de santé des malades, en un mot si elle est inefficace ?

Pour comprendre ce paradoxe, il est nécessaire de s'arrêter sur la notion de preuve de l'efficacité. Il y a d'abord l'efficacité telle que la juge le malade et la preuve par sa parole. Il s'agit ici de toute satisfaction apportée au malade : « *Être efficace c'est obtenir un résultat conforme à une intention* »[5]. C'est finalement le sens commun de l'efficacité thérapeutique qui repose sur le principe « post hoc ergo propter hoc » (a*près cela donc à cause de cela*). Je me sens mieux après avoir pris un médicament, c'est donc ce médicament qui m'a soulagé. L'individu fait

---

[1] Voir La Revue Prescrire (2009), « Dextropropoxyphène : réussir à s'en passer, et à mieux soigner. », Prescrire, 311, 683-686

[2] Benoist (1990), (2008). En anthropologie, on la nomme aussi « efficacité symbolique » en référence à l'efficacité de la cure chamanique décrite par Claude Levi-Strauss (1948). En psychologie, on l'appelle « suggestion ». En médecine, on la nomme « effet placebo ».

[3] De nombreux médicaments (contenant des molécules pharmacologiquement actives) sont utilisés en pratique alors même qu'il n'existe aucune preuve claire de leur efficacité. On peut regrouper ici le lot de certains sirops antitussifs, de veinotoniques, de vasodilateurs cérébraux, etc...mais aussi un grand nombre de médicaments efficaces mais utilisés dans des indications non validées, tels que les antibiotiques dans les infections virales ou les antidépresseurs dans les épisodes dépressifs légers

[4] Selon Sandrine Blanchard, « 10 millions de français continuent d'apprécier cette médecine douce… ». Blanchard S. L'homéopathie, un succès mystérieux qui ne se dément pas. Le Monde, 18 septembre 2004.

[5] Benoist (2008), p203

l'expérience subjective qu'il se passe « quelque chose » après avoir pris le remède et en conclut à son efficacité. Nous sommes bien entendu dans la situation où le patient ressent un trouble, un symptôme. Cette première efficacité est irréductible car personne ne peut nier l'expérience de soulagement vécu par le patient. On croit le malade sur parole. Dans notre vignette clinique, il faut bien admettre que le médicament générique paracétamol n'a pas soulagé la patiente. Cependant, s'il est impossible de nier l'expérience du patient, son ressenti, il est possible de ne pas être d'accord sur *l'explication* de cette efficacité. En effet, pour la médecine scientifique, la « **guérison ne prouve rien** ». En particulier, elle ne prouve pas que ce soit le remède qui a provoqué le changement d'état. Comme le rappelait déjà Claude Bernard dans son « *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* » :

« *Un médecin qui essaye un traitement et qui guérit ses malades est porté à croire que la guérison est due à son traitement. Souvent des médecins se vantent d'avoir guéri tous leurs malades par un remède qu'ils ont employé. Mais la première chose qu'il faudrait leur demander, ce serait s'ils ont essayé de ne rien faire, c'est-à-dire de ne pas traiter d'autres malades ; car, autrement, comment savoir si c'est le remède ou la nature qui a guéri ?* »[1]

La guérison peut toujours être expliquée autrement que par les propriétés de la thérapeutique. Tout d'abord, certains troubles sont variables, il y a des améliorations spontanées. Le soulagement ne peut être dû qu'à une fluctuation du trouble. Mais il existe des maladies relativement constantes et chroniques. Dans ce cas, l'amélioration spontanée est moins probable. On sait bien que d'un point de vue logique, le principe « *après cela donc à cause de cela* » n'est valable que si le trouble est parfaitement invariant. Mais même dans cette situation théorique où l'état pourrait être parfaitement stable il reste toujours une autre explication possible : l'effet placebo[2]. Cet effet, apparenté à celui de l' « imagination »[3], de la suggestion ou celui de l'efficacité symbolique[4], peut toujours expliquer à lui seul une guérison ou une amélioration de l'état de santé.

---

[1] Bernard (1984) /(1865), p272-273

[2] Devant une guérison, la médecine reconnaît actuellement trois sortes d'explications possibles: 1) l'efficacité de la thérapeutique, 2) l'évolution spontanée de la maladie, et 3) l'effet placebo. Voir Brody (1985), p 42

[3] Terme employé pour le magnétisme animal de Mesmer

[4] Pignarre (2003)

Selon Henri Atlan :

« *la disparition de douleurs, d'angoisses ou d'autres symptômes, et même la guérison d'une maladie, n'est la preuve de rien du tout. Car n'importe quoi peut guérir sans que l'on sache comment cela se produit.* »[1] *(...) La meilleure illustration en est évidemment l'efficacité de l'effet placebo où, en toute connaissance de cause, on utilise un n'importe quoi dont on sait a priori qu'il n'a aucune raison d'être efficace.* »[2]

C'est, selon Isabelle Stengers[3], et avant elle Georges Canguilhem[4], la conscience de ce fait (« *la guérison ne prouve rien* ») qui caractérise la médecine scientifique occidentale et qui fait apparaître la ligne de démarcation, entre le caractère scientifique ou non de la médecine et de la thérapeutique. Ainsi, avec la reconnaissance de l'évolution spontanée de certains symptômes ou certaines maladies et avec la reconnaissance de l'effet placebo, l'efficacité d'une thérapeutique ne peut être prouvée par l'expérience individuelle d'un malade ou un médecin. Le témoignage ne suffit plus à apporter la preuve de l'efficacité d'une thérapeutique. On est passé d'une légitimité fondée sur le succès thérapeutique à une légitimité fondée sur la validité scientifique de ce succès[5]. Canguilhem a bien montré que ce qui distingue les médecins des guérisseurs est le rapport inverse qu'ils ont à la guérison : « *Le médecin qui ne guérirait personne ne cesserait pas en droit d'être médecin...* » alors qu' « *un guérisseur ne peut l'être qu'en fait* »[6]. Ainsi pour les médecins, il faut désormais prouver objectivement l'efficacité des thérapeutiques. Mais pour la médecine scientifique, le problème n'est pas uniquement de savoir si une thérapeutique est efficace ou non par rapport à l'absence de traitement, mais de savoir si son efficacité est liée *causalement* à ses propriétés; en d'autres termes si son

---

[1] Atlan (2001), p90

[2] Atlan (2001), p92

[3] « *Je propose de définir la médecine au sens moderne, par opposition aux thérapies traditionnelles ou à la médecine médiévale, non par une doctrine ou des pratiques, qui sont en mutations continuelles, mais par la conscience de ce fait (...) le but poursuivi par la médecine (guérir) ne suffit pas à faire la différence entre pratique rationnelle et pratique de charlatan. L'impératif de rationalité et la dénonciation du charlatan deviennent en ce sens solidaires : le charlatan est désormais défini comme celui qui revendique ses guérisons pour preuves*.» : Stengers (1999), p121. Voir aussi à ce sujet : Maire (1998a)

[4] Georges Canguilhem avait quant à lui déjà pointé cette rupture entre la médecine scientifique et les autres médecines à travers l'enjeu de la guérison : « *…pour le malade, la guérison est ce que lui doit la médecine, alors que pour la plupart des médecins, encore aujourd'hui, c'est le traitement le mieux étudié, expérimenté et essayé à ce jour que la médecine doit au malade. D'où la différence entre médecin et guérisseur.* ». Canguilhem (1978), p14

[5] Voir Sullivan (1993)

[6] Canguilhem (1978), p15

efficacité est *spécifique* et non pas explicable par l'effet placebo. C'est dans ce but qu'est né l'essai clinique randomisé (ECR) contre placebo en double-insu dans les années 1950.

Le problème est que cet effet placebo est inévitable en thérapeutique. L'effet placebo est tout d'abord lié à la relation médecin-malade[1]. De plus, l'effet placebo est lié à la thérapeutique en elle-même indépendamment de celui qui la prescrit. On sait que le nom du médicament, sa taille, sa forme, sa couleur, son prix, et son mode d'administration sont des caractéristiques qui peuvent intervenir dans la genèse d'un effet placebo[2]. Il semble dès lors impossible de supprimer le pouvoir symbolique du remède qui représente un espoir de soulagement ou de guérison. Et c'est parce qu'il est inévitable en pratique que de nombreux médecins insistent sur le fait que la thérapeutique ne pourra jamais constituer une vraie science et restera toujours quelque part un art[3].

Dans notre travail, nous n'allons pas aborder la question de la légitimité des thérapeutiques « alternatives », ni même la question de savoir s'il est possible de déterminer scientifiquement leur efficacité. En effet chacune de ces questions nécessiterait un développement approfondi. On pourrait par exemple réfléchir aux conséquences de la subordination de la médecine soignante à la médecine scientifique ou à la manière de les concilier en pratique[4], ainsi qu'au bien fondé de l'évaluation scientifique de ces thérapeutiques reposant sur d'autres paradigmes.

L'autre question qui nous intéresse est plutôt la suivante : avec l'existence de ce qu'on appelait hier l'imagination ou la suggestion[5], aujourd'hui l'effet placebo, 2) **est-il possible de prouver scientifiquement l'efficacité spécifique d'une thérapeutique ?** En d'autres termes, est-il possible de définir objectivement une thérapeutique et quels problèmes l'effet placebo posent-ils à l'ECR ? Ces questions

---

[1] Voir à ce sujet : Brody (1997) ; Moreau et al. (2006) ; (2008). Comme le précise Balint (1996) p9: « *Ce n'est pas uniquement la fiole de médicament ou la boîte de cachets qui importent mais la manière dont le médecin les prescrits à son malade (…) Le médicament le plus fréquemment utilisé en médecine générale est le médecin lui-même…* »

[2] Lachaux B, Lemoine P (1988)

[3] Miller et al. (2009)

[4] Voir à ce sujet : Froment (2001)

[5] En référence à Bernheim (1903)

semblent provocatrices à l'heure de la médecine fondée sur les preuves, traduction française de l'*Evidence-Based-Medicine* (EBM), et pourtant elles méritent d'être posées. Selon l'historienne des sciences Ilana Löwy, déjà au début du XXème siècle, un philosophe de la médecine polonais, Edmud Biernacki [1866-1911], écrivait qu'une vérification scientifique de l'efficacité des traitements est impossible. Il concevait bien qu'en théorie, pour rendre cette vérification possible, il fallait appliquer le traitement à deux séries de malades, les uns recevant le traitement avec suggestion, les autres sans suggestion. Mais « *comment peut-on administrer des traitements sans suggestion ?* »[1] se demandait Biernacki. A son époque, les règles de l'ECR n'avaient pas encore été établies. La « naissance » de l'ECR dans sa forme actuelle, ayant la randomisation (allocation aléatoire des traitements) comme principe fondamental, date en effet de 1948 avec l'étude de l'efficacité de la streptomycine contre la tuberculose dirigée par Austin Bradford Hill [1897-1991][2].

François Dagognet, philosophe et médecin, est sans aucun doute le premier qui interrogea la capacité de l'ECR à déterminer l'efficacité spécifique des médicaments. Dans le premier chapitre de *La Raison et les Remèdes* écrit en 1964[3], il interrogea la possibilité de distinguer dans le constat d'une guérison la part liée spécifiquement au remède de la part liée aux autres facteurs curatifs :

« *parce que la thérapeutique constitue une expérience indirecte de l'homme (le médecin) sur l'homme (le malade), une inévitable rencontre humaine à travers une matière (le remède), susceptible d'exalter la santé ou de la rendre, elle met fatalement en action une pluralité de forces psychologiques, individuelles, variables autant que puissantes. Dans ces conditions, il devient délicat de distinguer dans l'ensemble d'une réussite et d'une guérison, l'immatériel et le strictement biologique, les facteurs anthropologiques et effets pharmacodynamiques.* »[4].

Et de ce constat, il conclut qu'il n'est pas possible de parvenir à l'objectivité curative :

« *Les essais, complétés par les stratagèmes, auront beau se répéter et s'entrecroiser, se compléter et s'inverser, il n'est pas possible (…) de parvenir à l'objectivité curative, ou de définir rigoureusement l'être de la guérison. Il faudra*

---

[1] Biernacki (1902). *Les principes de la connaissance médicale* (Zasady poznania lekarskiego). Varsovie, Wende et Cie, cité dans Löwy (1998)

[2] Löwy (2003), p443-444 ; Marks (1999)

[3] On notera ici qu'il s'agit d'une réflexion avant-gardiste pour l'époque. En effet, en France, les ECRs n'étaient pas encore la règle. Ils allaient s'imposer vers les années 1970

[4] Dagognet (1964), p30

renoncer à la notion de médicament-objet, retirer au remède sa solidité ou sa robustesse ontologique, et bannir l'équation : pour telle affection, telle médication, à telle dose, en vue de tels effets. »[1]

Sa réflexion sera reprise par Philippe Pignarre dans son livre *Qu'est-ce qu'un médicament ?* Dans un chapitre intitulé *l'impossible soustraction*, il pose aussi la question de savoir si l'ECR permet « *au moins de distinguer l'effet pharmacologique ?* »[2]. Il conclut dans un autre ouvrage qu'« *Il est en effet impossible de connaître l'action purifiée de molécules sur des êtres humains* »[3].

Savoir s'il est possible de parvenir à l'objectivité curative a des conséquences majeures autant sur le plan philosophique, scientifique que médical. Il s'agit premièrement de pouvoir distinguer les thérapeutiques efficaces des « non efficaces » qui peuvent être finalement plus dangereuses qu'utiles. Il n'est ici pas inutile de rappeler l'importance éthique du *primum non nocere* hippocratique (« premièrement ne pas nuire »). En effet, on peut être surpris en lisant par exemple une revue médicale comme *Prescrire* de constater que l'utilisation de médicaments potentiellement dangereux et dont l'efficacité n'est pas démontrée objectivement est plus que fréquente encore aujourd'hui[4]. Deuxièmement, puisqu'il faut bien tenter de soulager les symptômes ou tenter de guérir, sur quels critères se fait le choix de prescrire telle ou telle thérapeutique, tel ou tel médicament ? S'il est impossible de distinguer les « vrais » remèdes des « faux » (si tant est que cette distinction ait du sens), comment faire pour éviter de tomber dans l'écueil du relativisme et de l'irrationnel ? Est-ce qu'il est possible pour la médecine de concilier la légitimité scientifique et la légitimité soignante ? Et enfin, est-il possible de définir objectivement une thérapeutique et d'avoir une science de la guérison ?

---

[1] Dagognet (1964), p36

[2] Pignarre (1997), p 33

[3] Pignarre (1996), p131-138

[4] La prescription de thérapeutique dont l'efficacité n'est pas établie ne relève en effet pas que du moyen âge ...Nous tenons à le rappeler car beaucoup pense qu'avec la science pharmacologique et la médecine fondée sur les preuves (Evidence Based Medicine), notre médecine scientifique n'utilise que des médicaments efficaces. C'est hélas loin d'être le cas pour de nombreuses situations (voir note 3)

Contrairement à ce qu'affirment François Dagognet et Philippe Pignarre, il est actuellement bien établi par la communauté médicale que l'on peut déterminer l'efficacité spécifique des médicaments grâce à l'ECR en double-insu. Celui-ci, est donc considéré non seulement comme le dernier moyen permettant à la médecine d'être plus scientifique et plus rationnelle mais également comme la finalité même de la médecine véritablement scientifique, dans le sens où son raisonnement face aux problèmes que posent les malades se fonde sur des faits « prouvés »[1]. Comme le montre l'analyse de l'historien des sciences Harry Marks[2], l'ECR définit la forme moderne et la plus achevée de la médecine scientifique. Selon ceux que l'on appelle les « réformateurs thérapeutiques »[3] ou les « pharmacologues cliniciens »[4] :

« *cette approche est devenue universelle et elle est aujourd'hui reconnue incontournable : étalon-or de la méthodologie, outil formidable de réfutation, instrument de mesure incomparable* »[5] car ses propriétés en font « *le meilleur (ou le moins mauvais) instrument de mesure de l'effet d'une intervention thérapeutique* »[6]. *thérapeutique* »[6].

C'est par ce « *laboratoire expérimental moderne* »[7], que la molécule pharmacologique testée acquiert le titre de médicament efficace, scientifiquement et spécifiquement, en thérapeutique humaine. Même s'il a été d'abord conçu pour évaluer l'efficacité clinique des substances pharmacologiques, aujourd'hui, toutes les thérapeutiques doivent montrer leur efficacité à travers l'ECR contre leur placebo pour prétendre (et cela non sans controverse), au titre de «scientifique » aussi bien pour les psychothérapies[8], les médecines alternatives comme

[1] En témoigne la survenue du concept d'EBM en 1992, « *evidence-based-medicine* », traduit en français par « médecine fondée sur les preuves » ou « médecine factuelle » : Evidence-Based Medicine Working Group. Guyatt G et al. (1992). "Evidence-Based Medicine.A New Approach to Teaching the Practice of Medicine". *JAMA*, 268 (17), 2420-2425.

[2] Marks (1999), p15

[3] Selon Marks (1999), p16

[4] Littéralement « penchés sur » les malades, dans le sens où les essais thérapeutiques concernent directement l'homme malade. Ces pharmacologues sont donc quelque part effectivement « cliniciens ».

[5] Boissel (2000a), p39-40

[6] Boissel (2000b), p827-828

[7] Pignarre (1997), p36

[8] Voir les controverses qui ont suivi l'évaluation scientifique des psychothérapies proposée par l'INSERM : *Psychothérapie. Trois approches évaluées*. Inserm 2004, Paris. Par exemple : Fischman G et al. (2009). *Evaluation des psychothérapies et de la psychanalyse : fondements et enjeux*. Masson, Paris.

l'homéopathie ou l'acupuncture, les régimes diététiques et l'activité physique[1], et de façon surprenante la chirurgie[2] ainsi que la prière d'intercession[3]. Les thérapeutiques ne montrant pas leur supériorité au placebo sont disqualifiées car jugées inefficaces. Et c'est en raison de cette « inefficacité spécifique » qu'elles sont dès lors rejetées hors des thérapeutiques « rationnelles » ou « scientifiques » et assimilées à des pratiques douteuses, voisines de celles des « charlatans ».

En fait, avec l'avènement des ECRs, la division de l'efficacité en deux parts, l'une « spécifique » de la thérapeutique, « rationalisable », c'est-à-dire compréhensible, explicable par la science et surtout démontrable, et l'autre « non spécifique »[4] atteint son paroxysme. L'efficacité spécifique d'une thérapeutique scientifiquement démontrée doit donc se concevoir désormais comme supériorité à son placebo au sein de l'ECR. Ce n'est donc pas seulement l'ECR qui constitue le plus haut niveau de preuve de l'efficacité spécifique d'un médicament mais c'est aussi et surtout l'ECR *contre placebo en double insu.* Le double insu, qui consiste dans le fait que ni les médecins, ni les malades ne savent quels traitements (le médicament ou le placebo) ces derniers reçoivent, est en effet l'un des principaux critères de qualité méthodologique d'un ECR[5]. Et c'est parce qu'il se compare à son son placebo, et non à l'absence de traitement, que la thérapeutique prouve son efficacité « spécifique ». C'est cette définition de l'efficacité thérapeutique « spécifique » qui nous interroge, et ce, à la suite de François Dagognet. Cependant, sans nier l'apport incontestable de sa réflexion, il nous semble que ses critiques sont

---

[1] Voir par exemple : Appel LJ et al. (1997), « A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure ». *New England Journal of Medicine*, 336,1117-1124.

[2] Cobb LA et al. (1959), « An evaluation of internal mammary-artery ligation by a double-blind technic ». *New England Journal of Medicine*, 260, 1115-1118. Moseley JB et al. (2002), « A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee », *New England Journal of Medicine,* 347, 81-88

[3] Harrington A. (2004), « Dieu randomisé, en double aveugle, contre placebo. Les bienfaits thérapeutiques de la religion au crible de l'épidémiologie », *La recherche*, hors série 14, 51-55. Astin JA et al. (2000), « The efficacy of "distant healing": a systematic review of randomized trials », *Annals of Internal Medicine*, 132, 903-910. Voir aussi l'analyse pertinente qu'en fait Pascal Cathebras (2008). « La prière et la médecine fondée sur les preuves : où se situe le religieux ? ». In : Maire P, Boussageon R. *Placebo, le remède des remèdes*. Jacques André, Lyon, p 185-196

[4] Cette partie « non-spécifique » regroupe en fait un mélange d'effet « psychologique » et symbolique, d'évolution « naturelle » des maladies, de thérapies adjuvantes (comme les conduites de vie (alimentation, repos, activité physique) de biais méthodologique, de phénomène statistique comme la régression à la moyenne, c'est-à-dire finalement « non spécifique » uniquement par opposition aux propriétés intrinsèques de la thérapeutique évaluée et ses mécanismes d'action connus

[5] Jadad (1996) ; Jüni et al. (2001) ; Schulz et al. (1995) ; (2002)

plus « intuitives » que solidement ancrées sur des faits. Il en va de même pour Philippe Pignarre. Leurs affirmations, aussi pertinentes soient-elles, ne sont pas étayées par des faits expérimentaux.

De plus, ils ne discutent jamais les fondements épistémologiques et logiques de la méthodologie de l'ECR ce qui laisse à penser qu'ils en ont une connaissance partielle[1]. Nous allons donc tenter de réfléchir sur l'ECR et sur l'objectivité curative. Nous choisirons comme point de départ l'équation posée par François Dagognet[2] et qui permet théoriquement de déterminer l'effet « réel » ou « spécifique » du médicament au sein de l'ECR :

Effet global (a) = effet réel (spécifique) (x) + effets suggestifs (effet placebo) (y)
x = a-y

Cette équation, de nature additive, a été la première fois mentionnée dans la littérature médicale en 1955 par un médecin anesthésiste américain, Henry K. Beecher, dans un article du *Journal of American Medical Association*, devenu l'une des références les plus citées sur l'effet placebo : « **The powerful placebo** ». Il écrit sans le justifier : « *The total « drug » effect is equal to its « active » effect plus its placebo effect…* »[3]. Cette phrase fût reprise en 1961 par l'éminent psychiatre français Pierre Pichot pour définir l'effet placebo : « effet placebo = effet thérapeutique global – effet spécifique »[4]. Nous allons voir que, comme le précise Dagognet, cette équation impose en effet de « *sérieuses réserves* »[5]. Elle montre d'emblée que la question de l'efficacité thérapeutique ne peut pas s'appréhender sans celle de l'effet placebo.

[1] On notera qu'en France, il n'existe aucune réflexion épistémologique sur l'ECR excepté celle très incomplète de François Dagognet dans le premier chapitre de La *Raison et les Remèdes*. Celui-ci n'a pas abordé les problèmes épistémologiques et logiques de la méthodologie de l'ECR. Anne Fagot-Largeault s'est davantage intéressée à l'histoire de l'ECR (Voir par exemple : Fagot-Largeault (1992a)) ainsi qu'à la notion de causalité en médecine et en épidémiologie (Fagot-Largeault (1992b)) et à l'Evidence-Based-Medicine (Fagot-Largeault (2003)) sans aborder pour autant une réflexion épistémologique sur la méthodologie de l'ECR

[2] Dagognet (1964), p 32

[3] Beecher (1955)

[4] Pichot (1961) ; Edouard Zarifian fait également sienne cette définition : « *On sait en pharmacologie clinique que l'effet thérapeutique d'un médicament est la somme de l'effet pharmacologique et de l'effet placebo.* » : Zarifian (1987) ; ainsi que Jean-Jacques Aulas (2005)

[5] Dagognet (1964) p36

Parce que toute réflexion sur une pratique nécessite d'en connaître l'origine et les fondements[1], nous analyserons la détermination de l'effet spécifique par l'ECR autant sur le plan historique que logique. Ce sera l'objet de notre première partie. Dans une deuxième partie nous verrons les problèmes que pose cet effet placebo à la détermination de la preuve de l'effet spécifique. Enfin, nous analyserons l'autre terme de l'équation, les « effets suggestifs » ou ce qu'on appelle aujourd'hui l'« effet placebo » ou l'effet « non-spécifique ». Cela nous amènera à une quatrième et dernière partie sur l'efficacité thérapeutique[2]

[1] Masquelet AC. Préface à l'édition française, p15. In :Wulff et al. (1993)

[2] Les problèmes que nous allons soulever, s'ils sont étayés par des faits expérimentaux et de nombreuses références médicales, restent en fait plutôt ignorés par les méthodologistes et promoteurs de l'ECR. Il nous semble qu'une attitude vraiment scientifique consiste à bien identifier les limites des outils et des méthodes utilisées pour la recherche afin d'en préciser les conditions d'applications. Ces préalables ne sont en fait jamais précisés comme s'ils étaient inconnus ou évidents. Dans la littérature médicale, on trouve beaucoup d'autres problèmes concernant l'ECR comme par exemple les problèmes de validité externe, de durée, etc...Voir par exemple : Feinstein (1983) ; 99 : 544-550 et Collet (2000). Dans les ouvrages de méthodologie de l'ECR, il n'est jamais abordé ce type de problèmes. Voir par exemple : Schwartz (1970) ; (1994) ; Spilker (1987) ; Spriet et al. (1992) ; Caulin et al. (1993) ; Le Floch, Perlemuter (1995) ; Bouvenot et Vray (1999) ; Paolaggi, Coste (2001) ; Jadad (2007) ; Cucherat et al. (2004) ; Guyatt et al. (2008) ; Schulz (2006). L'équation additive de l'ECR n'est par exemple jamais mentionnée comme si elle était admise implicitement. On peut souligner également que ce problème n'est pas abordé par les philosophes anglo-saxons qui se sont penchés sur les essais cliniques comme Nancy Cartwright (2007) ; (2009) ; John Worrall (2007) ou encore Jeremy Howick (2008)

Chapitre 1

L'EFFET THERAPEUTIQUE SPECIFIQUE

> « Ce qu'il nous importe surtout de connaître dans l'histoire des médicaments, ce n'est pas leur action immédiate sur notre économie ; mais leur action thérapeutique, à proprement parler ; ou leur influence sur la marche et l'issue de nos différentes affections. Aussi, est-ce le but que je me suis surtout efforcé d'atteindre… »
>
> Pierre Charles Alexandre Louis (1835), p70

Comment prouver que les médicaments ont réellement un effet thérapeutique spécifique ? Cette question aussi simple soit-elle ne s'est pas toujours posée dans l'histoire de la médecine. Elle a nécessité tout un cheminement de pensée parallèle au développement de la médecine, des sciences et de la logique. Ce chemin s'est fait en plusieurs étapes. Nous allons tenter de le décrire et de l'expliciter autant sur le plan historique et que sur le plan logique.

1 Les remèdes ont un pouvoir : de la « matière médicale » à la pharmacologie expérimentale.

Il y a des choses qui n'ont pas besoin d'être prouvées, comme boire et manger pour vivre par exemple. Il en est ainsi du pouvoir curatif des plantes « médicinales »[1]. L'histoire des thérapeutiques montre que face à la maladie, l'homme a toujours eu recours à un objet « tiers », troisième point du triangle de la thérapeutique, entre le malade et le guérisseur. Ainsi, il est probable que l'homme a toujours attribué un pouvoir curatif aux substances qu'il ingérait en vue d'obtenir la guérison. Les remèdes matériels et en particulier les plantes sont donc aussi vieux que la médecine[2]. En effet, le fait de penser que des substances matérielles puissent

[1] Bouvenot et al. (1993), p11

[2] « *Leur histoire remonte aux origines de l'humanité.* » Dagognet, Pignarre (2005), p 255

avoir une action sur un organisme vivant, et donc sur l'homme malade, est admise intuitivement et empiriquement depuis que l'homme a conscience que l'ingestion des aliments par la bouche a un impact sur le corps tout entier. Il est donc difficile d'en dater l'origine qui se situe probablement dans la préhistoire. Mais il est clair que la doctrine humorale hippocratique, qui attribue un rôle thérapeutique curatif primordial à l'alimentation a contribué à renforcer cette intuition première[1] : « *grâce à l'évolution de la diététique notamment, la médecine savante d'alors, celle d'Hippocrate et de ses contemporains, en était venue à s'interroger sur le mode d'action des* pharmaka *qu'elle utilisait* » précise l'historien de la médecine Alain Touwaide[2]. Ainsi, par définition, toute substance est qualifiée de remède dès lors qu'on lui attribue empiriquement un pouvoir thérapeutique. Pendant des siècles, seule l'observation des malades qui guérissaient après la prise d'une thérapeutique permettait de démontrer son efficacité. L'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques était simple : la guérison apportait la preuve de l'efficacité du traitement prescrit. En revanche, la mort du malade ne constituait pas une preuve de son inefficacité car on pouvait toujours trouver des explications à cet échec. Si l'évaluation était simple, les traitements eux ne l'étaient pas pour autant, ils n'étaient en effet pas choisis sans raison. Jusqu'à la médecine hippocratique, ils s'inséraient toujours dans un contexte surnaturel et magico-religieux, certes irrationnel mais loin d'être dépourvu de sens. Avec la médecine hippocratique, ils dépendaient directement et logiquement de la conception de la maladie en vigueur, c'est-à-dire de la doctrine humorale qui considère la maladie comme un déséquilibre entre les quatre humeurs, déséquilibre consécutif à tout changement (de régime, de climat, etc…)[3]. Cette doctrine, bien que souvent remaniée dans l'histoire, perdura jusqu'au début du 19ème siècle avec celle du vitalisme et des médecins systématiciens qui considéraient que les maladies étaient liées soit à un excès soit à un défaut de stimulation. Comme les remèdes utilisés alors au sein de cette conception de la maladie visaient à restaurer l'équilibre perdu, ils n'agissaient pas sur un organe particulier mais sur l'organisme dans sa globalité.

---

[1] Porter (1997)

[2] Touwaide (1993)

[3] Voir Jouanna (2001)

Ainsi, selon Federspil et Berti :

« *pour la plupart des médecins systématiciens, les propriétés curatives des médicaments ne dépendaient aucunement de leurs caractéristiques chimiques ou physiques, mais venaient de leurs propriétés « dynamiques », c'est-à-dire de leur capacité d'agir sur l'excitabilité ou la force vitale de l'organisme ; capacité qui n'avait rien à voir avec leur mode d'action sur le monde inorganique.* »[1].

Dans la tradition hippocratique, même si le livre des Préceptes dit bien qu'il faut combiner expérience et raison, on ne juge pas les théories médicales et les thérapeutiques qui en découlent à leurs résultats. L'idée que l'on peut comparer les traitements par des tests expérimentaux y est absente. « *La thérapeutique ancienne est, soit doctrinale, soit empirique* » selon Anne Fagot-Largeault[2]. Plus tard, le Canon d'Avicenne donnera les règles de l'expérience pharmacologique. On y trouve premièrement l'idée que l'expérimentation animale des remèdes risque de ne rien apprendre des effets de ces remèdes sur l'homme et deuxièmement qu'il faut utiliser le remède dans sa forme naturelle en essayant d'observer le temps d'action, la reproductibilité des effets, etc…Mais on ignore s'il y a eu des essais réellement conduits selon cette méthode[3]. Même si l'idée d'expérimentation faisait son chemin avec Paracelse [1493-1541][4] et John Locke [1632-1704][5], il fallut donc attendre la fin du 18ème siècle, pour que l'étude de la « matière médicale », auparavant limitée aux descriptions des caractéristiques externes des remèdes et à quelques informations sur leur emploi thérapeutique, devienne l'étude de la pharmacologie, entendue comme discipline scientifique étudiant le médicament[6].

---

[1] Federspil et Berti (1999), p198

[2] Fagot-Largeault (1992a), p286

[3] Bull (1959)

[4] Celui-ci expérimenta l'effet des certains métaux dans les maladies, comme le mercure dans la syphilis. Il aurait écrit : « C'est l'expérience qui décide ; si une chose résiste à l'épreuve de l'expérience, elle doit être acceptée ; si elle ne résiste pas, elle doit être rejetée. » Fagot-Largeault (1992a), p286

[5] Locke, ami de Boyle et de Sydenham, aurait conçu « l'idée d'essai clinique » dans son *Ars Medica (1669)*, mais serait resté à l'état de projet selon Bull (1959)

[6] Federsil et Berti (1999), p200. Comme le rappelle Louis F. Perrin (1980), p9 : « Si le but du thérapeute n'a pas changé au cours des siècles, la démarche de l'esprit a été radicalement différente à partir du moment où, à la simple « observation » de l'évolution de la maladie, s'est surajoutée l'idée d' «expérience » et c'est cette attitude qui marque le début de la médecine moderne. »

En fait, c'est d'une part avec l'idée que l'effet thérapeutique des drogues végétales et animales est dû à un « principe actif »[1] agissant préférentiellement sur telle ou telle partie spécifique de l'organisme et d'autre part avec les progrès de la chimie organique et extractive permettant de disposer de ces principes actifs purifiés[2], que put naître, avec François Magendie [1783-1855], professeur au collège de France, une nouvelle discipline fondamentale : la pharmacologie expérimentale. En effet, « *le fait de disposer des principes actifs chimiquement purs et doués d'une propriété pharmacologique spécifique rendit possible l'étude quantitative de l'action des médicaments* »[3]. Ainsi, c'est bien avec l'idée d'expérience ou plutôt d'expérimentation[4] que François Magendie et son élève qui lui succéda, Claude Bernard [1813-1878], commencèrent l'examen critique de l'action des médicaments. Avant eux, l'étude des médicaments était limitée, truffée de principes et de préjugés et « *jamais soumis à l'épreuve d'une évaluation expérimentale critique* » selon Ferderspil et Berti[5], ce qui avait contribué à une période de scepticisme radical envers l'efficacité des remèdes préconisés alors.

2 L'activité pharmacodynamique n'est pas l'effet pharmacologique

Grâce à la pharmacologie expérimentale de François Magendie et de Claude Bernard, la raison conquit les remèdes. Le fait de comprendre les mécanismes d'action des « principes actifs » extraits des végétaux ou des animaux à travers l'expérimentation animale, permit l'entrée de la pharmacologie dans le monde du quantitatif, de la mesure et de l'objectivité. La révolution engendrée par cette approche scientifique des remèdes devint, surtout grâce à Claude Bernard et la

[1] L'idée de « principe actif » serait née avec Felice Fontana au 18°siècle. Celui-ci étudia les effets toxiques de venins de vipères sur l'animal. Voir Federsil et Berti (1999), p 201

[2] Comme la morphine extraite de l'opium, la digitale extraite de la belladone, etc… : Dagognet et Pignarre (2005), p 262-263

[3] Federsil et Berti (1999), p 202

[4] Les « expériences » médicales étant réalisées depuis l'Antiquité, le terme d'expérimentation est plus juste pour désigner la méthode intellectuelle de François Magendie et de Claude Bernard. Ce terme, équivalent du mot anglais « *experiment* » est apparu en 1834 pour la première fois dans un dictionnaire de langue française et traduit en fait une « expérience scientifique » c'est-à-dire, le fait de provoquer, en partant de certaines conditions bien déterminées, une observation qui doit prouver ou réfuter une hypothèse théorique préalable. Voir Grmek (1997), p14-15

[5] Federspil et Berti (1999), p 200

théorisation de la méthode expérimentale[1], la clé de voûte de la thérapeutique rationnelle : la démarcation scientifique entre les médicaments efficaces et inefficaces était apportée par la compréhension et la preuve de leur mécanisme d'action au sein du laboratoire :

« *...la notion de thérapeutique rationnelle se référait d'abord à l'usage d'agents thérapeutiques dont les mécanismes d'action étaient scientifiquement établis avant leur introduction dans la pratique clinique. Un remède rationnel – au contraire d'un remède empirique – était celui dont les effets étaient démontrables dans le laboratoire...* » précise en effet Harry Marks[2].

La pharmacologie se définit selon Oswald Schmiedeberg [1838 – 1921] « *comme une science indépendante et purement biologique qui s'occupe de l'action des médicaments indépendamment de leur importance pratique* »[3]. Or, c'est bien là le problème : l'étude des médicaments et de leur mécanisme d'action dans le laboratoire expérimental n'est pas l'étude de leur efficacité en pratique clinique. Il s'agit de ne pas confondre l'*activité* pharmacologique et l'*efficacité* pharmacologique[4]. Tout médicament ayant une activité pharmacologique démontrée expérimentalement n'a pas forcément une efficacité pharmacologique clinique, c'est-à-dire au niveau de l'homme malade. En fait, assimiler activité pharmacologique et efficacité clinique n'est ni plus ni moins qu'un excès d'induction par un raisonnement physiopathologique mécaniste simple du type : « ce médicament entraîne une dilatation des vaisseaux sanguins, il diminue la pression artérielle, donc il prévient les accidents vasculaires ». Comme le soulignent les pharmacologues cliniciens comme Michel Cucherat et ses collaborateurs :

« *Pour s'inscrire dans le paradigme scientifique, l'énoncé qu'un traitement apporte un bénéfice doit donc être basé sur les résultats de la confrontation de cette hypothèse à la réalité par une expérience, et non pas être qu'une affirmation abstraite issue d'un raisonnement inductif. Les sciences biologiques fondamentales et l'épidémiologie nous permettent de connaître de mieux en mieux les mécanismes des maladies et les mécanismes d'action des traitements. Ces connaissances fondamentales permettent d'imaginer qu'un certain traitement apportera un bénéfice clinique dans une certaine maladie. Mais tant que cette hypothèse n'a pas été vérifiée, elle reste théorique et spéculative. Ce n'est pas parce qu'elle se fonde*

[1] Bernard (1865) ; (1947). Voir aussi : Grmek (1990)

[2] Marks (1999), p43

[3] Dagognet et Pignarre (2005) p232. C'est nous qui soulignons.

[4] Voir : Bergmann (2003) ; Froment (2001), p 37-42 ; et Cucherat et al. (2004), p10-20

sur des faits scientifiques prouvés que la conclusion générique : « le traitement apporte un bénéfice clinique », est elle aussi prouvée. »[1]

La prescription de médicaments fondée sur leurs mécanismes d'action et le raisonnement physiopathologique peut être en effet plus dommageable que bénéfique, en témoignent les exemples tristement célèbres de l'étude « *University Group Diabetes Program* »[2] arrêtée en 1971, concernant la tolbutamide (sulfamide hypoglycémiant) et la phenformine (biguanide), et plus récemment de l'étude *CAST*[3]concernant les anti-arythmiques dans l'infarctus du myocarde, et l'étude *WHI*[4] concernant le traitement hormonal substitutif de la ménopause. Ces études infirment en effet les hypothèses issues du modèle physiopathologique révélant toutes les trois un excès de mortalité chez les patients traités. De même, des médicaments comme les béta-bloquants contre-indiqués dans le passé dans l'insuffisance cardiaque parce qu'ils diminuaient la capacité cardiaque (raisonnement physiopathologique) se sont vus être des médicaments efficaces pour prévenir la mortalité[5]. Pour qu'une molécule chimique devienne médicament, il ne suffit pas qu'elle soit active (pouvoir pharmacodynamique) mais il faut désormais qu'elle démontre son efficacité clinique dans l'ECR. D'ailleurs, actuellement, on assiste même à un retournement de situation : une molécule peut être efficace cliniquement sans que l'on comprenne parfaitement ses mécanismes d'action ! Un exemple nous est donné par la famille des statines, médicaments conçus initialement pour abaisser la cholestérolémie et diminuer ainsi le risque d'accidents vasculaires coronariens ou cérébraux. Epidémiologiquement, aucune relation entre cholestérolémie et risque d'accidents vasculaires cérébraux mortels n'a été trouvée alors que la méta-analyse des essais de statines montre une réduction statistiquement

---

[1] Cucherat et al. (2004), p13-14

[2] Marks (1999), p 279-318. UGDP : a study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes : II. Mortality results. *Diabetes* 1970 ; (S2) : 785-830

[3] Echt DS et al. (1991), «Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arythmia Suppression Trial». *New England Journal of Medicine*, 324, 781-788 ; Froment (2001), p112-117

[4] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002), « Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial.», *JAMA*, 288, 321-333

[5] Voir Cucherat et al. (2004), p18

significative de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux[1]. On essaie d'expliquer ce résultat par l'effet « pléiotrope » des statines[2], l'effet étant observé quelque soit le taux de la LDL-cholestérolémie qui est pourtant la cible pharmacologique initiale. Il est donc désormais bien admis que « *les connaissances sur les mécanismes d'action sont indispensable pour la recherche de nouveaux médicaments, mais elles ne peuvent pas être utilisées comme preuves ultimes de l'efficacité* »[3]. L'efficacité est en effet une notion bien plus complexe et bien plus difficile à appréhender que la seule activité pharmacologique, car elle concerne l'homme dans sa globalité et dans son milieu. Dès lors, comment en est-on arrivé à cerner le « vrai » pouvoir des remèdes ? Quelles conceptions de la maladie, de la causalité ont été nécessaires pour appréhender d'un point de vue scientifique l'efficacité des thérapeutiques ?

Ainsi, l'histoire de l'évaluation de l'efficacité des médicaments n'est pas celle du médicament et de la pharmacologie. C'est l'histoire de la notion de preuve et de la méthode expérimentale comme moyen de la preuve. C'est l'histoire des essais cliniques et « *celle de l'élaboration des méthodes qui ont rendu possibles ces études comparatives* »[4], c'est-à-dire, l'histoire de la statistique et des tests d'hypothèses, de la randomisation, du placebo et du double-aveugle.

3 Histoire des essais cliniques aux XVIIIème et XIXème siècles.

3.1 1747 : James Lind, le précurseur

Même s'il est difficile de déterminer l'origine d'une méthode de connaissance parce qu'évidemment il existe toujours un *continuum* entre les méthodes et les

[1] Cucherat et al. (2004), p20

[2] Les statines ayant des effets pharmacodynamiques sur d'autres paramètres comme la fluidité sanguine. Voir : Nalbone G et al. (2002), « Les statines en thérapeutique cardiovasculaire ». *Médecine/Sciences*, 18, 1257-1265 et Scheen AJ. (2002), « De la cible moléculaire aux effets dits pléiotropes de certains médicaments ». *Médecine et Hygiène*, 60, 1475-1476. On notera ici que l'essai clinique randomisé, s'il permet d'établir l'effet du médicament clinique ne permet en aucun cas d'expliquer cet effet. Il faut toujours faire appel à des études expérimentales physiologiques pour ce qui est des mécanismes explicatifs.

[3] Cucherat et al. (2004), p 20

[4] Löwy (2003), p 441

raisonnements du passé et ceux d'aujourd'hui[1], les historiens des sciences s'accordent à faire remonter les racines de l'essai clinique contrôlé à l'expérimentation[2] de James Lind (1716-1794), médecin de la marine britannique, qui, en 1747, fût l' « *une des premières tentatives pour prouver l'efficacité d'un traitement à travers la comparaison d'un groupe expérimental et d'un groupe témoin* »[3]. Celui-ci montra en effet le rôle des agrumes dans la prévention du scorbut (maladie liée à la carence en vitamine C) qui affectaient les marins à cette époque :

« *En mai 1747, alors qu'il était médecin à bord du vaisseau de Sa Majesté Le Salisbury, Lind sélectionna 12 marins atteints de scorbut dont il fit 6 paires. Il les choisit « aussi semblables que possible », dans le même quartier du navire. Tous les marins reçurent le même régime alimentaire mais chaque paire reçut un supplément particulier qui appartenait aux traitements antiscorbutiques de l'époque, tel que du cidre, de l'élixir de vitriol (acide sulfurique), du vinaigre, de l'eau de mer ou une potion contenant, entre autres, de la moutarde et du baume du Pérou. Le dernier groupe reçut chaque jour deux oranges et un citron. L'utilisation d'oranges et de citrons eut l'effet le plus évident écrit Lind. « L'un des deux marins fut rétabli après 6 jours (...). L'autre se rétablit si vite qu'il servit d'infirmier au reste des malades. ».* »[4]

3.2 1760-1802 : L'inoculation de la variole, Bernouilli, Jenner et Duvillard

Après l'expérience avant-gardiste de Lind, on note surtout l'expérience de l'inoculation de la variole, méthode empirique importée de Chine en Angleterre, dont le risque fût testé en fait en 1721 sur six prisonniers de Newgate. Comme ceux-ci survécurent, l'inoculation de la variole se répandit en Europe. Malgré sa dangerosité (l'inoculation étant parfois mortelle), son bénéfice fût progressivement démontré en comparant la mortalité chez les sujets inoculés et celle chez les sujets malades. On doit l'évaluation de cette thérapeutique à Daniel Bernouilli qui calcula le premier son effet bénéfique en 1760[5]. Mais c'est surtout à la suite des expériences d'Edward Jenner en 1798 et de Duvillard que l'efficacité de la vaccination fût

---

[1] Grmek distingue plusieurs niveaux épistémologiques de la recherche expérimentale, du « *tâtonnement expérimental ingénu* à *l'expérimentation systématique* » : Grmek (1997), p11-26

[2] Terme apparu la première fois dans un dictionnaire de langue française en 1834 (dictionnaire de P.C. Boiste) et par Claude Bernard dans son « Introduction à la médecine expérimentale » « *pour définir le recours systématique à ce mode d'observation scientifique* » : Grmek (1997), p14.

[3] Löwy (2003) ; Voir aussi Bull (1959) ; et Lilienfeld (1982), p 5

[4] Morabia (1996), p24. Voir : Lind (1753)

[5] Fagot-Largeault (2001), p446

démontrée. En comparant la mortalité chez les vaccinés et chez les non vaccinés, Jenner, sur dix personnes, et Duvillard, sur plus de mille cas, montrèrent que l'inoculation de la vaccine (variole des vaches) était d'une part moins dangereuse que la variole humaine naturelle mais surtout qu'elle l'en protégeait. Anne Fagot-Largeault écrit qu'il s'agit de « *la première preuve statistique de l'efficacité d'un traitement, rendue possible par une expérimentation humaine non contrôlée, mais de si large envergure, que les conclusions de Duvillard furent considérées comme définitives*. » [1]

3.3 La nécessité de l'expérience comparative et de la méthode expérimentale en médecine

Même si l'idée de comparer deux groupes de malades, l'un recevant le traitement, l'autre ne le recevant pas, pour juger objectivement de ses effets, paraît très ancienne, puisque des traces en existent dans l'Ancien Testament dans le livre de Daniel[2] ; c'est bien avec la remise en question logique du « *post hoc, ergo propter hoc* » (après cela donc à cause de cela) que sera conçue une nouvelle méthode visant à cerner l'efficacité des thérapeutiques chez l'homme. Cabanis [1757-1808] l'énonce en effet déjà très clairement dans son livre « *Du degré de certitude de la Médecine* » en 1798 :

« *L'effet d'un remède peut être déterminé par une foule de causes qui se dérobent au médecin. Le travail sourd, mais constant, de cette force médicatrice qui tend toujours à rétablir l'ordre dans les êtres animés ; la marche même de la maladie, dont on peut s'être fait des idées fausses ; les changements survenus dans la situation physique ou morale du malade, ou dans les circonstances extérieures qui peuvent agir sur lui : tout cela sans doute est bien capable d'en imposer fréquemment à l'esprit le plus sévère, de faire attribuer à ses combinaisons, des succès qui leur sont absolument étrangers. C'est évidemment une source intarissable d'erreurs, et pour l'artiste, et pour l'art lui-même. La guérison suit l'application du remède ; donc le remède a produit la guérison : Post hoc, ergo propter hoc. Voilà, l'on ne peut le nier, un très mauvais raisonnement : c'est pourtant d'après cette infidèle autorité, qu'on a rédigé toutes les matières médicales, et réduit en système, la manière d'employer les différents remèdes.* »[3]

---

[1] Fagot-Largeault (2001), p446

[2] Voir Lilienfeld (1982), p3

[3] Cabanis (1798), p17-18

Cette prise de conscience date en fait du 18°siècle avec l'avènement de la science en médecine et va de pair avec la remise en cause des sciences d'observation dans leur capacité à établir des relations de causalité entre des évènements. A cette époque, il est en effet déjà bien admis, malgré leurs apports incontestables et premiers dans « l'art de la médecine »[1], que les observations seules ne peuvent mener qu'à la découverte de coïncidences et ne peuvent suffire à établir des liens de causalité entre deux événements. Pour que la médecine devienne scientifique, il faut pouvoir évaluer les thérapeutiques, c'est à dire prouver leur efficacité réelle et donc leur responsabilité causale dans la survenue de la guérison. Cela suppose d'une part que les thérapeutiques ont un effet propre, indépendamment du contexte et de celui qui le prescrit, et d'autre part, que la simple observation d'une guérison après la prise d'un traitement ne suffit plus à considérer que ce dernier est efficace :

« *...rien de plus équivoque qu'un triomphe médical, rien de plus incertain que le succès ou l'échec, en ce domaine de la pratique et du pragmatisme. Certaines maladies, et non des moindres, évoluent d'elles-mêmes, sauf complications ou surcharges extrinsèques. Il en est ainsi pour la classique pneumonie lobaire aiguë. Justement, les traitements pulmonaires, pectoraux, balsamiques, ...qui ont connu une certaine vogue, tenaient leur crédit de ce qu'ils semblaient mettre un terme à cette dangereuse congestion, alors qu'ils n'étaient doués que d'une efficacité réduite, sinon nulle. Il était difficile d'en administrer la preuve, puisque souvent la prise du remède précédait la guérison ou la sédation. Il n'est pas aisé, lorsque les événements coïncident, s'entrecroisent ou se suivent, d'établir entre eux une causalité réelle ou de dénoncer la relation* »[2].

Ainsi la guérison ne constituant plus une preuve d'efficacité des thérapeutiques, l'efficacité d'une thérapeutique ne peut être prouvée que par une méthode rationnelle d'évaluation et de comparaison. C'est bien avec la reconnaissance de l'existence de guérisons « spontanées » et de la variabilité de chaque maladie que les chercheurs cliniciens, voulant démontrer l'efficacité des traitements, ont dû instaurer l'expérience comparative qui seule permet, de manière logique, l'imputation causale. En fait, tout au long du 19ème siècle, certains médecins ont tenté d'appliquer à la médecine la méthode expérimentale issue de la physique, étant donné que seule cette méthode pouvait procurer des connaissances certaines et stables et qu'elle était devenue la clé de voûte de toute discipline prétendant au titre

[1] Voir en particulier : Bernard (1984), I, 2 « De l'observation et de l'expérience », p33-56 et Bernard (1987), p36-58

[2] Dagognet (1998), p220

de « scientifique »[1]. L'art de guérir devait alors s'appuyer sur la connaissance scientifique des processus vitaux et l'expérimentation systématique en était la base. La médecine expérimentale se donne pour projet d'allier la volonté d'expliquer et celle de soigner en élaborant une méthode qui unit l'induction et la déduction, dans le but de dépasser les orientations « rationalistes » et « empiriques » qui s'affrontent depuis l'Antiquité ; les premières étant des systèmes doctrinaux qui insistent sur l'importance et la priorité du raisonnement et qui permettent de connaître « en théorie » les maladies et la vertu des remèdes, tandis que les secondes portent leur attention uniquement sur l'efficacité thérapeutique, et ce, de manière pragmatique[2].

Jules Gavarret [1809-1890] par exemple, polytechnicien venu à la médecine, écrit en 1840, vingt-cinq ans avant Claude Bernard, que :

« *La méthode scientifique la plus parfaite sera toujours celle qui indiquera à l'esprit humain la voie la plus sûre et la plus courte pour parvenir à la découverte des causes générales. (…) L'étude comparative des phénomènes naturels est la source inépuisable d'où sont sorties toutes nos connaissances positives. (…) L'expérience, en dégageant les phénomènes que l'on veut étudier, d'une multitude de complications étrangères, permet mieux que l'observation de saisir les rapports qui les enchaînent. »*[3] *(…) « La mission que s'étaient imposés les médecins de notre époque en abordant la question de la statistique médicale, était belle et digne de les occuper sérieusement. Il ne s'agissait, en effet, de rien moins que de poser les règles de l'application de la méthode expérimentale à la médecine. Or, nous avons vu que tout travail expérimental comporte deux opérations fort distinctes l'une de l'autre. La première consiste à recueillir les faits particuliers, la seconde à les disposer par groupes de faits comparables et à en déduire les lois qui les régissent.* »[4]

Même si ses préceptes ont été établis bien avant 1865, c'est bien Claude Bernard[5] qui a su énoncer le mieux la nécessité de la méthode expérimentale pour déterminer la causalité des phénomènes en médecine[6] :

« *Mais le caractère de la critique en pathologie et en thérapeutique, c'est d'exiger avant tout l'observation ou l'expérience comparative. En effet, comment un médecin pourra-t-il juger l'influence d'une cause morbifique s'il n' élimine pas par une expérience comparative toutes les circonstances accessoires qui peuvent devenir des causes d'erreurs et lui faire prendre de simples coïncidences pour des relations de cause à effet. En thérapeutique surtout la nécessité de l'expérience*

---

[1] Voir Brenner (2003), p400

[2] Voir à ce sujet Gremk et Gourevitch (1985)

[3] Gavarret (1840), p5-6

[4] Gavarret (1840), p19

[5] Gavarret (1840), p27

[6] Lilienfeld (1982), p11

comparative a toujours frappé les médecins doués de l'esprit scientifique. On ne peut juger de l'influence d'un remède sur la marche et la terminaison d'une maladie, si préalablement on ne connaît la marche et la terminaison naturelles de cette maladie. C'est pourquoi Pinel disait dans sa clinique : Cette année nous observons les maladies sans les traiter, et l'année prochaine nous les traiterons. On doit scientifiquement adopter l'idée de Pinel sans cependant admettre cette expérience comparative à longue échéance qu'il proposait. (…) L'expérience comparative exige donc, pour être valable, d'être faite dans le même temps et sur des malades aussi comparables que possible. Malgré cela, cette comparaison est encore hérissée de difficultés immenses que le médecin doit chercher à diminuer ; car l'expérience comparative est la condition sine qua non de la médecine expérimentale et scientifique[1] *(…).Tous les jours on peut se faire les plus grandes illusions sur la valeur d'un traitement si on n'a pas recours à l'expérience comparative.* »[2]

Mais Claude Bernard était plus physiologiste que clinicien. Comme nous l'avons dit plus haut, il s'intéressa essentiellement aux mécanismes d'action des médicaments. Et si ses découvertes et sa réflexion révolutionnèrent la médecine et la thérapeutique, il ne fût pas à proprement parler à l'origine de l'ECR. En effet, il lui manquait la clé pour passer de l'« activité » à l' « efficacité » pharmacologique. Prisonnier d'un déterminisme strict et absolu, confirmé par la bactériologie naissante avec les travaux de Pasteur et de Koch, il pensait que seule la connaissance parfaite des mécanismes d'action des médicaments permettrait de prédire leur efficacité clinique. Il ne méconnaissait pas la complexité que représente l'homme malade mais il ne pouvait pas appliquer directement sa méthode expérimentale à la thérapeutique clinique sans passer par l'expérimentation sur l'homme et surtout sur des groupes de malades et l'analyse statistique qui en découle. Comparer un seul malade recevant le traitement à un autre ne le recevant pas n'aurait rien prouvé du tout à cause, d'une part de la trop grande **variabilité** de l'évolution des maladies et d'autre part, de la **comparabilité** impossible de deux malades étant donné le principe selon lequel chaque malade est différent. Nous allons voir que ces deux aspects (variabilité et comparabilité) vont être contournés par l'outil statistique.

---

1 C'est nous qui soulignons

2 Bernard (1984), p272-273

3.4 La prise en compte de la variabilité des maladies : la nécessité des groupes et les débuts de la statistique.

> « …pour reconnaître le meilleur des traitements en usage dans la guérison d'une maladie, il suffit d'éprouver chacun d'eux sur un même nombre de malades, en rendant toutes les circonstances parfaitement semblables ; la supériorité du traitement le plus avantageux se manifestera de plus en plus, à mesure que ce nombre s'accroîtra, et le calcul fera connaître la probabilité correspondante de son avantage, et du rapport suivant lequel il est supérieur aux autres. »[1]

On peut sans aucun doute attribuer à Philippe Pinel [1745-1826] l'idée qu'en médecine clinique les faits vont parler à travers les chiffres obtenus sur de longues séries de malades patiemment colligées. A côté de ses publications psychiatriques, il a laissé un manuel de « médecine clinique »[2] qui contient par exemple la fréquence des accès de fièvre tierce (malaria) ainsi que la relation entre cette fréquence et l'âge des malades. Il en conclut que les enfants guérissent spontanément et n'ont donc pas besoin de traitement. Mais les données obtenues ainsi sont plus observationnelles qu'expérimentales. Philippe Pinel était vraisemblablement plus un analyste de faits qu'un théoricien[3]. C'est donc plutôt avec Pierre Charles Alexandre Louis [1787-1872], et sa « Méthode Numérique », que naît réellement l'étude de l'efficacité des traitements sur des groupes de malades. « *Pierre Louis, reprenant une idée déjà formulée par Philippe Pinel (1745-1826) et Anthelme Richerand (1779-1840), posa le principe d'une « appréciation » comparative des méthodes thérapeutiques*. », écrit Jean Starobinski[4]. Cet éminent phtisiologue exposa ainsi comment

« *on est amené à conclure qu'un traitement est moins efficace qu'un autre si, après l'avoir administré au cours d'une épidémie à 500 malades pris*

---

[1] Laplace Pierre Simon de (178-1912, posth.) Œuvres complètes, Paris, Gauthier-Villars, 14 vols. Inclut : Théorie analytique des probabilités, t VII (1825). In : Fagot-Largeault (1992a), p 281

[2] Pinel (1802), *La Médecine Clinique*. Paris

[3] Fagot-Largeault (1992a), p288

[4] Starobinski (2003), p551

« indistinctement » et l'autre à 500 malades pris « de la même manière », on observe plus de décès dans le premier groupe que dans le second. »[1].

Et déjà, Louis insistait d'une part sur la nécessité de comparer un nombre suffisant de malades pour pouvoir inférer de manière causale le résultat final à l'effet du traitement et d'autre part sur la nécessité de prendre des cas aussi semblables entre eux que possible. Selon Alfredo Morabia, même si Louis n'a pas formulé la notion d'allocation aléatoire (ou randomisation, dont Ronald A. Fisher sera à l'origine en 1930), il peut être considéré comme le précurseur de l'ECR car il en a posé les principales bases : collection standardisée des observations, analyse quantitative des résultats, prise en compte de ce qu'on appelle aujourd'hui les facteurs confondants, et surtout le souci de la comparabilité des groupes[2]. Louis est aujourd'hui considéré comme le premier clinicien « scientifique ». En fait, il devint célèbre en démontrant l'inefficacité de la saignée dans la pneumonie. Alors que ce traitement s'était imposé en France par l'intermédiaire de Broussais, qui justifiait son approche par un raisonnement physiopathologique[3] (on importait en France jusqu'à 42 millions de sangsues en 1833…), il tomba en désuétude peu de temps après la publication de Louis en 1835. Celui-ci, après avoir vérifié que les différents sujets étaient comparables (par leur âge, la gravité des symptômes au début de l'affection, etc…), montra, sur les 27 sujets décédés sur 77 atteints de « pleuro-pneumonie », que plus la saignée était faite tôt (du 1°au 4° jour), plus le taux de décès était élevé : 44% contre 25% (pour la saignée faite du 5° au 9° jour) :

« *Les saignées précoces semblaient faire plus de mal que de bien. « Résultat effrayant, absurde en apparence » conclut Louis, qui ajoute* [4] *:* « *Ainsi, l'étude des symptômes généraux et locaux, la mortalité et les variations de la durée moyenne de la pneumonie, suivant l'époque à laquelle les émissions sanguines furent commencées, tout dépose des bornes étroites de l'utilité de ce moyen de traitement, dans la pneumonie.* »[5] .

---

[1] Louis PCA (1837), p490-491. In : Aboulker (2000)

[2] Morabia (1996b)

[3] Pour Broussais, la saignée locale était le traitement de l'inflammation car elle permettait de corriger la congestion sanguine qui entretenait l'irritation (voir : Foucault (1963)) , et comme les maladies n'étaient pas des entités cliniques différentes et qu'elles relevaient de manifestations non spécifiques de l'inflammation, la saignée était devenu ainsi le traitement de toutes maladies…

[4] Morabia (1996a), p30

[5] Louis (1835), p21

Pour Louis, qui écrivait que l'« *on s'occupe depuis des siècles de la thérapeutique, et la thérapeutique est dans l'enfance.* »[1], la solution devait venir de la statistique : « *une véritable science médicale (…) n'est pas concevable sans le recours aux statistiques* » aurait-il proclamé devant l'Académie de médecine[2] et « *que c'est précisément à cause de l'impossibilité d'apprécier chaque cas avec une exactitude en quelque sorte mathématique, qu'il faut nécessairement compter…* »[3]. Mais Louis rencontra à son époque deux courants d'opposition. «… *tout le monde n'était pas convaincu qu'un avantage « moyen » pour ou contre la saignée dans une série de 78 malades pneumoniques soit intéressant à connaître.* »[4]souligne Fagot-Largeault. D'un côté, un parti conservateur qui l'accuse d'égarer la médecine dans la recherche de généralités statistiques qui n'ont aucune valeur prédictive pour un malade particulier, et de l'autre côté, un parti progressiste, représenté par Jules Gavarret, qui lui reproche par manque de compétence mathématique, d'avoir jugé significatives des différences qui ne le sont point du tout. Il nous semble qu'on ne peut pas décrire l'histoire des ECRs sans citer le nom de Gavarret qui écrit, suivant les traces de Laplace et Poisson, le premier livre de statistique médicale[5] dans lequel lequel il entend montrer aux médecins comment appliquer « aux recherches de thérapeutique » un mode de raisonnement rigoureux. Dans sa préface, il écrit :

« *…si les grands travaux d'anatomie pathologique avaient rendu et rendaient tous les jours d'immenses services dans les recherches entreprises pour découvrir le siège et établir le diagnostic des maladies, la thérapeutique est loin de suivre une marche aussi rapide.* »[6].

Gavarret analysa le débat agité au sein de l'académie des sciences qui eut lieu le 5 octobre 1835 et regretta qu'il n'ait concerné que la question de l'utilité des « rapports numériques » visant à remplacer des mots comme « souvent », « rarement », etc, et pas de méthode numérique proprement dite, « *la partie la plus*

---

[1] Louis (1835), p81

[2] Morabia (1996a), p27

[3] Louis (1835), p76

[4] Fagot-Largeault (1992a), p289

[5] Nous sommes étonnés que son nom n'apparaisse pas dans le tome 3 de « l'Histoire de la pensée médicale en occident » dirigé par Grmek.

[6] Gavarret (1840), p9

importante de la question »[1]. Après avoir lu et « médité » l'ouvrage de Laplace sur les probabilités et celui de Poisson (*Recherches sur la probabilité des jugements*), il décida de « *régulariser l'application de la méthode expérimentale à l'art de guérir.* »[2] car « *les membres de cette société savante n'avaient qu'une idée fort imparfaite de l'emploi du calcul en médecine.* »[3]. Il critiqua donc l'affirmation de Louis concernant la comparabilité des groupes. Louis pensait en effet que « *les erreurs* (…) *étant les mêmes pour deux groupes de malades traités par des procédés différents, ces erreurs se compensent, et peuvent être négligées sans altérer sensiblement l'exactitude des résultats.* »[4]. Mais pour Gavarret, « *c'est justement précisément sur cette compensation des erreurs que les doutes ont été élevés.* »[5]. Il s'agissait en fait d'une affirmation non démontrée qui, selon lui, a fait perdre toute crédibilité à la méthode numérique. « *Il ne suffisait pas de dire que la statistique était possible, il fallait énoncer clairement les conditions auxquelles devaient satisfaire les cas particuliers…* »[6]. Gavarret explique que les observations de Louis portaient sur un trop petit nombre d'observations et qu' « *en prenant pour loi démontrée tout rapport numérique obtenu en thérapeutique, quel que soit le nombre de faits dont il a été déduit, on parviendra à prouver tout ce que l'on voudra* »[7]. Il fût ainsi l'un des premiers à attirer l'attention sur le degré de confiance confiance des résultats obtenus avec la statistique et l'importance de connaître et de fixer les risques d'erreurs. Près d'un siècle avant l'ECR, il montra l' « insuffisance de la logique pour la solution de questions fort importantes » et la « nécessité de recourir au calcul des probabilités pour apprécier l'influence des médications »[8]. Il posa les bases de l'application de la statistique en thérapeutique :

« *Déterminer ce qu'on l'on doit entendre par faits semblables ou comparables, propres à entrer dans la rédaction d'une statistique ; prouver que toute conclusion déduite d'un petit nombre de faits ne mérite en thérapeutique*

---

[1] Gavarret (1840), p14

[2] Gavarret (1840), p13

[3] Gavarret (1840), p14

[4] Louis (1835), p76

[5] Gavarret (1840), p20

[6] Gavartet (1840), p22

[7] Gavarret (1840), p23. Sur les 107 cas de pneumonies étudiés par Louis, il écrit : « *Voilà donc ce qu'on a appelé des propositions appuyées sur de très grands nombres !* », p24.

[8] Gavarret (1840), p44

aucune confiance, que toute statistique, pour fournir des indications admissibles, doit contenir plusieurs centaines d'observations ; faire voir comment les lois déduites a posteriori ne sont jamais vraies que dans certaines limites d'oscillation, et donner le moyen de déterminer ces limites dans chaque travail particulier. »[1]

Il est clair que les réflexions de Gavarret sont remarquables[2] et doivent être considérées comme à l'origine de l'usage des statistiques dans l'évaluation de l'efficacité des traitements et donc à la base de l'ECR dans sa forme actuelle.

Mais quoiqu'il en soit, force est de constater que la méthode numérique de Louis, tout comme le « perfectionnement » statistique de Gavarret, vont disparaître de la pensée médicale française pendant près d'un siècle. Comment expliquer et comprendre ce phénomène d'autant que la Méthode Numérique fût reprise par les élèves américains de Louis, comme Jackson qui a traduit et préfacé « *Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires, et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie* ». Ces médecins sont aujourd'hui considérés comme étant à l'origine de l'école épidémiologique clinique et de la santé publique aux Etats-Unis et en Angleterre, qui s'imposera, comme on le sait aujourd'hui, avec l'ECR.

3.5 Pourquoi la *Méthode Numérique* et les *Principes de Statistique Médicale* ne se sont pas développés en France après 1840 ?

Une première réponse consiste à dire que ces travaux concernaient davantage la santé publique que la médecine proprement dite, c'est-à-dire, à l'époque, l'anatomo-clinique qui occupait une position dominante. Les méthodes épidémiologiques n'étaient encore que balbutiantes et pas encore acceptées pour interroger des hypothèses cliniques[3]. Broussais, partisan de la clinique et de l'anatomo-pathologie, était probablement l'adversaire le plus emblématique de Louis. D'ailleurs, c'est bien les travaux de Louis sur les effets de la saignée qui

[1] Gavarret (1840), p26

[2] Comme l'ont bien noté d'ailleurs les philosophes anglo-saxons comme Wulff, Andur Pedersen, Rosenberg. (1993), p57-59

[3] Morabia (1996b)

s'opposèrent aux pratiques générales de saignées abondantes dont Broussais était le principal détracteur[1].

On a également incriminé l'esprit français, le manque d'institutions statistiques s'intéressant à la santé publique, les lacunes de l'enseignement de la statistique en médecine.[2] Mais en fait, il nous semble que deux raisons historiques et épistémologiques peuvent expliquer ce constat. La première est sans doute le principe selon lequel « *il n'y a pas de maladie, il n'y a que des malades* », paradigme dominant à l'époque et inclus dans la conception vitaliste, qui empêcha probablement la méthode numérique d'éclore étant donné qu'elle supposait de regrouper les malades et de les transformer en « cas » semblables afin de mieux les comparer. En effet, même si l'idée que « *la certitude médicale se constitue non pas à partir de l'individualité complètement observée, mais d'une multiplicité entièrement parcourue de faits individuels* »[3] faisait son chemin dans les esprits des médecins du 19ème siècle, le principe qui fait que chaque personne malade est unique et donc par essence non comparable, était l'argument principal des opposants à la méthode numérique de Louis[4]. Patrice Bourdelais rapporte bien les raisons de l'opposition à la méthode numérique et les critiques qui furent faites à l'occasion d'une controverse à l'Académie des sciences et de Médecine en 1835-1837:

> « *les principales critiques (...) concernent la tendance à vouloir appliquer la statistique à la plupart des « questions transcendantes de la thérapeutique » ; le fait de dépouiller l'homme de son individualité alors que le médecin doit soigner un individu et non des masses ; la difficulté qu'il y aurait à appliquer à un individu les lois, même les mieux établies (...) ; le calcul des probabilités exige des masses infinies ; la statistique ne décrit qu'une partie de la réalité, le plus grand nombre de faits échappent au calcul, au contrôle, à la comparaison...* »[5]

L'autre raison fût sans aucun doute l'avènement du déterminisme en médecine, via d'une part la physiologie et l'influence majeure de la pensée de Claude Bernard qui développa la médecine expérimentale et rejeta la statistique

---

[1] Voir Bourdelais (1999) et Jorland (1999)

[2] Voir Fagot-Largeault (1992a), p 290 et Schwartz (1994), p76-81

[3] Foucault (1963), p101.

[4] Louis lui-même tenta de répondre à cette objection qui prétend que deux malades ne seront jamais parfaitement identiques, mais il ne fût pas entendu. (Voir Louis (1835), p72-74)

[5] Bourdelais (1999), p117

comme moyen de faire advenir la science en médecine[1] ; et d'autre part via les succès de la microbiologie avec les travaux de Pasteur et de Koch. En effet, la statistique ne concerne que les phénomènes variables. Elle est peu utile dans un déterminisme strict, où la cause entraîne **toujours** l'effet, comme Koch a pu le formuler dans ses postulats issus de la découverte du mycobacterium tuberculosis **toujours** impliqué dans la tuberculose[2].

Il est clair que la pensée de Claude Bernard et sa conception de la médecine scientifique fondée sur la méthode expérimentale eurent une influence majeure dans le monde médical du XIX^{ème} siècle et XX^{ème} siècle. Or celui-ci a combattu vigoureusement et on ne peut plus clairement la place de la statistique en médecine dans son « *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* » et également dans ses « *Principes de médecine expérimentale* »[3], l'accusant de détourner la médecine du déterminisme expérimental, la seule voie possible, selon lui, pour qu'elle devienne vraiment scientifique :

« *Une autre forme d'application très fréquente des mathématiques à la biologie se trouve dans l'usage des moyennes ou dans l'emploi de la statistique qui, en médecine et en physiologie, conduisent pour ainsi dire nécessairement à l'erreur. (…) L'emploi des moyennes en physiologie et en médecine ne donne le plus souvent qu'une fausse précision aux résultats en détruisant le caractère biologique des phénomènes*[4]*. (…) La statistique ne saurait donc enfanter que les sciences conjecturales ; elle ne produira jamais les sciences actives et expérimentales, c'est-à-dire les sciences qui règlent les phénomènes d'après les lois déterminées. On obtiendra par la statistique une conjecture avec une probabilité plus ou moins grande, sur un cas donné, mais jamais une certitude, jamais une détermination absolue*[5]*. (…) En un mot, en se fondant sur la statistique, la médecine ne pourrait être jamais qu'une science conjecturale ; c'est seulement en se fondant sur le déterminisme expérimental qu'elle deviendra une science vraie, c'est à dire une science certaine.* »[6]

Et même s'il considère l'importance des mathématiques dans l'étude des phénomènes vivants : « *Ce n'est point que je condamne l'application mathématique dans les phénomènes biologiques, car c'est par elle seule que, dans la suite, la*

---

[1] Bourdelais (1999), p118

[2] Voir Evans AS. (1976), «Causation and Disease : The Henle-Koch postulates revisited» . *Yale J. Biol. Med. 1*976, 49, 175-195.

[3] Bernard (1987), p66-75

[4] Bernard (1984), p191

[5] Bernard (1984), p196

[6] Bernard (1984), p197

science se constituera… »[1] et l'utilité de la statistique dans les phénomènes indéterminés, dans le sens où elle guide seulement le chercheur dans la recherche des causes déterminées et l'établissement de certitudes : « *La statistique ne s'applique donc qu'à des cas dans lesquels il y a encore indétermination dans la cause du phénomène observé.* »[2] ; il n'aura de cesse de répéter :

«… j*amais la statistique, (…), ne peut donner la vérité scientifique et ne peut constituer par conséquent une méthode scientifique définitive.* »[3] et que « *la critique expérimentale (…) doit faire repousser la statistique comme base de la science pathologique et thérapeutique expérimentales* »[4] en raison de l'incompatibilité de la la statistique avec le déterminisme des phénomènes : « *J'avoue que je ne comprends pas pourquoi on appelle* lois *les résultats qu'on peut tirer de la statistique ; car la loi scientifique, suivant moi, ne peut être fondée que sur une certitude et sur un déterminisme absolu et non sur une probabilité.* »[5]

Pour Claude Bernard, il ne faut pas renoncer à étudier la variabilité et la complexité des phénomènes physiologiques et pathologiques en la réduisant dans une moyenne ou dans une probabilité mais au contraire en cherchant leur « déterminisme spécial », c'est-à-dire les « conditions » qui permettent d'expliquer cette variabilité et cette complexité : « *L'état scientifique sera long à se constituer et plus difficile en médecine à cause de la complexité des phénomènes ; mais le but du médecin savant est de ramener dans sa science comme dans toutes les autres l'indéterminé au déterminé.* »[6] et si un phénomène varie dans le temps ou dans l'espace, il ne faut pas, selon lui, exprimer cette inconstance en terme probabiliste (ce phénomène a une chance sur cent de se produire) mais en chercher les explications : « *Si donc il diffère dans ses manifestations, c'est que les conditions diffèrent* »[7] car « *il n'y a pas de lois dans l'indéterminisme ; il y en a que dans le déterminisme expérimental…* »[8]. En effet, pour Claude Bernard, invoquer le « hasard » pour « régir les phénomènes » ne peut servir à fonder une médecine vraiment scientifique car le but ultime de l'homme savant, en médecine comme dans

---

[1] Bernard (1984), p186

[2] Bernard (1984), p197

[3] Bernard (1984), p194

[4] Bernard (1984), p272

[5] Bernard (1984), p194

[6] Bernard (1984), p197

[7] Bernard (1984), p197

[8] Bernard (1984), p197

toutes sciences « *consiste à faire diminuer et à refouler l'indéterminisme à mesure qu'à l'aide de la méthode expérimentale il gagne du terrain sur le déterminisme.* »[1]

Il est intéressant de noter que sa réflexion portait aussi sur la guérison et l'efficacité des thérapeutiques, question qui nous préoccupe dans ce travail car il appliquait bien évidemment ce principe de déterminisme à la maladie et sa résolution. C'est ainsi qu'il critiquait la méthode numérique de Louis, sans la nommer d'ailleurs :

« *J'appliquerai encore ce que je viens de dire à toutes les statistiques faites pour connaître l'efficacité de certains remèdes dans la guérison des maladies. (...) Les coïncidences, dit-on, peuvent jouer dans les causes d'erreurs de la statistique un si grand rôle, qu'il ne faut conclure que d'après des grands nombres. Mais le médecin n'a que faire de ce qu'on appelle la loi des grands nombres, loi qui, suivant l'expression d'un grand mathématicien, est toujours vraie en général et fausse en particulier. Ce qui veut dire que la loi des grands nombres n'apprend jamais rien pour un cas particulier. Or, ce qu'il faut au médecin, c'est de savoir si son malade guérira, et la recherche du déterminisme scientifique seul peut le conduire à cette connaissance. Je ne comprends pas qu'on puisse arriver à une science pratique et précise en se fondant sur la statistique.* »[2]

Mais paradoxalement, il va plus loin se servir de l'exemple de la démonstration de l'inefficacité de la saignée dans la pneumonie pour justifier l'importance de l'expérience comparative, occultant la « partie statistique » du raisonnement, en citant le rapport de Béclard de 1863 alors que nous l'avons vu, c'est bien Louis en 1835 qui en est à l'origine : « *L'expérience comparative a montré en effet que le traitement de la pneumonie par la saignée, que l'on croyait très efficace, n'est qu'une illusion thérapeutique* »[3].

Cela explique en partie pourquoi la *méthode numérique* de Louis et *la statistique médicale* de Gavarret ne se sont pas développées en médecine après 1835. En ce qui concerne l'évaluation des traitements, il fallut attendre en fait le retour du pragmatisme anglais et américains au début du XXème avec ceux que Harry Mark appellent les « réformateurs thérapeutiques » comme Torald, puis surtout Austin Bradford Hill, reprenant les travaux des statisticiens « *doués d'une rare intuition* »[4], parmi lesquels Jerzy Neyman, Karl Pearson, ou Ronald A. Fisher,

---

[1] Bernard (1984), p198

[2] Bernard (1984), p195 et 196

[3] Bernard (1984), p273

[4] Schwartz (1994), p78

pour voir apparaître l'ECR dans sa forme actuelle. En France, comme le rappelle Daniel Schwartz, l'enseignement et la recherche en matière de statistique ne se développeront qu'à partir des années 1970[1], soit plus d'un siècle après la *méthode numérique.*

4 La preuve de l'efficacité des médicaments

4.1 L'approche contrefactuelle de la causalité

Après cette rapide description de l'histoire des essais cliniques au 18ème et 19ème siècle, retournons notre question de départ : comment peut-on prouver qu'un remède est efficace ou comment attribuer la guérison au remède prescrit ? Selon le psychiatre Arthur K. Shapiro, cette question ne serait apparue qu'au 18ème siècle, c'est-à-dire très tardivement dans l'histoire de la médecine[2]. La raison évoquée est souvent celle de la pauvreté des moyens thérapeutiques avant cette période. Goodwin écrit par exemple qu' « *avant le 18ème siècle, il n'était guère nécessaire de faire la différence entre les effets placebos et les effets des traitements spécifiques, fort peu nombreux.* »[3]. Cette raison nous paraît fausse, la pharmacopée était déjà riche au 17ème siècle[4]. Il nous semble que même si les découvertes de médicaments ont été de plus en plus nombreuses au cours des 18ème et 19ème siècles, c'est plutôt avec la réflexion explicite de Francis Bacon [1561-1626] sur la méthode expérimentale, sur la nécessité de l'expérience pour établir des faits scientifiques[5] et l'évolution des idées sur la causalité initiée par David Hume [1711-1776] dans son « *Enquête sur l'entendement humain* (1748) » que la question de la preuve de l'efficacité des remèdes est apparue. En effet, cette question est celle de l'attribution **causale.** Lorsqu'un malade est guéri ou soulagé après la prise d'un remède, on attribue généralement le changement d'état à la prise du remède. Cette attribution causale est un phénomène psychologique très étudié en psychologie sociale. Elle ne prouve évidemment pas le fait que le remède soit la vraie cause du changement d'état observé. D'autres facteurs sont intervenus et on peut aussi attribuer le

[1] Schwartz (1994), p80

[2] Shapiro (1997), p1-27

[3] Goodwin et al. (1982)

[4] Chast (1995)

[5] Grmek (1997), p 23

changement d'état observé à d'autres causes. L'erreur logique « *post hoc ergo propter hoc* » (« après cela donc à cause de cela ») est évidente. Comme le soulignent Paolaggi et Coste, « *en médecine, cette erreur est souvent commise dans l'appréciation (...) de l'efficacité d'un traitement* »[1]. Un changement temporel entre deux états ne suffit pas la plupart du temps à établir un lien causal. Il existe une seule condition où ce changement d'état après la prise d'un remède prouve ce lien causal : celle où l'état est strictement stable (invariant) et non influencé par ce qu'on nomme l'effet placebo. Dans ce cas, le fait que l'état se modifie après la prise du remède prouve l'effet du remède. Ainsi en est-il des situations cliniques **toujours** mortelles[2]. L'évaluation expérimentale devient dans ces cas évidemment inutile : l'empirisme suffit. C'est probablement par ces situations médicales que certaines plantes, certains objets ou certaines procédures ont été considérées comme thérapeutiques et ont traversé l'histoire pour être encore utilisées de nos jours. Mais la plupart du temps, c'est la **variabilité** qui prévaut[3]. Et c'est dans ces situations que la preuve de l'efficacité de la thérapeutique devient plus difficile car il faut faire la preuve du lien causal. L'histoire et la méthodologie de l'ECR sont conditionnées par cette idée de preuve causale face au problème de la variabilité[4].

En fait, la question de la preuve de l'efficacité d'un traitement revient à établir la causalité entre l'effet observé et la prise de ce traitement, ce que les statisticiens, Donald Rubin[5] et Paul Holland[6], ont nommé « *causal treatment effect* ». D'un point point de vue formel, Rubin et Holland, à la suite de Jerzy Neyman[7], définissent « *l'effet causal individuel* » du traitement par la différence entre la réponse observée (Y) chez un individu (u) exposé à un traitement (t) et la réponse chez le même individu dans les mêmes conditions (c) non exposé au traitement :

---

[1] Paolaggi et Coste (2001), p42

[2] Ainsi en est-il des méningites tuberculeuses...Voir : Cucherat et al. (2004) ; C'est également le cas pour les sauts d'avions sans parachute ! Voir : Smith GC, Pell JP. (2003), «Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials.» *BMJ*, 327, 1459-61

[3] Sjöqvist (1985)

[4] Schwartz (1994), p5-10

[5] Rubin (1974)

[6] Holland (1986)

[7] Neyman (1923/1990).

Effet causal individuel = Yt(u) -Yc(u).

Cet effet causal du traitement est difficile voire impossible à déterminer pour un individu du fait que d'autres facteurs ont pu intervenir entre la prise du traitement et l'effet observé (*facteurs de confusions*). Cet effet causal individuel ne peut être estimé que par « *l'effet causal moyen* ». De nombreux philosophes considèrent qu'un traitement T est efficace sur une maladie M si T augmente la probabilité de guérison G. Howard Brody écrit par exemple que : « *T is a therapy for condition C if and only if it is believed that administration of T to a person with C increases the empirical probability that C will be cured, relieved, or ameliorated, as compared to the probabilty that this will occur without T* »[1].

D'un point de vue formel, on peut écrire que T est efficace si :

p (G/T) > p (G/- T)

Comme le rappelle le professeur Stephen Senn, statisticien à Glasgow, l'effet d'un traitement ainsi défini se conçoit par une approche contrefactuelle de la causalité : « *the effect of any treatment for a given patient is the <u>difference</u>*[2] *between what happened to the patient as a result of giving the treatment and what would have happened had treatment been denied* »[3]. Cette approche de la causalité, qui conçoit la relation causale en termes de dépendance contrefactuelle, a été esquissée par Hume en 1748 : « un objet est la cause d'un autre » signifie que « si le premier objet n'avait pas existé, le second n'aurait jamais existé »[4]. Elle soutend les principes principes de la méthode expérimentale énoncés par Claude Bernard et ceux de la *méthode de différence* conceptualisée par John Stuart Mill.

[1] Brody (1977), p38

[2] C'est nous qui soulignons

[3] Senn (2007), p28

[4] Hume (1748/1947) p124-5

4.2 La Méthode de Différence et l'expérience comparative

Selon le philosophe des sciences Kenneth F. Schaffner[1], on peut considérer en effet que l'ECR a ses racines méthodologiques et épistémologiques dans ce que John Stuart Mill a appelé la *Méthode de Difference*[2]. Cette méthode, née avec Francis Bacon selon Mill[3], est la clé de voûte de la méthode scientifique parce qu'elle consiste à subordonner l'induction à la déduction dans l'acquisition de preuves et dans l'établissement des liens de causalité entre les phénomènes : « *Ainsi, il est évident que c'est par la Méthode de Différence seule qu'on peut, par voie de l'expérience directe, arriver avec certitude aux causes.* »[4] écrit Mill. Pour Claude Bernard, la déduction, qui consiste à poser d'abord une hypothèse puis à la vérifier expérimentalement, est en effet considérée comme la meilleure méthode, quant elle est possible, pour pouvoir établir des « faits » scientifiques généralisables[5].

Il est intéressant de noter que Claude Bernard distinguait l'expérience comparative de la méthode de différence, car pour lui, cette dernière supposait que l'on connaisse tous les facteurs impliqués dans les résultats observés pour pouvoir en dégager le « fait » par soustraction : « *L'expérience comparative n'est pourtant pas précisément ce que les philosophes ont appelés la méthode par différence.* »[6]. Or, il est clair que d'un point de vue logique, on peut assimiler les deux méthodes comme le précise Schaffner[7], en témoigne l'expression « *moins une* » que Claude Bernard va prendre de nombreuses fois dans son argumentation :

« *Les phénomènes physiologiques sont tellement complexes, qu'il ne sera jamais possible d'expérimenter avec quelque rigueur sur les animaux vivants, s'il fallait nécessairement déterminer toutes les modifications que l'on peut apporter dans l'organisme sur lequel on opère. Mais heureusement il nous suffira*

---

[1] « *Especially significant are control experiments that are essentialy equivalent to following John Stuart Mill's method of difference…* » : Schaffner (1993), p142 ; Voir aussi Boring (2009), p8-14

[2] Mill (1988), p429

[3] « *Ce terme (…) est très propre à exprimer l'opération analogue qui depuis Bacon est considérée comme le fondement de la recherche expérimentale…* » : Mill (1988), p430

[4] Mill (1988), p433

[5] Bernard (1984) : « De l'induction et de la déduction dans le raisonnement expérimental »,p78-90

[6] Bernard (1984), p182

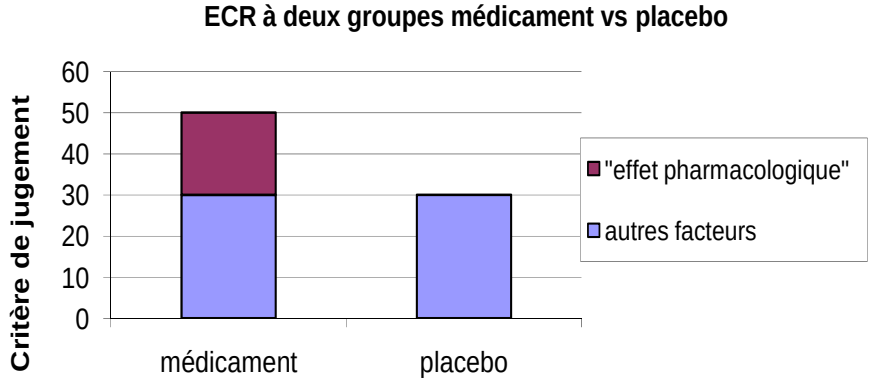
[7] Voir aussi : Schaffner (1983)

heureusement de bien isoler le seul phénomène sur lequel doit porter notre examen en le séparant, à l'aide de l'expérimentation comparative, de toutes les complications qui peuvent l'environner. Or l'expérimentation comparative atteint ce but en ajoutant dans un organisme semblable, qui doit servir de comparaison, toutes les modifications expérimentales, moins une, qui est celle que l'on veut dégager. »[1]

L'expression « *moins une* » ne signifie en effet rien d'autre que la méthode de différence appliquée à l'expérience comparative. Ainsi, dans le chapitre « Des quatre méthodes de recherche expérimentale », Mill écrit ce qui est pour lui « le principe régulateur de la méthode de différence » :

« *Si un cas dans lequel un phénomène se présente et un cas où il ne se présente pas ont toutes leurs circonstances communes, hors une seule, celle-ci se présentant seulement dans le premier cas, la circonstance par laquelle seule les deux cas diffèrent est l'effet, ou la cause, ou partie indispensable de la cause, du phénomène.* »[2]

Cette méthode permet donc l'imputation causale d'un phénomène observé grâce à la **soustraction** des autres phénomènes, considérés comme « identiques » dans les deux bras de l'expérience comparative. On retrouve l'un des principes méthodologiques de l'ECR où pour ce qui est du médicament, l'effet pharmacologique est une différence entre les deux groupes :



Afin que la différence et la comparaison aient un sens, tous les autres facteurs doivent bien entendu être « identiques », c'est-à-dire répartis de manière équivalente

[1] Bernard (1984), p183. C'est nous qui soulignons

[2] Mill (1988), p430

d'un point de vue quantitatif dans chaque groupe[1], ce que notait d'ailleurs parfaitement Mill : « *Les deux cas à comparer doivent être exactement similaires dans toutes les circonstances, excepté celle qui est l'objet de l'investigation.* »[2]. C'est ce qu'on appelle plus généralement la clause « *ceteris paribus* »[3]. Dès lors, le problème sera celui du choix des « cas à comparer ». En effet, il n'est pas possible pour le cas d'un individu de savoir quel aurait été son état s'il n'avait pas pris le remède. La comparaison ne peut donc se faire qu'avec un autre individu présentant théoriquement les mêmes caractéristiques. C'est ici que va se poser le problème de la comparabilité.

5 « La méthode de Différence est inapplicable en médecine » : le problème de la comparabilité selon Mill.

Pour John Stuart Mill, la méthode de différence n'est pas applicable pour l'évaluation de l'effet d'un traitement car on ne connait pas tous les facteurs pouvant entrer en compte dans le résultat final. En effet, les « deux cas à comparer » peuvent être différents par le biais de facteurs inconnus[4] :

« *L'expérimentation doit viser à obtenir une réponse directe à cette question: le mercure est-il ou n'est-il pas apte à guérir la maladie? Voyons donc jusqu'à quel point les règles ordinaires de l'expérimentation peuvent être suivies dans ce cas-ci. Lorsque nous projetons une expérience pour constater l'effet d'un agent donné, nous ne manquons jamais, quand nous le pouvons, de prendre certaines précautions. En premier lieu, nous introduisons l'agent dans un ensemble de circonstances exactement déterminées? Or, il est à peine besoin de remarquer combien cette condition est loin d'être réalisable dans les cas relatifs aux phénomènes de la vie; combien nous sommes loin de connaître toutes les circonstances qui préexistaient dans tel ou tel cas où le mercure a été administré. Cette difficulté, insurmontable dans la plupart des cas, peut pourtant ne l'être pas dans tous. Il est possible quelquefois, dans la mesure où une foule de causes se rencontrent, de savoir exactement quelles sont les causes. En outre, la difficulté peut être atténuée par la répétition des expériences sous des conditions qui rendent improbable que quelqu'une de ces causes inconnues existe dans toutes. Mais quand cet obstacle est levé, nous en rencontrons un autre, souvent encore plus sérieux. En voulant instituer une expérience, nous ne sommes pas suffisamment sûrs qu'il n'y a pas, dans le cas*

---

[1] Lièvre (2003)

[2] Mill (1988), p431

[3] Expression latine qui signifie : « *toutes choses étant égales par ailleurs* ». L'expression est utilisée lorsqu'on veut comparer deux choses en postulant qu'elles ne diffèrent que sous un certain aspect (qui nous intéresse tout particulièrement) : Voir Nadeau (1999), p53

[4] Ces facteurs sont nommés « facteurs de confusion » dans la méthodologie de l'ECR. Voir Cucherat et al. (2004), p34

expérimenté, quelque circonstance inconnue. Il faut encore qu'aucune des circonstances connues n'ait des effets qui pourraient être confondus avec ceux de l'agent dont nous étudions les propriétés. Nous nous donnons beaucoup de peine pour exclure toutes les causes susceptibles d'entrer en composition avec la cause donnée; ou bien si nous sommes forcés d'en laisser quelques unes, nous avons soin de les circonscrire de manière à pouvoir apprécier et calculer leur part d'influence, de telle sorte que, soustraction faite de ces autres effets, l'effet de la cause donnée puisse apparaître comme phénomène résidu. Ces précautions sont impossibles dans les cas comme ceux que nous examinons maintenant. Le mercure étant expérimenté avec une multitude inconnue (ou même connue, si l'on veut) d'autres circonstances influentes, le fait seul qu'elles sont influentes implique qu'elles masquent l'effet du mercure, et nous empêchent de voir s'il a produit ou non quelque résultat. A moins de connaître déjà ce qui doit être attribué à chaque autre circonstance (c'est à dire à moins de supposer résolu le problème même qu'on cherche à résoudre), on ne peut pas assurer que ces autres circonstances n'ont pas pu produire l'effet total, sans ou malgré le mercure. La Méthode de Différence, dans son application ordinaire, consistant à comparer l'état des choses qui suit l'expérience avec l'état des choses qui l'a précédée, se trouve, dans ces cas d'entremêlement des effets, tout à fait inutile, parce que des causes autres que celles qu'on cherche à déterminer ont agi dans l'intervalle. Quant à l'autre mode d'emploi de la Méthode de Différence, consistant à comparer, non plus le même cas à deux périodes diverses, mais des cas différents, il est ici tout à fait chimérique. Il est, en effet, douteux que dans des phénomènes si compliqués, il se rencontre jamais deux cas parfaitement similaires dans toutes leurs circonstances, hormis une seule, et se rencontreraient-ils, il ne serait pas possible de savoir qu'ils sont exactement semblables »[1]

Ainsi en cette fin du 19ème siècle, si le problème de la variabilité des phénomènes vivants trouve une solution dans le regroupement « de cas » et l'analyse de leur distribution, moyenne et variance il semble que le problème de la comparabilité n'en n'ait pas. De nos jours, dans la méthodologie de l'ECR, ce problème rejoint en fait celui des facteurs de confusions ainsi que celui des biais.

5.1 Les facteurs de confusion et les biais

Pour comprendre la méthodologie actuelle de l'ECR, il est nécessaire de rappeler quelques notions méthodologiques. L'établissement d'un lien causal entre la thérapeutique et son effet nécessite la comparaison entre deux groupes de sujets, l'un recevant le traitement, l'autre ne le recevant pas. Mais pour que l'on puisse attribuer causalement la différence entre les deux groupes au traitement évalué, il faut que l'expérimentation soit protégée au maximum des biais et qu'elle prenne en compte

[1] Mill (1988), p 506-507. C'est nous qui soulignons.

les facteurs de confusion pouvant être responsable causalement de ce résultat[1]. En effet, comme le rappelle Berger, les biais et les facteurs de confusion représentent des hypothèses alternatives pouvant expliquer le résultat expérimental[2].

Notons bien que les facteurs de confusion et les biais ne sont pas identiques

- Le facteur de confusion est une « **cause** » tandis que le biais est une « **erreur** ». Selon Cucherat et al un facteur de confusion produit « d*es effets qui peuvent être pris pour ceux d'un traitement qui en fait en est dépourvu* »[3]. Pour l'évaluation de l'efficacité d'un traitement, l'effet placebo et le phénomène statistique de régression à la moyenne[4] sont considérés comme des principaux facteurs de confusion. L'effet des facteurs de confusions est pris en compte grâce à l'utilisation d'un groupe de référence appelé « groupe contrôle ».

- Un biais est une plus une notion statistique[5]. Il s'agit d'une « *erreur systématique entre une estimation et la véritable valeur du paramètre estimé* »[6], c'est une « *cause qui conduit à un résultat erroné* ». « *Un biais peut être introduit par une différence systématique entre les deux groupes, dû à autre chose qu'au traitement étudié et qui ne permet donc pas d'attribuer au seul traitement la différence observée entre les résultats* ».

- Un biais se distingue donc d'une « **erreur aléatoire** » qui peut également fausser les résultats mais dans ce cas l'erreur aléatoire est uniquement d'origine statistique car elle est liée aux fluctuations d'échantillonnage. Elle pose le problème de la généralisation des résultats observés dans l'échantillon expérimental, c'est à dire de l'inférence statistique.

---

[1] Gluud (2006)

[2] Berger et al. (2009)

[3] Cucherat et al. (2004), p34

[4] Ce phénomène, observé pour la première fois par l'anglais Galton (1822-1911) sur la taille des individus, met en évidence le fait que des mesures répétées dans une même population tendent davantage vers la moyenne (des parents plus grands que la moyenne des tailles de la population ont des enfants plus proches d'elle, etc.).

[5] Lièvre (2003)

[6] Cucherat et al. (2004), p37. Le dé pipé ou la balance faussée en sont de bons exemples. En effet, dans ces cas, les résultats sont ainsi systématiquement faussés ou biaisés

Parmi tous les biais possibles, Gordon Guyatt, le premier auteur de l'article fondateur de l'EBM, et ses collaborateurs, en soulignent au moins trois[1] :

- Les groupes peuvent être différents au début de l'étude
- Les groupes peuvent recevoir des traitements différents indépendamment de celui qui est évalué
- Les groupes peuvent être différents à la fin de l'étude indépendamment du traitement reçu

5.2 Comment rendre les groupes comparables ?

Assurer la comparabilité initiale entre les deux groupes est donc le premier problème méthodologique de l'expérience comparative et donc de l'ECR. Comme le rappelle le statisticien Daniel Schwartz, la constitution de groupes comparables a toujours été le problème des médecins cherchant à évaluer l'efficacité des thérapeutiques, « *ce qui est bien compréhensible, puisque la notion même de comparabilité, pour des groupes composés d'individus différents, est loin d'être claire…* »[2].

En effet, seule une comparabilité « parfaite » permet de pouvoir attribuer de manière causale la différence observée entre les deux groupes à l'effet « propre » du médicament évalué, les groupes ne diffèrent que par le médicament évalué « tout chose égale par ailleurs »[3]. Peter Armitage, statisticien et collègue de Bradford Hill écrit :

« *The main requirement of a method for comparing the therapeutic effects of different treatments is that there must be no systematic bias tending to favour one or other treatment. If treatments are to be compared on different groups of patients we must try, as far as possible, to ensure that these groups are similar in all relevant respects, except in the treatments they receive*» [4].

Si les groupes diffèrent par une seule caractéristique, connue ou inconnue, on ne peut attribuer de manière causale la différence observée à l'effet propre du médicament car celle-ci peut être liée à cette seule caractéristique.

---

[1] Guyatt *et al.* (2008), p 62

[2] Schwartz (1994), p49

[3] Clause « ceteris paribus »

[4] Armitage (1960), p14

La méthode des témoins historique de Pinel (« Cette année nous observons sans traiter, l'année prochaine nous traiterons, et nous verrons la différence ») fût très vite contestée, par exemple par Claude Bernard lui même[1], étant donné que les mêmes maladies peuvent présenter de grandes variations d'une année sur l'autre. Gavarret avait quant à lui aussi déjà bien vu qu'il s'agissait du problème principal de toute méthode numérique :

« *On n'est même pas d'accord sur la question de savoir si, en médecine, deux observations peuvent jamais être considérées comme des unités comparables. C'est dans la solution préalable de cette difficulté qu'on doit chercher les moyens de soutenir ou de combattre la possibilité de l'introduction de la statistique en médecine. Lors de l'apparition de la méthode numérique, tout le monde sentit que là se trouvait le véritable nœud de la question*. »[2]

En 1898, Johannes Fibiger (1867-1928) testa l'efficacité d'un sérum anti-diphtérique en le donnant *alternativement* à un malade sur deux[3]. Ce plan est aujourd'hui récusé parce que connaître l'alternance peut biaiser l'allocation, mais « ce fût un grand progrès »[4] souligne Fagot-Largeault. En effet, Karl Pearson prôna ce type d'allocation alternative pour un essai de vaccination contre la typhoïde[5] et elle fût utilisée jusqu'en 1934 dans le premier essai multicentrique organisé par le Medical Research Council (MRC) dans l'évaluation de l'efficacité d'un sérum contre la pneumonie lobaire[6] mais elle ne constitue pas ce qu'on appelle aujourd'hui aujourd'hui « randomisation », ou allocation aléatoire des traitements entre les deux groupes.

Ainsi, avant la seconde guerre mondiale, le choix des témoins était laissé aux médecins « experts ».

« *A cette époque, les médecins avaient tendance à valoriser avant tout le savoir-faire individualisé du spécialiste. L'expertise, et non le hasard, était considéré comme le meilleur garant d'une distribution équitable des malades entre un groupe expérimental et un groupe témoin*. »[7] précise Ilana Löwy.

---

[1] Bernard (1984), p272

[2] Gavarret (1840), p20

[3] Löwy (2003), p443

[4] Fagot-Largeault (1992a), p294

[5] Pearson (1904)

[6] "The serum treatment of lobar pneumonia : A report of the Therapeutic Trials Committee of the Medical Research Council" , *Lancet* 1934, 1, 290-295.

[7] Löwy (2003), p443

Selon Harry Marks, jusqu'à la première utilisation de la randomisation (ou allocation aléatoire) en 1948 :

« *une expérience « bien contrôlée » désignait une expérience dans laquelle un groupe de comparaison soigneusement choisi servait de « témoin » quant aux effets de la sévérité de la maladie et des guérisons spontanées, mais pouvait également désigner une étude dans laquelle les facteurs perturbants de régime, de comorbidité, etc., avaient été réduits au minimum. Dans les deux cas, l'usage des « contrôles » dépendait de la capacité de l'expérimentateur à reconnaître les circonstances susceptibles d'affecter les résultats du traitement*. »[1].

Pour remettre en cause l'autorité des experts il fallait montrer que ceux-ci pouvaient ne pas parvenir à rendre comparables les groupes. Ce fût le cas dans une étude en 1928[2].

6 La randomisation

6.1 Randomisation et « Comparabilité »

6.1.1 Le contrôle du biais de sélection

En fait, c'est l'utilisation de la randomisation, ou allocation aléatoire des traitements, qui va permettre de contourner le problème de la comparabilité, à défaut de le résoudre[3]. La randomisation présente en effet plusieurs propriétés qui en font un outil majeur de l'expérimentation[4]. Cette technique, qui a son origine dans l'évaluation des expériences de psychophysiques et de parapsychologie dans la fin du 19ème siècle selon Iacking[5], va être conceptualisée et popularisée par le statisticien Ronald Arthur Fisher dans les années 1920-1930 pour évaluer les différents engrais en agronomie. Pour la médecine, c'est au statisticien anglais Austin Bradford Hill (1891-1991) que l'on doit le premier essai clinique randomisé

---

[1] Marks (1999), p 203

[2] « *L'essai thérapeutique multicentrique conduit aux Etats-Unis à partir de 1928 pour comparer les effets des médicaments utilisés dans le traitement de la syphilis, illustra les difficultés de passer outre la primauté de l'expertise médicale. Les participants à et essai ne réussirent pas à se mettre d'accord sur les critères de comparaison de l'état des malades* » : Löwy (2003), p443

[3] Rosenbaum (2005), p147

[4] Voir en particulier Rosenberger (2002)

[5] Hacking (1988). On notera que Charles Sanders Peirce et Charles Richet s'intéressèrent de près à ces expériences de parapsychologie pour savoir si le hasard ne pouvait pas à lui seul expliquer les observations. Voir par exemple : Richet C (1884), « La suggestion mentale et le calcul des probabilités ». *Revue Philosophique de la France et de l'Etranger*, 18, 609-674.

concernant l'étude de la streptomycine dans la tuberculose publié en 1948[1]. C'est cette étude, plus que les arguments logiques et statistiques de Fisher, qui convainquit la communauté médicale de la nécessité d'adopter cette technique d'allocation des traitements au hasard. Il est intéressant de noter que la justification de la randomisation fût plus éthique que méthodologique, le tirage au sort étant le seul moyen de pallier le manque de streptomycine, l'antibiotique utilisé contre la tuberculose[2]. Avant Hill, des chercheurs expérimentés avaient bien averti les médecins du rôle du hasard dans l'impression d'efficacité que pouvait donner les traitements, mais ils n'avaient proposé que le recours aux contrôles expérimentaux associé au grand nombre de patients pour résoudre les difficultés[3].

Pour Hill, le principal argument concernant le recours systématique à la randomisation (allocation aléatoire des traitements) était le contrôle du **biais de sélection**, c'est à dire le seul moyen de rendre les groupes initialement comparables en répartissant les biais et les facteurs pronostics dans les deux groupes de façon équilibrée[4]. Selon Marks :

« *...la meilleure justification de la randomisation en médecine était sa capacité à réguler les effets des préférences thérapeutiques du chercheur sur la conduite de l'expérience. Le recours à la randomisation assurait que « ni nos idiosyncrasies personnelles, conscientes ou non, ni notre manque de jugement ne sont intervenus dans la répartition des deux groupes de traitements (...), et ne les ont donc biaisés en aucune façon ». Traditionnellement, les chercheurs utilisant des contrôles s'efforçaient d'assortir les caractéristiques des patients du groupe témoin et de ceux qui recevaient le traitement expérimental. Le problème avec la sélection traditionnelle des groupes témoins par les experts, soutenait Hill, c'est qu'on ne pouvait jamais avoir la certitude que les groupes étaient vraiment comparables ou que les facteurs autres que le traitement n'avaient pas affecté les résultats. »*[5]. *« Le chercheur qui suivait une procédure correcte pouvait être assuré de la fiabilité de ses résultats. La randomisation libère le chercheur de la charge du choix et des biais qu'il peut entraîner, de sorte que même « le critique le plus sévère ne peut plus dire, lorsque nous nous hâtons de publier des résultats, qu'il y a de fortes chances*

[1] Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Councilinvestigation. *BMJ*, 2,769-778

[2] Gaudillère (2002)

[3] Par exemple : Mainland D. (1936), "Problems of Chance in Clinical Work". *British Medical Journal*, 2, 221-224. In : Marks (1999), p201

[4] « *Si l'on veut constituer des groupes comparables, il faut que l'inclusion de chaque sujet dans le groupe A ou B soit indépendante de toutes les caractéristiques du sujet ; la solution est (...) le tirage au sort* » : Schwartz (1994), p48-49

[5] Marks (1999), p209-210. Les citations de Hill sont tirées de : Hill BA. (1953), " Assessment of Therapeutic Trials", *Transactions of the Medical Society of London*, 68,132

que les groupes aient été biaisés par nos prédilections ou notre stupidité. La méthode de randomisation ôte toute responsabilité à l'observateur ». »[1]

Mais la force de la randomisation réside surtout dans sa capacité à contrôler les facteurs pronostics **inconnus** en les répartissant de manière équilibrée entre les deux groupes[2] :

« *the first property of randomization is that it promotes comparability among the study groups. Such comparability can only be attempeted in observational studies by adjusting for or matching on known covariates, with no guarantee or assurance, even asymptotically, of control for other covariates. Randomization, however, extends a high probability of comparability with respect to unknow important covariates as well* »[3]

Ce biais de sélection est effectivement le problème majeur des études épidémiologiques de cohortes ou de cas-témoin car dans ce cas, il peut toujours exister un déséquilibre de facteurs pronostiques inconnus en les deux groupes choisis pour la comparaison. C'est selon le philosophe des sciences Papineau ce qui fait la force des études randomisées dans leur capacité à établir un lien de causalité[4].

6.1.2 Controverses sur la comparabilité assurée par la randomisation

Ainsi, depuis l'étude menée par Hill, la justification principale de l'utilisation systématique de la randomisation est le contrôle du biais de sélection et donc la comparabilité initiale des groupes[5]. Or, ceci n'est pas tout à fait exact. Marks le souligne à juste titre :

« *Comme le reconnaissaient les statisticiens, la randomisation ne suffisait pas à garantir le comparabilité des groupes expérimentaux. Les auteurs formés aux statistiques avaient beau insister sur la nécessité de vérifier la comparabilité des groupes après randomisation, le lecteur non méthodique et moins informé n'avait que trop tendance à passer sur ces avertissements en se persuadant que la randomisation suffirait à régler le problème.* »[6].

---

[1] Marks (1999), p211

[2] « *randomization tends to produce study groups comparable with respect to known and unknown risk factors...* » : Friedman et al. (1998), p 61. Voir également : Berger (2005)

[3] Rosenberger (2002), Voir aussi : Senn (2007), p35

[4] Papineau (1994) ; Voir aussi : Elwood (2007), p10

[5] Voir par exemple : Armitage (1982)

[6] Marks (1999), p210

Dès le début, les assertions de Hill sur « l'égalisation des groupes sur le long terme » étaient en fait controversées et critiquées par d'autres statisticiens. Ceux-ci les jugeaient trop « naïves » et « exagérées », dissimulant « un désir d'impressionner les chercheurs… »[1]. En effet, il nous paraît important de bien rappeler que « *deux groupes constitués par tirage au sort ne sont certes pas identiques, puisque formés de sujets différents* » mais, comme l'écrit Schwartz sans pour autant insister : « *ils ne présentent pas de différence systématique ; ils se ressemblent « en moyenne », en ce sens que chaque caractéristique, connue ou inconnue, des sujets, la valeur moyenne dans une série d'expériences tend à être la même dans les deux groupes.* »[2]. Michel Cucherat *et al.* soulignent aussi que « l*a randomisation ne garantit la comparabilité de deux groupes qu'en moyenne* »[3]. Enfin, Armitage affirme que ni la randomisation ni d'autres techniques ne pourront rendre les groupes exactement identiques : « *Randomization will not ensure that all the groups are exactly equal in all respects ; nothing can do this.* »[4]. En fait la controverse décrite par Marks illustre illustre bien les discussions sur les propriétés de la randomisation. Elle révèle selon nous la confusion entre les notions de « comparabilité » et « d'identité ». Deux personnes ne sont jamais identiques, c'est un fait, ne serait-ce que par leur patrimoine génétique. Même dans le cas de vrais jumeaux des différences apparaissent au fil du développement. En revanche, il est tout à fait possible de comparer deux personnes sur leurs traits communs. Les groupes de sujets inclus dans l'ECR ne sont pas identiques mais « comparables en moyenne ». C'est à dire que les facteurs pronostiques pouvant influencer le résultat final sont théoriquement répartis de manière équilibrée (« *balanced* ») entre les deux groupes. Cela doit malgré tout être vérifié. Les méthodologistes de l'ECR insistent sur la vérification de la comparabilité des groupes après la randomisation[5]. Cela suggère que l'équilibre des facteurs pronostics n'est pas toujours assuré par la randomisation. On sait que la

---

[1] Marks (1999), p 211. Ce que ne cachait d'ailleurs pas Hill lui même : « *Ma compétence, si j'en ai une, était me semble-t-il d'offrir au clinicien quelque chose de simple qu'il pouvait comprendre (…) Si l'on avait commencé par des propos abscons, la réponse aurait été « Allez vous faire voir » - et on en serait encore là* ». Citation de Hill : Schoolman HM. (1982), "The clinician and statistician". *Statistics in Medicine*,1, p315. In : Marks (1999), p 211

[2] Schwartz (1994), p49

[3] Cucherat et al. (2004), p45. C'est nous qui soulignons.

[4] Armitage (1960), p15

[5] Moher et al. (2001)

randomisation permet l'équilibre des facteurs pronostics uniquement lorsque le nombre de sujets tend vers l'infini. Sheila Gore estime par exemple qu'il faut au minimum 100 sujets dans chaque groupe et qu'en conséquence seule la randomisation dans les grands essais (au minimum 200 sujets) protège l'étude du biais de sélection et d'un déséquilibre des facteurs pronostics[1]. De plus, pour que la randomisation soit le plus efficace possible, elle doit d'abord être imprévisible. On sait par exemple que dans le cas contraire, l'étude peut surestimer l'effet de 21 à 41%[2]. La vérification du caractère imprévisible de la randomisation (« *allocation concealment* ») est donc considérée comme un critère de qualité méthodologique indispensable[3]. En conséquence, les comptes rendus d'essais cliniques doivent toujours présenter les caractéristiques initiales des patients. On remarquera à ce sujet que les groupes ne sont jamais parfaitement « identiques ». On vérifie d'ailleurs que leurs différences (en moyenne) ne sont pas significatives sur le plan statistique.

Ainsi, pour Fisher, écrit Marks, « *la vertu cardinale de la randomisation était qu'elle permettait aux statisticiens de fonctionner : avec la randomisation, on savait comment interpréter un résultat expérimental ; sans elle ; on était perdu.* »[4]. En ce qui concerne la comparabilité des groupes, Fisher reconnaissait que la randomisation pouvait aussi permettre un meilleur « contrôle » des biais pouvant influencer les résultats dans un sens ou dans un autre sans que le chercheur s'en aperçoive, mais il précisait bien que ce n'est pas la randomisation **en soi** qui les réduisait, pas plus que la multiplication des expérimentations[5]. Si la randomisation permet bien un équilibre des facteurs pronostics connus et surtout inconnus quand le nombre de sujets inclus dans l'étude est grand et donc une meilleure protection contre le biais de sélection (comparabilité initiale « en moyenne »), en revanche, il s'avère inexact que

[1] Gore SM. (1981), p1958 : « *The guarantee applies only to large trials; if fewer than 200 patients are randomised a chance imbalance between treatment groups will need careful analysis.* ». On peut noter que la randomisation dans des études de petite taille ne garantit alors pas grand chose...Et pourtant ces études sont nombreuses et se réclament (à cause de leur caractère « randomisé » qui sonne un peu comme une formule magique) d'un niveau de preuve élevé !

[2] Cucherat et al. (2004), p 284, Kunz et al. (2008), « Randomisation to protect against selection bias in healthcare Trials ». *The Cochrane Library*, Issue 2

[3] Voir : Moher et al. (2001)

[4] Marks (1999), p207

[5] Fisher (1935), p68-71 ; 78-79 et Marks (1999), p207

la randomisation permet une comparabilité parfaite[1], contrairement ce que laissent penser les simplifications de Hill, et des « réformateurs thérapeutiques », plus préoccupés par une persuasion de la communauté médicale scientifique sur la nécessité de la randomisation dans les études expérimentales que sur les explications des « idées subtiles et complexes de Fisher » :

« *Là où Fisher avait cherché à donner à l'expérimentateur une mesure de l'incertitude inhérente à ses résultats, les statisticiens proposaient la randomisation aux chercheurs en médecine comme une technique servant à étayer la confiance dans leurs résultats expérimentaux* »[2].

Marks note d'ailleurs que cet argument de Fisher en faveur de la randomisation n'apparaît dans aucun des articles les plus souvent cités de Bradford Hill[3]. En fait, pour comprendre ces controverses, il faut reprendre l'idée de randomisation telle que la conçue Fisher dans son ouvrage « *The Design of Experiments* » en 1935. Il en donne la justification avec l'expérience théorique de la « Lady et la tasse de thé »[4]. Pour Mill, la comparabilité est une condition nécessaire à l'inférence causale. Or Fisher pense que cette comparabilité « parfaite » est impossible en pratique : les tasses de thé ne sont jamais parfaitement identiques à cause « d'innombrables différences possibles » :

« *It is not sufficient remedy to insist that "all the cups must be exactly alike" in every respect except that to be tested. For this is a totally impossible requirement in our example, and equally in all other forms of experimentation . . . These are only examples of the differences probably present; it would be impossible to present an exhaustive list of such possible differences . . . because [they] . . . are always strictly innumerable. When any such cause is named, it is usually perceived that, by increased labor and expense, it could be largely eliminated. Too frequently it is assumed that such refinements constitute improvements to the experiment . . .* »[5]

Il explique ainsi que le recours au hasard n'est pas la solution à la comparabilité entre les groupes mais qu'il est le seul moyen d'assurer la validité de l'inférence causale, c'est-à-dire que la différence expérimentale observée entre les récoltes reflète une véritable différence (en dehors de cet échantillon expérimental).

---

[1] Pour approfondir les controverses autour de la randomisation et la comparabilité : voir aussi Altman (1985) ; Abel *et al*. (1999) ; Berger et al. (2004) ; et Worral (2002) ; (2007).

[2] Marks (1999), p 211

[3] Marks (1999), p211

[4] Fisher (1935), p18

[5] Fisher (1935), p 18 ; Rosenbaum (2005), p147

C'est pour Fisher une garantie fondamentale en matière d'imputation causale, car grâce au tirage au sort, on peut conclure à la **causalité** avec un risque d'erreur donné par le degré de signification du test statistique utilisé[1] : « l*'acte physique de randomisation est nécessaire pour valider l'utilisation de tout test de signification* »[2].

6.2 Randomisation et Inférence Statistique

La randomisation permet de tester l'hypothèse suivant laquelle le résultat expérimental est lié ou non au hasard, qu'il est bien « réel » et non lié à des fluctuations d'échantillonnage (« erreur aléatoire »). C'est donc le seul moyen pour Fisher d'appliquer la technique inductive des tests d'hypothèses conceptualisés par Jerzy Neyman et Egon Pearson[3], le seul moyen de donner une portée générale aux résultats expérimentaux : « *the full method of randomisation by which the validity of the test of significance can be guaranteed* »[4]. Si une différence apparaît dans l'expérimentation où les deux groupes sont parfaitement « comparables en moyenne », on peut être certain de la validité des résultats au sein de l'expérimentation[5]. En l'absence de test statistique de signification, les résultats n'ont qu'une portée limitée puisqu'ils ne concernent que les patients inclus dans l'étude. Or le but de l'expérimentation est de valider ou réfuter une hypothèse (comme l'efficacité d'un médicament dans l'ECR) qui sera, si elle est confirmée, extrapolable aux autres patients ayant si possibles les mêmes caractéristiques que ceux de l'étude, c'est-à-dire en termes statistiques, issus de la même population. Devant une différence observée, le test statistique permet de calculer la probabilité nommée « *p* » que l'on aurait d'observer ce résultat si en réalité il n'y avait pas de différence entre les deux groupes[6]. En d'autres termes, si la différence observée est

---

[1] Voir : Schwartz (1994), p49

[2] Fisher (1935), p51

[3] Neyman J, Pearson E. "On the use and interpretation of certain test criteria for purposes of statistical inference", Part 1. *Biometrika* 20A, 175. In : Fagot-Largeault (1992a), p296. Voir aussi : Greenland (1990)

[4] Fisher (1935), p19

[5] Bossard et al. (1999), p161

[6] Cucherat et al. (2004), p132 ; Comme l'écrit Cochrane (1977), p44 : la randomisation permet de « *tester l'efficacité comparée de deux traitements en exprimant les résultats en terme de probabilité : la différence trouvée est ou n'est pas due au hasard.* »

significative, on dit qu'elle n'est pas due au hasard sous réserve du risque d'erreur consenti et connu (appelé risque alpha de première espèce ou risque de conclure à une différence alors qu'il n'en existe pas). La randomisation permet donc l'application et la validité des tests d'hypothèses. L'hypothèse testée est celle de l'hypothèse nulle, l'hypothèse d'absence de différence entre les traitements. On rejette cette hypothèse s'il y a moins de 5 chances sur 100 (ce qui est un choix purement arbitraire[1]) que cette différence soit donc due aux fluctuations d'échantillonnage. Rejeter l'hypothèse nulle, c'est selon les termes de Fagot-Largeault « **décider »** que la différence est « significative » :

« *Ce 5 pour cent est le risque d'erreur couramment consenti (rappelons que Gavarret consentait moins de 5 p. mille). Le choix de ce seuil de signification résulte d'un équilibrage entre le risque de condamner un innocent (écarter un bon traitement) et celui de relaxer un coupable (accepter une thérapeutique sans valeur). Comme Condorcet*[2] *(1785) l'avait vu, ces risques varient en sens inverse (si l'on veut faire condamner la plupart des coupables, il faut prendre le risque de condamner quelques innocents, et si l'on veut minimiser le risque d'envoyer des innocents à l'échafaud, il faut accepter que quelques coupables échappent à la justice)*. » [3]

Même si la validité respective des tests d'hypothèses et de l'inférence statistique obtenue grâce à la randomisation est encore un sujet débattu, il est clair que la randomisation présente de nombreux intérêts méthodologiques qui font de l'essai clinique randomisé le « gold standard » de l'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques. Ses résultats sont considérés comme des faits du plus haut niveau de preuve dans la hiérarchie proposée par l'*Evidence-Based-Medicine*[4], devançant ainsi ainsi les faits issus des études observationnelles ou interventionnelles non-randomisées.

6.3 La Randomisation ne suffit pas à établir la spécificité causale

Néanmoins, ce n'est pas seulement l'ECR qui représente le « gold standard », mais l'ECR **contre placebo et en double insu**. En effet, la plupart des chercheurs et

[1] Et c'est peut être l'une des critiques majeures de cette approche selon Freeman et al. (1993)

[2] Condorcet. *Essai sur l'application de l'analyse à la probabilité des décisions rendues à la pluralité des voix*, Paris, Imprimerie royale, 1785. In : Fagot-Largeault (1992a), p297

[3] Fagot-Largeault (1992a), p296

[4] Guyatt et al. (2008), p9-16

des statisticiens considèrent que la randomisation seule permet au sein de l'essai clinique de fournir une estimation **sans biais** de l'effet causal moyen des traitements évaluées. Par exemple Daniel Schwartz, dans un chapitre sur l'imputation causale, n'aborde que le rôle de la randomisation mais pas celui du double-insu[1]. Mais ceci n'est pas totalement juste. Si la randomisation permet la « comparabilité en moyenne » initiale des groupes, encore faut-il qu'il n'y ait pas de différence dans le suivi et dans l'évaluation des deux groupes. La comparabilité après la randomisation doit être maintenue.

Si l'idée de comparaison systématique dans le cadre de la médecine expérimentale a été admise dans le milieu médical du 19ème siècle comme une nécessité, le choix du groupe témoin (absence de traitement ou placebo) a été quant à lui très souvent discuté. En effet, quelle référence choisir pour évaluer l'efficacité des traitements ? « *Les esprits exigeants, comme Claude Bernard, ont toujours insisté sur l'importance de tester d'abord un remède contre l'absence de traitement.* »[2] précise Fagot-Largeault. Ce qui semble au premier abord évident, en dehors bien entendu des conditions éthiques (s'assurant que « ne rien faire » ne met pas en danger le malade). C'est effectivement le seul moyen de comparer un traitement par rapport à ce qu'on appelle l'évolution « spontanée » ou « naturelle » des maladies. A titre d'exemple, en 1913, Rufus Cole, établit l'efficacité du sérum anti-pneumococcique dans les pneumonies à pneumocoques en montrant que le taux de mortalité était de 7.5 % chez les patients traités alors qu'il était de 30% ou plus habituellement, c'est-à-dire sans traitement[3]. En revanche, la question de leur effet thérapeutique « spécifique » ou de leur « vrai pouvoir » selon les termes de Dagognet[4], elle, ne s'est pas toujours posée. En effet, cette idée « d'effet spécifique » est relativement récente et suppose, plus qu'une conception théorique de la maladie (ontologique ou physiologique), que les remèdes puissent agir par un effet « non-spécifique », c'est-à-dire non lié à leurs propriétés physico-chimiques.

---

[1] Voir Schwartz (1994), p43-52

[2] Fagot-Largeault (1992a), p292

[3] Voir Marks (1999), p 95

[4] François Dagognet ne commençait-il pas le premier chapitre de sa réflexion en posant comme évident ce « vrai » pouvoir des médicaments puisqu'il faut « à tout prix » essayer de le cerner : « *il faut, à tout prix, parvenir à définir le pouvoir spécifique d'un médicament : quelle est son action ?* », (1964), p30

De plus, conformément à la méthode de différence et à la clause *ceteris paribus*, pour prouver que c'est bien la thérapeutique qui a un effet, les deux groupes ne doivent être différent que par le traitement administré et évalué. Comment garantir cette comparabilité tout au long de l'étude quand on connaît l'existence d'un facteur de confusion tel que l'effet placebo ? En effet le fait de prendre un traitement conduit à des attentes de guérison qui peuvent influencer l'effet du traitement et surtout son évaluation par les patients et les investigateurs. Car contrairement à ce que pensent les philosophes et les statisticiens de la causalité, il ne s'agit pas seulement de prouver que le traitement est plus efficace que l'absence de traitement ou même que la probabilité de guérison avec le traitement et plus élevée que celle sans traitement [p (G/T) > p (G/-T)], il faut prouver que c'est bien le traitement T **en lui même** (et non l'acte thérapeutique dans son ensemble) qui est la cause de la guérison G.

Il s'agit en effet de prouver son **effet spécifique**, c'est à dire l'effet qui est propre à la cause évaluée; soit en terme formel :

p (G/T) > p (G/placebo)

Ainsi, prouver que l'effet d'une thérapeutique observé chez les malades est lié aux seules propriétés de cette thérapeutique revient à prouver qu'il n'y a pas d'autres explications à cet effet. En d'autres termes, la différence entre les deux groupes ne doit s'expliquer que par la thérapeutique évaluée. Tous les biais doivent être alors contrôlés. C'est ici qu'entrent en jeu la nécessité de la procédure double-insu et l'usage du placebo

7 Le double-insu

Avant d'aborder l'intérêt méthodologique de la méthode double-insu (ou double aveugle, *double blind*), qui consiste à cacher la nature du traitement administré (médicament ou placebo) aux patients et aux médecins évaluateurs jusqu'à la fin de l'ECR, nous allons dans un premier temps exposer la notion de spécificité en médecine.

7.1 L'idée de spécificité en médecine

L'étymologie du mot spécificité vient du latin « speci-ficus », « species facio » - qui « fait espèce » c'est à dire qui relève ou qui constitue une espèce[1]. C'est une notion utilisée par les naturalistes pour caractériser les espèces, différencier leur traits afin d'établir ce qui leur est propre : un trait spécifique est un trait caractéristique ou propre à l'espèce. Les traits « communs » à toutes les espèces sont donc considérés comme « non-spécifiques ». Lindeboom souligne que l'école Hippocratique ne considérait pas la maladie comme un processus spécifique et fait donc remonter l'idée de spécificité à Paracelse [1493-1541]. En effet, il serait l'un des premiers à penser que les maladies peuvent être classifiées en « espèces » comme les plantes »[2]. C'est donc avec le début de la nosographie et la classification des maladies développées par Philippe Pinel [1745-1826] que le concept de maladie spécifique va prendre toute son importance. Selon René Dubos, le triomphe de la doctrine de l'étiologie spécifique serait du à Pierre-Fidèle Bretonneau [1778-1862] qui mis de « *l'ordre dans le chapitre incroyablement confus des fièvres »* et qui affirmait que « *chaque maladie est spécifiquement causée par un « organisme miasmatique incorporé dans des sécrétions morbides » et fonctionnant par conséquent comme « agent spécifique transmissible »* »[3]. Dans la conception Hippocratique, les maladies ne sont pas liées à des causes spécifiques. Elles sont liées à un déséquilibre « humoral » qui affecte donc la personne dans son ensemble. « *Les circonstances extérieures sont des occasions mais non des causes* »[4] précise Georges Canguilhem. La maladie est donc « *non plus localisationniste mais totalisante* » et elle « *est réaction généralisée à intention de guérison* »[5]. Dans cette conception, les maladies ne sont pas séparables des personnes malades, elles n'existent pas indépendamment de la personne qui se déclare souffrante, et en

[1] Lindeboom (1957)

[2] Lindeboom (1957), p13

[3] Dubos (1973), p305

[4] Canguilhem (1999), p12

[5] Canguilhem (1999), p12

conséquence, les maladies « asymptomatiques » n'existent donc pas : « *...la maladie n'est pas quelque part dans l'homme. Elle est en tout l'homme et elle est toute entière de lui* »[1]. En conséquence, les thérapeutiques ne sont pas spécifiques de maladies particulières puisqu'elles ont généralement pour but de restaurer l' « harmonie » ou le déséquilibre. Elles n'agissent pas sur un organe ou sur une lésion particulière mais sur l'organisme entier. Comme elles visent la personne dans son ensemble, elles n'ont pas de pouvoir « en elles mêmes », c'est-à-dire qu'elles n'ont pas de pouvoir propre ou « spécifique ». Selon Goodwin, dans cette conception de la maladie qui considère la maladie comme une rupture d'équilibre entre l'homme et son milieu :

« *tout traitement qui apporte satisfaction ou apaisement au patient contribue, par-là même, à rétablir son état d'harmonie et sera donc considéré comme efficace. Ce n'est qu'à partir du moment où les médecins en viennent à considérer la maladie comme une entité indépendante de la personne malade que l'on commence à considérer inefficace une thérapeutique ayant un effet non spécifique sur le bien-être du patient.* »[2].

L'idée de maladie spécifique naît donc avec la remise en question de l'idée que les maladies affectent le corps entier et les débuts de l'anatomo-pathologie au 18et 19ème siècle permettant de localiser la lésion au niveau organique, tissulaire, puis cellulaire[3]. Mais c'est surtout avec la bactériologie au 19ème siècle, que la notion de maladie « spécifique » vient définitivement remplacer l'ancienne conception hippocratique des maladies étant donné qu'à partir de ce moment, elles ont une cause « spécifique » : les bactéries.

« *Là où les fièvres étaient la manifestation d'un déséquilibre des humeurs ou d'une faiblesse nerveuse, qui devaient être traités de manière semblables par des purges, des saignées ou des toniques, on pense à présent que chacune des dix-huit bactéries identifiées vers 1887 peut être associée à une maladie particulière et que chacune exige une gestion spécifique.* »[4] écrit David Healy, psychiatre et historien de la psychiatrie à l'université de Cardiff.

En effet, avec la bactériologie, un lien étroit s'établi entre les maladies infectieuses et leurs causes spécifiques (les agents microbiens). Ainsi, la notion de spécificité, si elle provient d'abord des caractéristiques propres des « espèces »

---

[1] Canguilhem (1999), p12

[2] Goodwin et al. (1982), p1325

[3] C'est ce que Grmek appelle « le triomphe du solidisme localisateur ». Grmek (1999b), p154

[4] Healy (2002), p15-27

permettant leurs classifications, devient alors indissociable de celle de causalité. Comme le rappelle Bernardo Fantini :

« *La spécificité d'une maladie infectieuse, autrefois définie par ses symptômes, est maintenant liée à la présence d'un parasite pathogène, constatable de façon certaine dans les conditions contrôlées du laboratoire : cette présence devient la cause nécessaire de la maladie (...) « La bactériologie définit la maladie par sa cause, et nous permet de différencier la diphtérie vraie des angines à fausses membranes dues à une toute autre cause. »* »[1]

Cette notion de spécificité causale sera exprimée clairement par Robert Koch (1884,1890) quand il établira ses fameux postulats permettant de prouver qu'un agent microbien est la cause d'une maladie. En effet, pour cela il faut avoir établi que 1) l'agent est toujours présent chez les sujets atteints de maladie, 2) l'agent n'est jamais présent chez les sujets indemnes de maladie, et surtout 3) on peut isoler l'agent à partir d'un sujet infecté, le conserver en culture pure dans un milieu inerte, et en l'inoculant à un sujet indemne reproduire la maladie. Selon Anne Fagot-Largeault, les chercheurs en épidémiologie Yerushalmy et Palmer insisteront sur la preuve de la spécificité du lien, c'est à dire sur la preuve que la « *cause n'est pas statistiquement associée à une multiplicité d'autres « effets », ni l'effet à une multiplicité d'autres causes* »[2].

Bernardino Fantini montre bien que le concept de spécificité a changé de signification entre le début et la fin du 19ème siècle. En se détachant de la seule notion d'espèces pour se lier à la notion de causalité[3], il crée une véritable coupure épistémologique qui va permettre à la médecine de 19ème siècle une prise théorique et pratique dans la lutte contre les maladies, lorsque « *le concept de spécificité trouvera son rôle en microbiologie, en immunologie et en pharmacologie* »[4]. En effet, le terme de spécificité n'apparaît pas dans le grand dictionnaire Panckoucke en 1815 alors qu'en 1888, dans le dictionnaire des sciences médicales Dechambre, on peut y lire que « *chaque cause est de nature différente « possédant une spécificité*

[1] Fantini (1999), p132

[2] Fagot-Largeault (1989), p166. La spécificité est une notion exclusive. On dit par exemple qu'un test diagnostique est spécifique s'il n'aboutit pas à des résultats faussement positifs. Dans le cas de l'ECR, la spécificité de la différence entre les deux groupes est attribuable au traitement évalué s'il n'existe pas d'autres explications possibles (biais)

[3] Le concept de spécificité sera même la base des « postulats de Koch » sur la causalité des maladies infectieuses en rapport avec les germes identifiés.

[4] Fantini (1996), p107

d'action telle, à l'égard de ses produits, que ceux-ci ne peuvent appartenir qu'à elle, comme elle seule a la puissance de les réaliser »[1]. Il écrit :

« *le problème étiologique change donc de nature et la règle est maintenant claire : « Un effet morbide étant donné, trouver la cause productrice et tous les facteurs de cette cause. ». Il n'y a plus une multitude de causes, mais une cause spécifique, qui peut bien sûr, demander la présence d'autres facteurs nécessaires mais qui est unique, déterminante. A l'entrée spécificité, Dechambre peut parler de spécificité morbide en tant que spécificité des causes et celles des maladies, qui embrasse « deux termes qui s'impliquent l'un l'autre : l'identité de la cause et l'identité de l'effet.* »[2]

Le concept de spécificité en médecine, lié à celui de causalité, a donc « demandé l'utilisation d'une théorie et d'une méthode ».

La théorie « *est le déterminisme[3], c'est-à-dire le principe que tout phénomène physiologique et pathologique a des conditions de productions déterminées, qu'il est produit par une cause spécifique (...). Ce n'est qu'à partir du moment où le concept de spécificité se lie à l'idée du déterminisme, c'est-à-dire de relation déterminée et constante, spécifique, entre cause et effet que le concept de spécificité acquiert son statut épistémologique et sa valeur opérationnelle.* »

Quant à la méthode, il s'agit évidemment de la méthode expérimentale décrite par Claude Bernard qui permet en fait d'établir la preuve de la causalité.

Ainsi en matière de thérapeutique, la notion d' « effet spécifique » n'a donc pris son véritable sens et sa véritable importance qu'à partir du moment où l'on a pu identifier et comprendre ses **mécanismes d'action** biochimiques. L'idée de spécificité a dès lors très vite envahie tous les autres domaines de la médecine, avec par exemple l'invention du récepteur spécifique à la molécule ainsi que le modèle « clé-serrure » en enzymologie et en immunologie. Cet essor prouve en même temps le caractère opérationnel du concept de spécificité puisqu'il a permis l'identification des causes « spécifiques » et ainsi leurs manipulations. L'effet thérapeutique « spécifique » du médicament devient alors l'effet qui n'appartient qu'aux caractéristiques propres du médicament et donc à ses propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques capable d'agir sur la cause « spécifique » de la

---

[1] Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, directeurs A. Dechambre – L. Lereboulle (depuis 1886), Paris, Masson, Première série, Tome XXXVI, 1888, article « Etiologie médicale » p 345. In : Fantini (1996) p 106

[2] Fantini (1996), p106.

[3] C'est nous qui soulignons

maladie. Il s'explique dès lors par ses mécanismes d'actions élucidés au sein du laboratoire expérimental sur l'animal ou sur des tissus (in vitro). La notion d'effet thérapeutique spécifique, inexistante dans une conception hippocratique de la maladie, dépasse et réunit les deux conceptions de la maladie (ontologique ou physiologique[1]), puisque qu'en matière de thérapeutique, l'effet spécifique du médicament sera celui qui agit sur la cause de la maladie conformément à ses propriétés physicochimiques et pharmacodynamiques. Par exemple, dans les maladies infectieuses, modèle de la conception ontologique de la maladie, l'antibiotique agit sur la bactérie, et dans les maladies de carences, modèle de la conception physiologique, la supplémentation corrige l'état de manque. Quelque soit la conception de la maladie, en matière de thérapeutique, le « spécifique » avant le 19ème siècle désigne

« *un produit pharmaceutique, un médicament doué d'une nature propre, une vertu essentielle, qui lui permet d'être efficace contre une maladie particulière. « Spécifiques, s.m et adj. specificus. C'est le nom que l'on donne aux médicaments que l'on croît propres à guérir sûrement et toujours une maladie. »* »[2].

Ainsi, pour prouver qu'un agent est responsable d'un effet spécifique au sein d'une expérimentation, il faut avoir pris en compte toutes les autres explications possibles de l'effet observé. En d'autres termes, il faut que la différence observé entre le groupe ou le sujet expérimental et le groupe témoin ne soit explicable que par l'agent évalué. Cela suppose donc 1) de connaître ces « autres explications possibles » et 2) de les contrôler les facteurs qui pourraient être également responsable de l'effet.

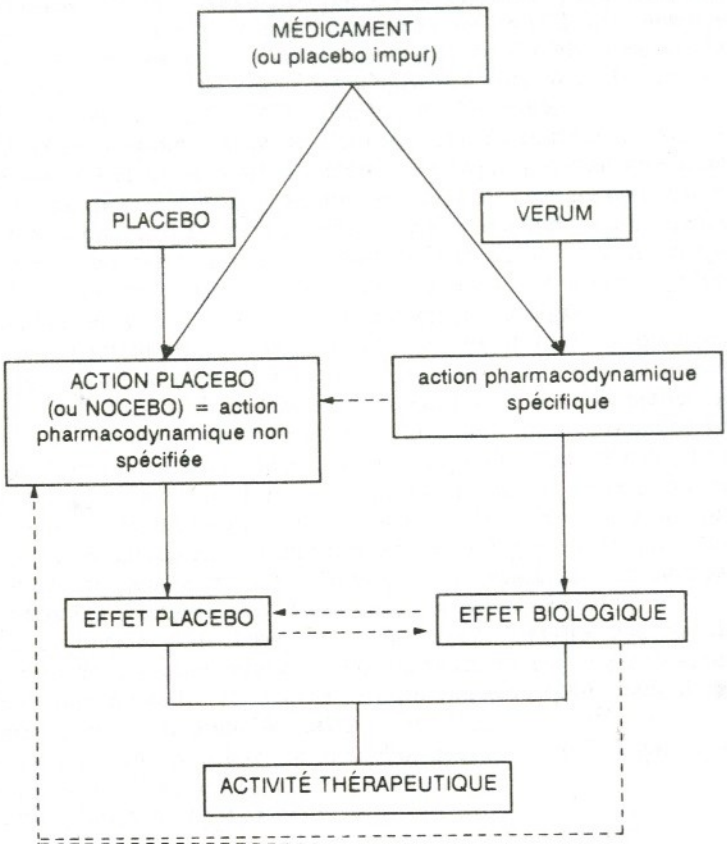
---

[1] La conception ontologique supposant une maladie extérieure à la personne malade, en rupture avec l'état de santé ; la conception physiologique supposant l'inverse à savoir que la maladie est une continuité de l'état de santé. Voir à ce sujet Canguilhem (1999), p11-14 et Gayon (2003), p437

[2] Dictionnaire des sciences médicales, (Dict. Panckoucke), Paris, 1815, Tome LXIII : SOM-STH, « Spécifique », signé Mérat, p 268. In : Fantini (1996), p105. Comme le précise David Healy, à la fin du 19ème siècle : « *…la médecine est en crise. Tout se passe comme s'il fallait faire un choix entre deux visions thérapeutiques : le traitement de la personne toute entière ou la rectification de défauts semi-mécaniques spécifiques. Plusieurs facteurs contribuent à la crise comme, notamment, l'idée de spécificité de la maladie ainsi que l'émergence des idées de spécificité thérapeutique, cristallisées au tournant du siècle dans le concept de « produit miracle » et dans la naissance d'une industrie destinée à fabriquer les produits en question.* » : Healy (2002), p20

7.2 Les « autres explications » possibles : La reconnaissance du pouvoir de « l'imagination »

De nos jours, on admet qu'une thérapeutique peut agir par deux voies différentes et parfaitement séparées[1] : d'un côté l'effet lié aux propriétés de la thérapeutique (l'effet « spécifique », de l'autre les effets liés a l'acte thérapeutique (les effets « non-spécifiques »). On retrouve cette idée dans le schéma proposé par Lachaux et Lemoine pour décrire l'effet d'un médicament[2] :



L'idée sous-jacente à la notion d'effet spécifique est donc qu'une thérapeutique est composée de « plusieurs causes mélangées »[3]. Chaque facteur causal peut expliquer à lui seul l'effet observé, c'est à dire l'amélioration de l'état du malade. Cette idée remonte en fait à la prise de conscience du rôle thérapeutique de

[1] Un philosophe comme Adolf Grünbaum propose en effet de qualifier une thérapeutique par ses facteurs « caractéristiques » et ses facteurs « incidents » de façon parfaitement séparés. Voir Grünbaum (1986)

[2] Lachaux B, Lemoine P (1988)

[3] Selon le vocabulaire conceptuel de Mill

« l'imagination ». Même si de tout temps, les médecins ont émis des doutes sur le pouvoir de certains remèdes prescrits par des « charlatans »[1], nous choisirons, avec Léon Chertok, Isabelle Stengers[2] et d'autres auteurs[3], 1784 comme année de référence pour la reconnaissance du « pouvoir de l'imagination », ou de ce qu'on appelle aujourd'hui l' « effet placebo ». Il s'agit de la date de l'expérience de la commission Franklin qui mit fin aux prétentions thérapeutique du magnétisme animal de Franz Anton Mesmer[4]. C'est en effet avec cette expérience que naît l'idée selon laquelle on peut guérir pour de « mauvaises raisons » et que naît donc la division entre « effet spécifique » et « effet non-spécifique ». En 1784, Louis XVI nomma une commission royale de scientifique présidée par Benjamin Franklin (1706-1790), et dont les membres principaux étaient entre autres, Lavoisier, Guillotin et Jussieu, dans le but d'examiner les traitements « magnétiques » de Frantz Anton Mesmer (1734-1815) en vogue à cette époque dans les milieux aristocratiques et de démontrer finalement l'inexistence de ce « fluide animal ». Selon Isabelle Stengers, cette commission

> « *demanda à un magnétiseur complice de magnétiser un « sujet doué » sans le prévenir, de faire semblant de magnétiser un autre sujet, ou encore, le sujet ayant les yeux bandés, de magnétiser un endroit de son corps en annonçant en magnétiser un autre. La commission pu alors conclure que « le fluide sans l'imagination est impuissant, alors que l'imagination sans le fluide peut produire les effets que l'on attribue au fluide ». En Bref, le fluide, en tant que ses effets démontraient son existence, n'existait pas.* »[5].

La commission utilisa donc un simulacre de traitement pour séparer les effets physiques supposés du magnétisme de ceux de la suggestion. Cette expérience est donc vraiment révélatrice de la naissance de l'idée d'effet « spécifique » d'une thérapeutique : l'historienne des sciences Ilana Löwy écrit d'ailleurs à propos de cette expérience que « *la conclusion en fut que les effets spécifiques du magnétisme*

---

[1] En témoignent les exemples de Paracelse (1493-1541) et d'Ambroise Paré (1509-1590) qui ont combattu l'utilisation du Thériaque. Selon Godfroid, le philosophe italien Pierre Pompanazzi du 16ème siècle remarquait déjà que les reliques des saints ainsi que les ossements d'animaux guérissent « par l'imagination » : Godfroid (2003), p14

[2] Voir Chertok et Stengers (1989) et Stengers (1999)

[3] Voir également Maire (1998), Pignarre (1995) et surtout Kaptchuk (1998b)

[4] Franklin B, Bailly JS, Lavoisier A. (1785), Rapport des commissaires chargés par le roi, de l'examen du magnétisme animal. Nice, Gabriel Floteron

[5] Stengers (1999), p120

n'existaient pas réellement. »[1]. Ainsi, c'est cette expérience qui est considérée comme étant l'origine de la procédure double-aveugle utilisée dans l'ECR contre placebo[2]. En effet, c'est probablement à partir de l'explication « scientifique » des guérisons obtenues par Mesmer par le « pouvoir de l'imagination » que les phénomènes suggestifs furent reconnus comme potentiellement thérapeutiques. Les travaux de Coué, Bernheim[3] comme ceux de Freud rendront obligatoire la prise en compte de ces phénomènes à l'œuvre dans la thérapeutique et donc dans l'évaluation de l'efficacité des médicaments dans l'ECR. Il faudra dès lors essayer de « contrôler » ces effets par l'utilisation du placebo combinée à la procédure double-insu. Comme l'écrivent Kaptchuk[4] et Ilana Löwy[5]; avec l'évaluation du magnétisme animal, la procédure double insu est donc née pour deux raisons : « *Au départ, le développement des traitements « en aveugle » et des test contre placebo était lié à des efforts, non pour démontrer l'efficacité des traitements jugés orthodoxes, mais pour séparer la bonne et la mauvaise science, pour dénoncer le charlatanisme* » puis il a fallu prendre en compte le « pouvoir de l'imagination » dans l'évaluation des thérapeutiques « *pour prouver la validité des approches thérapeutiques tenues pour douteuses par certains experts* ».

7.3 La nécessité du double-insu : éliminer les « autres explications possibles »

7.3.1 Historique[6]

Même si l'évaluation du magnétisme animal peut être considérée comme la première étude en insu, il fallut attendre les travaux de Harry Gold dans les années 1930 et l'utilisation du placebo expérimental dans les essais cliniques, pour que la communauté médicale admette définitivement la procédure double-insu comme absolument nécessaire au contrôle des effets « suggestifs », ou « effets non-

[1] Löwy (2003), p 442. C'est nous qui soulignons.

[2] Löwy (2003), p 442

[3] Bernheim parle en effet de « suggestion médicamenteuse », c'est à dire que « *l'idée peut s'insinuer dans le cerveau, incarnée dans un médicament inerte.* ». Bernheim (1995), p71

[4] Kaptchuk (1998a), p391

[5] Löwy (2003), p 442

[6] Voir : Shapiro (1997), p137-174 et Kaptchuk (1998b)

spécifiques » liés à la thérapeutique[1]. Harry Gold et ses collaborateurs montrèrent que l'efficacité de la théobromine (vasodilatateur) en simple aveugle, où seuls les médecins connaissaient quel patient recevait le placebo ou le traitement testé, disparaissait en double insu[2]. Ces travaux ainsi que les nombreuses observations empiriques montrant que l'espoir engendré par la thérapeutique a une influence positive sur l'évolution des troubles ont rendu systématique ce stratagème expérimental où ni les malades, ni les médecins ne savent théoriquement quel traitement (médicament ou placebo) est administré. Comme le précise Pignarre : « *Cet effet est apparu suffisamment puissant pour qu'il oblige les médecins investigateurs à multiplier toujours plus au cours du temps les précautions méthodologiques garantissant la fiabilité des résultats.* »[3] A partir de ce moment, il ne s'agissait plus de repérer les quelques rares « fausses » thérapeutiques, il fallait désormais prouver l'efficacité de tout traitement, et en particulier celle des médicaments.

Pour que le double insu soit réalisable, il fallait que ni les observateurs ni les patients ne puissent deviner la nature du traitement alloué. C'est la raison pour laquelle l'utilisation d'un placebo expérimental, objet semblable en tout point à la thérapeutique évaluée mais ne contenant pas le « principe considéré comme efficace » fût nécessaire[4]. L'utilisation du placebo n'est donc pas uniquement nécessaire pour contrôler ce qu'on appelle l'effet placebo mais avant tout pour permettre la réalisation de la procédure du double insu qui permet de contrôler les biais et les facteurs de confusion après la randomisation afin de maintenir la comparabilité[5]. Austin Bradford Hill écrit par exemple que :

«*The object is two-fold. On the one hand, we hope to be able to discount any bias in patient or doctor in their judgments of the treatment under study. For example, a new treatment is often given a more favorable judgment than its value actually warrants. The effect of suggestibility, anticipation and so on must thus be allowed for. In addition, the placebo effect provides a vital control for the frequency of spontaneous changes that may take place in the course of a disease and are independent of the treatment under study* »[6]

---

[1] Gold et al. (1937). Voir aussi : Greiner et al. (1950) et Benson et al. (1979)

[2] Gold et al. (1937) ; Greiner et al. (1950)

[3] Pignarre (2003), p877

[4] Vickers et al. (2000)

[5] Vickers et al. (2000), p157

[6] Hill BA (1971). In : Harrington A (2002), p43

Historiquement, l'usage du placebo au sein des ECRs est donc indissociable de la procédure du double insu. Selon Lilienfeld[1], l'usage du placebo daterait de la série des essais de prévention contre le rhume qui eut lieu dans les années 1920-1930 sur des sujets volontaires sains. Il mentionne aussi une étude de 1931 comparant la sanocrysine à de l'eau distillée dans le traitement de la tuberculose. Avant ces expériences, on peut citer celle d'Armand Trousseau (1801-1867) en 1834 sur les médicaments homéopathiques au cours de laquelle les malades reçurent une « vraie » et une « fausse » préparation homéopathique[2]. Selon Ilana Löwy, « *il s'agissait donc d'un véritable essai contre placebo. Trousseau conclut sur l'absence des effets spécifiques des cures homéopathiques*. »[3]. Mais c'est surtout après la Cornell Conference on Therapy en 1946[4] que le placebo fut employé de façon systématique dans la méthodologie de l'ECR garantissant la faisabilité de la procédure double insu. L'utilisation du placebo dans le groupe témoin, remplaçant le groupe témoin « non traité », s'est imposée au moins cinquante ans après l'acceptation par la communauté médicale scientifique des études comparatives et de la méthode expérimentale de Claude Bernard. Cela s'explique probablement par le fait que la médecine se préoccupait davantage des maladies mortelles, en particulier infectieuses comme la tuberculose, la syphilis ou les pneumonies, logiquement et intuitivement peu influencées par les effets « suggestifs ». L'invention des antibiotiques efficaces qui a réduit la mortalité par maladie infectieuse a permis à la médecine de se soucier aussi des autres maladies et des autres symptômes.

7.3.2 Intérêt Méthodologique : le contrôle des biais après la randomisation

Dans l'ECR, quelles sont ces « autres explications » possibles de la différence observée entre les deux groupes ? Et bien ni plus ni moins que tous les « biais » et facteurs de confusion déjà évoqués au paragraphe *4.4.* Selon Cucherat *et al.* :

« *La procédure du double insu consiste à faire que tous les patients, quelle que soit leur appartenance à l'un des groupes de l'essai, apparaissent identiques.*

---

[1] Lilenfeld (1982), p17

[2] Trousseau A, Gouraud H. (1834), « Expériences homéopathiques tentées à l'Hôtel Dieu de Paris ». *Journal des connaissances médico-chirurgicales,* 7, 241. In : Aulas (2005), p405.

[3] Löwy (2003), p 442. C'est nous qui soulignons

[4] Wolff et al. (1946)

(...) Les patients du groupe traité sont donc indiscernables des patients du groupe contrôle. Ainsi tous les agissements pouvant interférer avec l'effet du traitement sont appliqués de façon symétrique aux deux groupes »[1].

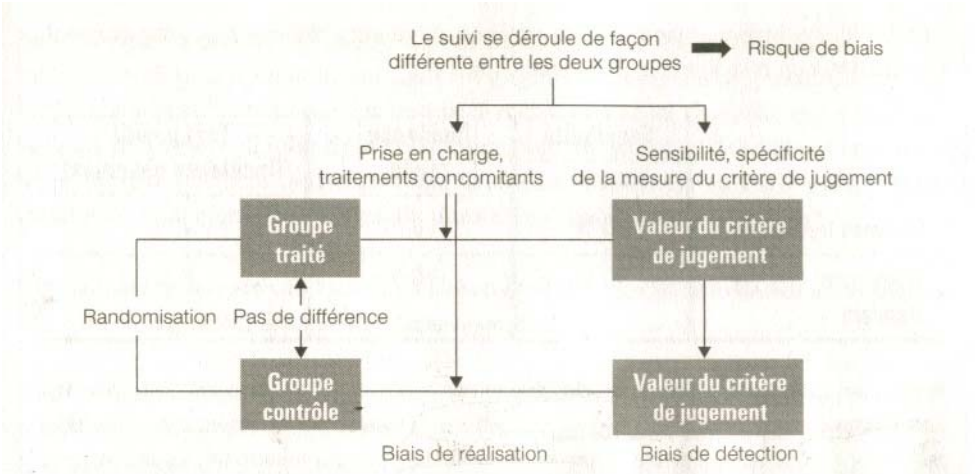


Figure 4-8 – *La randomisation fournit deux groupes comparables, garantissant la valeur de la comparaison. Encore faut-il que cette comparabilité initiale se maintienne durant le suivi et qu'aucune autre différence systématique que le traitement étudié ne vienne détruire la comparabilité des groupes. De même, le critère de jugement doit-être mesuré de la même façon dans les deux groupes. Si les deux groupes ne sont pas suivis de la même façon, il y a risque de biais de suivi. Un risque de biais de mesure apparaît quand le critère de jugement est mesuré de façon différente entre les deux groupes. Certaines précautions doivent être prises durant le suivi, afin d'éviter de créer des différences entre les deux groupes autres que les traitements étudiés.*

Le double insu évite ainsi théoriquement les biais de suivi (prise en charge différente entre les deux groupes, prise de traitements concomitants, etc…) et d'évaluation (mesure du critère de jugement). Cette procédure permet aussi en principe de contrôler ce qu'on appelle l'effet placebo en considérant qu'il est le même dans les deux groupes puisque ni les médecins ni les patients ne savent quel traitement (traitement évalué ou placebo) est alloué. Elle est donc particulièrement importante quand le critère de jugement est de nature subjective (douleur, anxiété, nausées, etc...)[2].

Aujourd'hui, la procédure double-insu, quand elle est possible éthiquement et techniquement, est considérée comme étant l'un des facteurs primordial de la qualité méthodologique d'un ECR[3], un « *marqueur clé de la validité d'un ECR* »[4],

[1] Cucherat et al. (2004), p48

[2] Schulz et Grimes (2006), p175-185

[3] Jadad et al (1996) ; Jüni et al. (2001) ; Schulz KF et al. (2002) ; (2006)

[4] Devereaux et al.(2003)

parce qu'elle est indispensable aux contrôles des biais d'évaluation et de suggestion. Elle seule permet de maintenir la comparabilité des groupes tout au long de l'étude[1]. Schulz *et al.* montrent, par exemple, que l'effet d'un médicament mesuré en simple-insu est surestimé de 17% par rapport à sa mesure en double-insu[2]. Pour illustrer l'importance de la réalisation rigoureuse de la procédure double aveugle, les rédacteurs du journal « *Evidence-Based Medicine* » insistent sur la description détaillée de la technique double-insu utilisée dans les articles afin de vérifier le statut réel de l'insu et donc la validité de l'étude[3].

8 Conclusion : l'effet « spécifique » est une notion expérimentale et quantitative

La preuve de l'efficacité des thérapeutiques consiste donc à prouver le lien causal entre la thérapeutique et l'effet observé. Du fait de ses trois principes[4] (comparaison, causalité et signification), l'ECR constitue à l'heure actuelle « l'étalon or » de la méthodologie car ses propriétés en font « *le meilleur (ou le moins mauvais) instrument de mesure de l'effet d'une intervention thérapeutique* »[5]. La preuve de l'effet spécifique de la thérapeutique nécessite en plus une ingénieuse **expérimentation** capable théoriquement de « purifier » l'effet global observé en isolant la part attribuable uniquement aux propriétés de la thérapeutique : l'ECR en **double-insu contre placebo**. Ainsi ce n'est pas seulement l'ECR qui est au sommet de la hiérarchie des niveaux de preuves, mais bien l'ECR **en double-insu.** Cette expérimentation représente donc l'alliance paradoxale entre la méthode statistique et la méthode expérimentale qui s'opposait autrefois. Comme l'écrit Fisher : « *La procédure statistique et le plan expérimental sont seulement deux aspects différents d'un même tout…* »[6]. On pourrait même dire avec Jean Pierre Boissel que leur intégration ou leur réconciliation fournit un outil méthodologique « incomparable »[7]

[1] Lièvre (2003)

[2] Schulz et al. (1995)

[3] Devereaux et al. (2003)

[4] Voir : Eschwege et al. (1990) et Bouvenot et al. (1993)

[5] Boissel (2000a)

[6] Fisher (1935) ; Reuchlin (2003), p40

« incomparable »[1] pour étudier les effets d'une intervention thérapeutique chez l'homme.

Si le double insu n'est pas réalisable, l'effet « spécifique » ne peut être formellement prouvé. Non pas qu'il n'existe pas, mais l'étude n'est pas protégée contre les biais pouvant survenir après la randomisation et elle ne peut donc le déterminer. Le niveau de preuve de l'étude est donc considéré comme moins élevé. Ce problème est donc inévitable dans l'évaluation des techniques chirurgicales ou psychothérapeutiques. On voit bien ici que l'usage du placebo expérimental, indispensable à la réalisation du double-insu, est un outil approprié essentiellement à l'évaluation du médicament. Puisque par définition le placebo ne contient aucune substance pharmacodynamique, la différence ne peut être qu'attribuée à la molécule pharmacologique et à ses propriétés, à son « principe actif ». L'ECR en double-insu évalue ainsi l'efficacité clinique des propriétés pharmacodynamiques du médicament. L'histoire des essais cliniques et du placebo expérimental est donc avant tout celle de l'efficacité clinique des médicaments et constitue donc surtout une épreuve de réfutation ou de validation des hypothèses issues du modèle pharmacologique[2]. En conséquence, la recherche de la preuve de l'effet « spécifique » concerne à notre avis essentiellement le médicament.

La méthodologie de l'ECR repose à la fois sur une conception contrefactuelle (méthode de différence), mécaniste (effet « spécifique » explicable par des « mécanismes d'actions ») et probabiliste de la causalité.

L'effet thérapeutique « spécifique » est, à travers l'ECR en double-insu, une notion **quantitative et probabiliste** (comme la réduction de risque ou l'amélioration de l'état de santé des patients en moyenne**)**. On considère en effet actuellement plusieurs indices d'efficacité comme le risque relatif, le bénéfice absolu, ou le nombre de sujets nécessaire à traiter (*Number Need to Treat : NNT*). L'effet « spécifique » est également contextuel dans la mesure où il est dépendant des caractéristiques de l'expérimentation qui l'a mis en évidence. Ces caractéristiques sont décrites dans le protocole de l'étude (critères d'inclusion et d'exclusion des patients, facteurs pronostiques des patients, type de pathologie, type de critère de jugement, durée de l'étude, etc...). Ce caractère « contextuel » de l'effet

[1] Boissel (2000b), p39-40

[2] Boissel et al. (1999)

« spécifique » est attesté par le fait que l'effet du traitement varie, à la fois selon les caractéristiques des patients (plus le risque initial des patients augmente, plus l'effet du traitement est important[1]) et à la fois d'une étude à l'autre rendant parfois indispensable la synthèse quantitative des études appelée méta-analyse. L'hétérogénéité des effets est alors un domaine de recherche prolifique car il s'agit de comprendre pourquoi l'effet d'un traitement peut varier.

9 Le problème de François Dagognet : l'impossible soustraction

Pour pouvoir imputer de manière causale la différence observée entre les deux groupes de l'ECR à la thérapeutique évaluée, et à elle seule, il faut également admettre que l'on peut séparer et isoler dans le résultat thérapeutique final (et inévitablement « global »)[2] d'une part, les **causes** impliquées dans cette résultante (molécule chimique ou principe actif pour les médicaments, facteurs de l'effet placebo, réactions de l'organisme comme la fièvre, le sommeil, l'anorexie, et les attitudes thérapeutiques adjuvantes… (repos, techniques manuelles, etc) et d'autre part leurs **effets** (effet pharmacologique, effet placebo, évolution « naturelle » de la maladie, effet des thérapeutiques adjuvantes, etc…)[3].

On sait que dans l'étude de l'efficacité des médicaments chez l'homme, de nombreuses causes interviennent dans l'évolution des maladies. Mais ces causes et leurs effets respectifs sont envisagés isolément et indépendamment permettant l'équation additive suivante :

L'évolution de la maladie après la prise d'un médicament = effet spécifique du médicament + effet placebo + évolution spontanée + effet des thérapeutiques adjuvantes

[1] Il s'agit du modèle d'effet décrit par Jean Pierre Boissel. (2000a)

[2] Car ce « résultat global » est bien une « résultante » : Dagognet (1998), p 25 ; dans la mesure où justement le but de l'expérience comparative est d'essayer de distinguer la part « spécifique » qui revient à la thérapeutique évaluée des autres parts (effet placebo, biais de mesures, etc…) qu'on regroupe en fait dans le vocabulaire épidémiologique sous le terme de « facteurs confondant ». En fonction du critère de jugement que l'on choisi, ce résultat peut être: la guérison, le soulagement des symptômes, la diminution de fréquence de la morbi-mortalité, etc…

[3] Comme le souligne Wagner (1999), p : « *While the* ceteris paribus *condition is necessary for an event to be considered a regular cause, a much stronger condition is often implicitly used by scientists. It is a condition on the* ***separability*** *of the action of variables relevant to a system.* »

En fin de compte, il s'agit d'un point de vue très mécaniste répondant à un déterminisme simple et permettant d'obtenir la résultante globale par la somme des causes et de leurs effets respectifs : en un mot « le tout est la somme des parties ». Or, nous pourrions nous attendre, en ce qui concerne le domaine du vivant, et qui plus est du vivant « pensant » et malade, à un peu plus de « complexité » ou au minimum, que « le tout soit plus que la somme des parties ». Cette équation additive, certes opératoire et initialement nécessaire, nous paraît à priori quelque peu simpliste pour rendre compte parfaitement de la réalité thérapeutique. Il nous semble en effet que toutes ces causes et tous ces effets peuvent interagir ensemble rendant ainsi toute analyse et toute méthode de Différence difficilement réalisable comme l'envisageait déjà John Stuart Mill pour les « lois naturelles » :

« *Il y a cependant des cas où (...) la Méthode de Différence n'est pas du tout utilisable (...). C'est ce qui a lieu lorsque l'action par laquelle nous pouvons produire le phénomène n'est pas celle d'un seul antécédent, mais d'une combinaison d'antécédents qu'il n'est pas en notre pouvoir de séparer les uns des autres et d'obtenir isolément.* »[1].

De même pour Claude Bernard :

« *Quand un expérimentateur est en face de phénomènes complexes dus aux propriétés réunies de divers corps, il procède par différenciation, c'est-à-dire qu'il sépare successivement chacun de ces corps un à un, et voit par différence ce qui appartient à chacun d'eux dans le phénomène total. Mais cette méthode d'exploration suppose deux choses : elle suppose d'abord que l'on sait quel est le nombre des corps qui concourent à l'expression de l'ensemble du phénomène ; et ensuite elle admet que ces corps ne se combinent point*[2] *de manière à confondre leur action dans une résultante harmonique finale. En physiologie la méthode des différences est rarement applicable, parce qu'on ne peut presque jamais se flatter de connaître tous les corps et toutes les conditions qui entrent dans l'expression d'un ensemble de phénomènes, et parce qu'ensuite, dans une infinité de cas, divers organes du corps peuvent se suppléer dans les phénomènes qui leur étaient en partie commun, et dissimuler plus ou moins ce qui résulte de l'ablation d'une partie limitée.* »[3]

En plus d'exiger « *que ce à quoi elle a affaire puisse devenir capable d'engendrer des « faits expérimentaux* » non ambigus comme le rappelle Isabelle

[1] Mill (1988), p434

[2] C'est nous qui soulignons.

[3] Bernard (1984), p183

Stengers[1], l'expérience comparative et ses conclusions reposent explicitement sur la possibilité de pouvoir « purifier », séparer et isoler les différentes causes et effets. Claude Bernard lui même prenait soin de rappeler que la décomposition des causes n'est pas toujours réalisable : « *cette analyse décompose successivement tous les phénomènes complexes en des phénomènes de plus en plus simples jusqu'à leur réduction à deux seules conditions élémentaires, si c'est possible.* »[2].

La méthodologie de l'ECR, comme celle de l'expérience comparative, présuppose donc une séparation nette entre les causes impliquées dans la guérison observée après une thérapeutique. Pour la prise d'un médicament : le principe « actif » est responsable de l'effet pharmacologique « spécifique », et les autres facteurs sont responsables des autres effets (par exemple, la relation médecin-malade étant responsable d'une partie de l'effet placebo). Mais « *Peut-on réellement séparer y* (les effets suggestifs) *de a* (effet global) ? » s'interroge François Dagognet[3]. Peut-on réellement les considérer comme parfaitement distinctes, parfaitement indépendantes ?

Cette question est primordiale pour l'existence, la validité et l'utilité même de l'ECR. En effet, comment comprendre la comparaison entre le médicament et le placebo ainsi que la mise en évidence de l'effet pharmacologique par la soustraction entre les deux critères de jugement si on ne peut dissocier les causes (dont le « principe actif » et les « facteurs placebos ») dans l'effet « global » du médicament ?

En fait, en pratique clinique et pour un individu donné, seul l'effet « global » de la thérapeutique est éventuellement observé. Même si l'on sait bien que le changement d'état n'est pas une preuve de l'efficacité du traitement, c'est, pour un individu, la seule réalité observable. Comme nous l'avons vu dans cette première partie, la séparation de l'effet global entre un effet « spécifique » et un effet « non-

---

[1] Voir Stengers (1999), p138. En effet, les expérimentations en psychologie sont les plus controversées dans la mesure ou l'expérience influence inévitablement le comportement des sujets expérimentaux : « *il n'y a rien de mystérieux ou de spiritualiste à supposer qu'un corps vivant puisse ne pas satisfaire l'exigence expérimentale. Qu'il n'y a rien d'étonnant à rencontrer des « causes » qui ne peuvent être identifiées comme des variables, que l'on ne peut manipuler et mettre en scène à loisir* » : p 142.

[2] Bernard (1984), p114. C'est nous qui soulignons

[3] Dagognet (1964), p38

spécifique » est clairement une construction expérimentale, ce que rappellent également Gadow *et al*. :

« *because the characteristic constituent of the drug condition cannot be separated from the placebogenic physical characteristics of the placebo preparation, the characteristic constituent of both the drug and the placebo condition is an intangible entity, an abstraction* »[1].

En effet, pour un individu, on ne peut séparer distinctement la part attribuable spécifiquement au traitement de la part liée à l'effet placebo. Il semble que cela ne soit pas le cas pour ce qui est de l'effet observée dans l'ECR en double-insu et représenté par la différence entre les deux groupes de sujets. Pourtant, Dagognet applique sa critique également à la détermination de l'effet spécifique dans l'ECR :

« *Il nous faut y insister, l'épreuve soustractive qu'autorise l'usage du placebo pèche essentiellement par sa naïveté, par son malheureux substantialisme (…).L'équation (x=a-y) exprime, en tout cas, une innocence méthodologique, en même temps qu'une impossibilité matérielle (…) et impose de sérieuses réserves*[2]*…Ce prétendu remède, isolé de ses composantes psychiques ou des additions suggestives, à quoi correspond-il ?A un inexistant et à une authentique fiction.* »[3]

Nous allons donc dans une deuxième partie essayer de montrer que l'intuition de François Dagognet est étayée par des faits expérimentaux. Nous en analyserons quelques conséquences autant sur le plan médical, scientifique que philosophique.

[1] Gadow et al. (1986), p57

[2] Dagognet (1964), p36

[3] Dagognet (1964), p42

Chapitre 2

L' IMPOSSIBLE SOUSTRACTION

« L'obscurité et la difficulté de la recherche des lois naturelles sont singulièrement augmentées par la nécessité d'avoir égard à ces deux circonstances : l'Enchevêtrement des Effets et la Pluralité des Causes. »

John Stuart Mill (1866) ; (1988), p485

1 Introduction

En 1950, le physiologiste américain Stewart Wolf montra qu'une suggestion verbale pouvait neutraliser, voire inverser l'effet d'une substance pharmacologiquement active[1] . Chez son patient porteur d'une fistule digestive, il montra que les nausées pouvaient être interrompues par l'ipécacuanha, qui est pourtant connu comme un émétique puissant, sous réserve d'administrer cette substance à l'aide d'un tube gastrique (rendant impossible la détection de son goût amer) et d'affirmer avec conviction qu'elle mettra fin à celles-ci. Le plus étonnant, c'est que, habituellement, l'ipécacuanha augmente les contractions des muscles de l'estomac ; dans les conditions de l'expérience, celles-ci diminuaient. De la même manière il montra que l'atropine provoque les mêmes symptômes que la prostigmine (douleur abdominale, diarrhée, hypersécrétion et hyper motilité de la muqueuse gastrique) si l'on suggère au patient qu'il reçoit de la prostigmine, alors qu'elle est pourtant son antagoniste. Cette expérimentation montre clairement qu'au niveau individuel, l'effet du médicament n'existe que de manière globale, résultant à la fois des propriétés physico-chimiques du médicament et à la fois du contexte dans lequel il est administré. Ainsi, on ne peut mesurer que l'effet « global » d'un médicament, sans pouvoir séparer dans cet effet la part qui revient aux propriétés physico-chimiques et la part qui revient au contexte.

Dès lors, comment comprendre alors la différence entre les deux groupes au sein de l'ECR en double-insu ? Quel problème cette inséparabilité qui semble

[1] Wolf (1950)

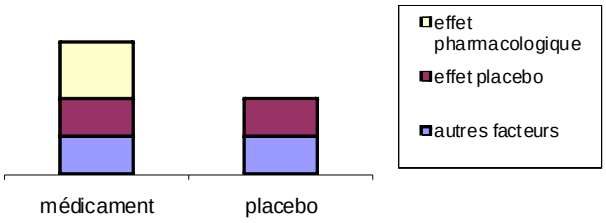
évidente au niveau individuel pose-t-elle au sein de l'ECR qui compare des groupes de sujets? Est-ce que ces effets symboliques ou psychologiques sont réellement contrôlables, c'est à dire « équilibrés » au sein des deux groupes ?

Afin que l'on puisse appliquer la méthode de Différence et interpréter ses résultats sans difficultés, il est nécessaire que les causes et les effets impliqués dans le processus de guérison soient séparables et maintenues constantes tout le long de l'étude :

« *variables known to alter drug response (other than pharmacologically active ingredients of the medication) are incidental constituents of treatment and must be held constant across both drug and placebo conditions* (….) »[1]

Comme nous l'avons vu dans la première partie de notre travail, dans l'ECR contre placebo, on admet que la randomisation et le double-insu permettent le meilleur contrôle des biais possible. On considère que les deux groupes ne diffèrent que par l'effet pharmacologique et que l'effet placebo du médicament est égal à l'effet placebo du placebo :

ECR à deux groupes: médicament contre placebo. L'effet placebo du médicament est considéré comme égal à l'effet placebo du placebo.



Or, est-ce que l'effet placebo du médicament est vraiment identique à l'effet placebo du placebo[2] ?

[1] Gadow et al. (1986), p76

[2] Comme le pensent Gadow *et al.* : « *the magnitude of the drug effect (i.e., the difference beetween the drug and the placebo condition) can be altered by the size of the placebo effect.* » : Gadow et al. (1986), p77. Voir aussi Caspi et al. (2002).

Ne pourrait-il pas être différent dans les deux groupes, inférieur ou supérieur, comme le pensent Philippe Pignarre :

« Si le médicament est porteur aussi d'un effet placebo, rien ne nous permet de dire qu'il est équivalent à celui repéré avec le placebo (...). Il y a même beaucoup de chances pour qu'il soit plus important ! (...) Les effets pharmacologiques de la molécule et les effets biologiques qu'ils induisent sont susceptibles d'avoir un effet potentialisateur de l'effet de suggestion. (...) On ignore (...) comment des changements corporels provoqués par la rencontre avec un molécule active sur des tissus biologiques est susceptible d'interagir avec ce premier effet. (...) il n'y a pas de raison de croire que l'effet placebo vient simplement s'ajouter en fin de parcours à l'effet pharmacologique. Selon la nature de la substance chimique, l'effet global peut se trouver multiplié, déplacé, inversé, transformé selon des règles que nous n'avons pas apprises. »[1]

ou François Dagognet :

« *Le placebo artificiel, vide ou inerte, peut-il équivaloir le placebo inhérent à l'énergie victorieuse ?(...) Nous ne pensons pas qu'un* **« y »** *(ou le placebo expérimental), même ingénieusement agencé et composé, d'une grande puissance fictive, soit l'égal de l'***« y »** *qui accompagne le médicament comme son ombre.* »[2]

De même, Anne Harrington, historienne des sciences à Harvard écrit :

« *L'égalité des effets placebos dans chaque groupe est une condition logique pour la réalisation de l'ECR, mais cela demeure problématique* ». En effet, « *dans le cadre de l'ECR, l'effet placebo est considéré comme un processus de second ordre venant se surajouter à celui du traitement actif sans pouvoir moduler l'effet pharmacologique spécifique. En effet, si le processus déclenché par le placebo pouvait influencer celui déclenché par principe actif, nous ne pourrions plus (...) faire la soustraction* »[3].

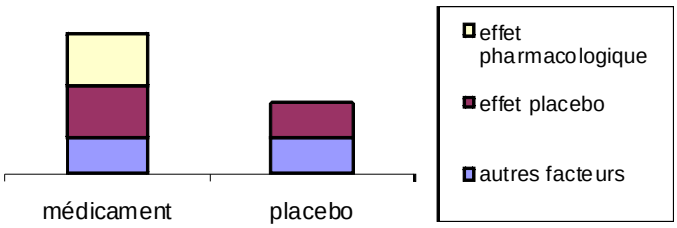
Kaptchuk (1998b) écrit pour sa part que « *ce modèle simple de l'ECR est nécessaire pour évaluer l'activité spécifique d'un médicament par la simple soustraction entre les deux groupes. Le fait que l'effet placebo pouvait être différent dans les deux groupes n'a jamais été pris en compte. Cela se comprend bien dans la mesure où la soustraction ne serait alors pas valide, ni l'application des techniques d'inférence statistique habituelles.* ». Notre traduction

[1] Philippe Pignarre (1997), p35 et p85

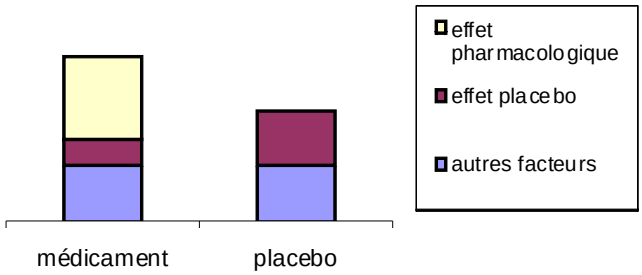
[2] « y » désignant (dans l'équation posée par Dagognet) les « effets suggestifs ». Voir Dagognet(1964) p32

[3] Harrington (2002), p42

ECR où l'effet placebo du médicament pourrait être supérieur à l'effet placebo du placebo :



ECR où l'effet placebo du médicament pourrait être inférieur à l'effet placebo du placebo :



La question qui se pose alors est : pourquoi l'effet placebo serait différent dans les deux groupes ? En principe, la randomisation, l'usage du placebo et la procédure du double-insu doivent « contrôler » les biais et les facteurs de confusion, dont l'effet placebo.

Dans cette partie, nous allons donc explorer les problèmes que pose l'effet placebo à la détermination de l'effet thérapeutique au sein de l'ECR[1].

[1] Voir aussi Kiene (1996).

2 Peut-on séparer les différentes « causes » impliquées dans la guérison ?

2.1 La thérapeutique ne peut être séparée de l'espoir ou des attentes qu'elle véhicule

François Dagognet pense qu'il est impossible de séparer les « causes » impliquées dans l'effet thérapeutique car la thérapeutique est « *une expérience indirecte de l'homme (le médecin) sur l'homme (le malade), une inévitable rencontre humaine à travers une matière (le remède), susceptible d'exalter la santé ou de la rendre…* »[1]. En effet, comment séparer la thérapeutique de l'espoir de guérison qu'elle suscite ? Son effet n'est-il pas obligatoirement « attendu ». Pour Dagognet : « *Le placebo, autrement dit, l'effet psychique ne se distingue pas du remède et demeure inclus en lui. Une substance qui guérit induit sa propre croyance en elle même…* »[2]. Nous pensons également que le principe « actif », ne peut être « débarrassé » des représentations et des attentes que l'expérimentateur, le soignant, ou le patient, en ont de lui. Il est inévitablement porteur d'une espérance de guérison, de soulagement, puisque par définition, il est considéré comme « actif ». Il ne peut pas être parfaitement neutre : « *Le remède véhicule infailliblement une espérance, sinon une crainte, il concrétise une volonté secourante. Pour cette simple raison, il perd sa transparence…* »[3]. D'ailleurs, c'est la raison pour laquelle on nomme « principe actif » la molécule chimique contenue dans le médicament. Cette molécule n'est pas définie en thérapeutique par ses simples constituants atomiques ou sa structure chimique mais par son pouvoir potentiel sur la maladie. Une fois que ce pouvoir lui est attribué, empiriquement puis expérimentalement, il ne peut plus lui être ôté :

« *ne faut-il pas connaître, à l'avance, par des expériences appropriées, le pouvoir approximatif des remèdes ? (…) Comment éviter le dilemme, qui peut, il est vrai, tourner au sophisme : il faut le connaître pour pouvoir l'utiliser, mais on ne le connaît que grâce à son utilisation ?* »[4] précise Dagognet.

---

[1] Dagognet (1964), p30

[2] Dagognet (1964), p38

[3] Dagognet (1964), p16

[4] Dagognet (1964), p49

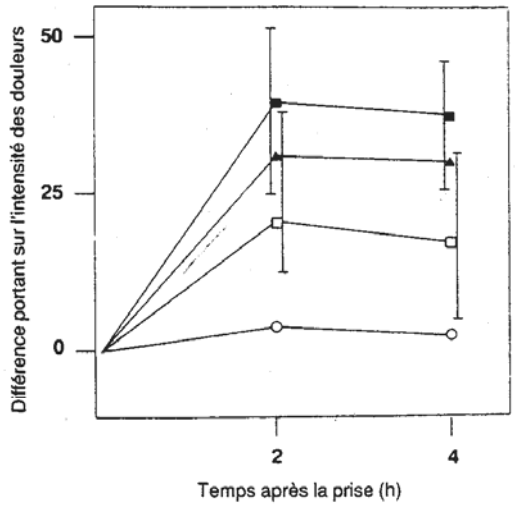
Dans le premier chapitre de leur livre, les psychiatres Seymour Fisher et Roger Greenberg écrivent, après avoir réalisé une revue de la littérature exhaustive sur l'effet placebo :

« *dans tous les cas, il semble que lorsque l'on décrit les effets produits par la substance, ceux-ci sont anticipés par le sujet et sont plus importants que lorsque l'on ne dit rien sur la substance (…) l'imbrication entre placebo et principe actif apparaît comme de plus en plus évidente…* »[1].

Pour illustrer et confirmer ce que nous affirmons, nous allons prendre deux exemples particulièrement emblématiques :

- Skovlund réalise une étude concernant les douleurs du post partum. Un essai paracétamol vs placebo est réalisé en même temps qu'un essai paracétamol vs naproxène, un anti-inflammatoire non stéroïdien. Les deux protocoles sont identiques et les patientes sont prises en charge par la même équipe. Les patientes du premier essai sont averties comme il se doit qu'elles peuvent recevoir un placebo, et les patientes du deuxième essai, qu'elles ne peuvent recevoir que des médicaments « actifs ».

  Voici les résultats :



Différence médiane de l'intensité de la douleur 2 h et 4 h après la prise médicamenteuse

■ = paracétamol, essai 2 (y compris les patientes de l'étude pilote) ;
❑ = paracétamol, essai 1 ;
▲ = naproxène, essai 2 ;
○ = placebo, essai 1.
Intervalles de confiance à 95% non paramétriques pour la comparaison des deux groupes paracétamol.

[1] Fisher et Greenberg (1997), p3-56, notre traduction

On voit que le paracétamol est bien plus efficace chez les patientes qui s'attendaient à ne recevoir que des principes actifs, des « vrais » antalgiques que chez les patientes qui pouvaient recevoir un placebo. La conclusion de l'auteur est la suivante :

« *on peut expliquer la différence de réduction de l'intensité de la douleur observée au cours des deux études par le fait que les patientes du second essai attendaient, et ont ressenti, un effet important du médicament administré, parce qu'elles savaient qu'elles prenaient un traitement actif, alors que dans le premier, elles étaient plus sceptiques étant donné qu'elles avaient conscience qu'il pouvait très bien s'agir d'un placebo (« un médicament qui ne marche pas »). Ce scepticisme a entraîné une diminution de l'efficacité du paracétamol dans le premier essai. Mis à part le fait d'avoir averti les patientes qu'elles pouvaient recevoir un placebo, il n'existait pas d'autres différences susceptibles d'expliquer la différence des réponses sous paracétamol. Quand les participantes à un essai clinique sont averties qu'ils peuvent recevoir un placebo, l'effet du médicament actif testé peut s'en trouver diminué…* » [1]

- De même, Bergmann *et al.*[2] ont cherché à savoir si le consentement éclairé peut modifier les résultats de l'ECR. Pour cela, ils ont réalisé un ECR comparant l'effet antalgique du naproxène contre placebo dans les douleurs cancéreuses dans deux conditions différentes : un groupe de 18 sujets reçoit toutes les informations au sujet de l'étude (en particulier qu'ils peuvent recevoir soit le naproxène, soit le placebo ; information habituelle dans l'ECR) et l'autre groupe de 25 sujets ne reçoit aucune information sur les traitements.

[1] Skovlund (1991). Traduction faite par l'éditeur du Lancet version française

[2] Bergmann et al. (1994)

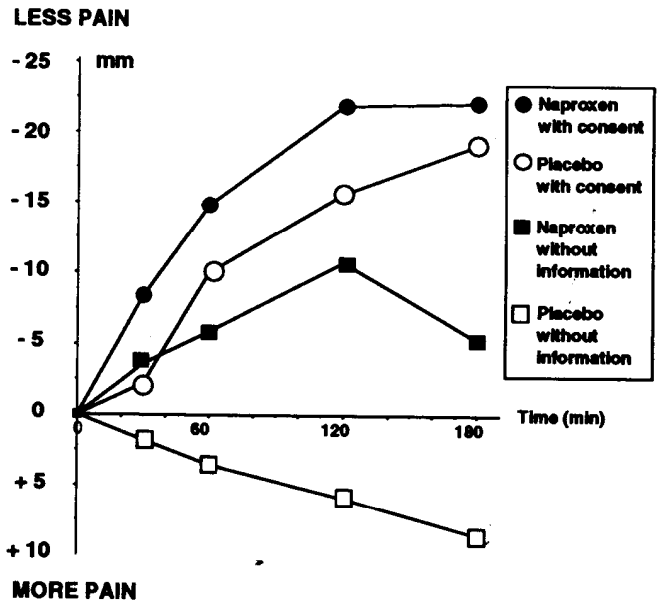


Fig. 1. Changes (mm) in 100 mm pain visual analogue scales after naproxen and after placebo in patients with (n = 18) and without (n = 25) information concerning the crossover placebo-controlled study (Zero is given by the pain score at time 0).

L'effet antalgique global du naproxène (différence entre le groupe naproxène et le groupe placebo) est significativement plus important dans le groupe « informé » par rapport au groupe « non informé ». De même, les patients qui ont reçu le placebo ont été soulagés dans le groupe « informé » et aggravés dans le groupe « non informé ».

- Enfin Pollo *et al.* ont étudié l'effet des instructions verbales sur l'antalgie post-opératoire. Un essai clinique randomisé en double aveugle est réalisé avec 3 groupes de 10 patients qui ont été opérés d'un cancer du poumon par thoracotomie. Ils ne présentent pas d'autres affections. Après l'intervention chirurgicale ils reçoivent 3 doses de buprénorphine (antalgique opiacé) pour soulager leurs douleurs. Ensuite, on leur injecte une perfusion continue de sérum physiologique pendant 3 jours. L'étude consistait à faire varier la phrase qui accompagnait la perfusion de sérum physiologique : au premier groupe, on ne donne aucune information sur la perfusion, au deuxième, on leur dit que la perfusion est soit un antalgique puissant, soit un placebo (information habituelle lors de la participation à un ECR), on dit au troisième groupe que la

perfusion est un puissant antalgique. Pendant cette période, à la demande des patients on injecte des doses de buprénorphine pour soulager leurs douleurs. Tous les patients reçoivent donc un véritable antalgique mais les doses sont variables en fonction de leur demande. Le critère de jugement est la dose totale de buprénorphine que les patients reçoivent pendant les trois jours[1] :

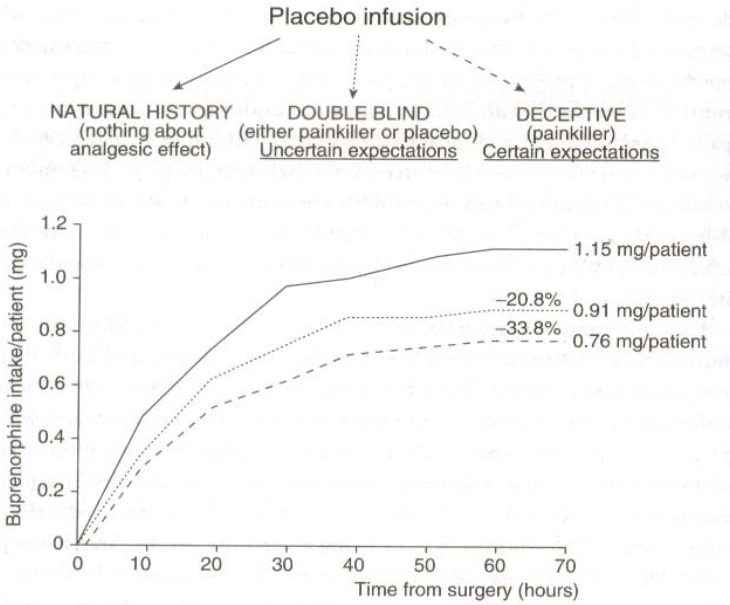


Fig. 10.6 Postoperative pain is treated with buprenorphine on request by patients in combination with a basal infusion of placebo (saline solution). However, the symbolic meaning of this saline basal infusion is changed in different groups of patients. In the natural history condition (solid lines), nothing is told about placebo; in the double-blind condition (dotted lines) patients are told it could be either a painkiller or a placebo; in the deceptive condition (dashed lines) patients are told it is a painkiller. Analgesia is represented by buprenorphine consumption. Patients who are given the saline solution deceptively ('It is a painkiller') show the lowest intake of buprenorphine. Data from Pollo *et al.* 2001.

(Benedetti (2008), p256)

Pour un soulagement identique, les résultats montrent des différences significatives entre les trois groupes : le premier groupe a reçu une dose totale de 1.15mg de buprénorphine, le deuxième, 0.91 mg, et le troisième 0.76 mg. Les auteurs concluent que la « suggestion verbale » analgésique (« *deceptive painkiller* ») influence l'effet antalgique de la buprénorphine car elle modifie les attentes des patients au sujet du traitement.

[1] Pollo et al. (2001)

D'autres études confirment ce phénomène[1]. Le principe « actif » est donc plus efficace quand on informe les malades de son pouvoir. C'est tout le problème du consentement éclairé qui est bien évidemment obligatoire pour des raisons éthiques mais qui vient « insinuer dans la pensée »[2] des malades participants à l'expérience l'idée que le médicament testé va les guérir ou les soulager. A contrario, ce médicament perd de son efficacité si les malades pensent recevoir un placebo (ce qui signifie pour eux un « faux » médicament ou un médicament « inactif »[3]) ou pensent qu'ils ne sont pas traités (comme dans les études sur l'« administration cachée » de médicament). Ce phénomène pourrait tout à fait expliquer pourquoi les « nouveaux » médicaments sont souvent considérés comme plus efficaces que les anciens.

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la procédure double-insu, rendue possible avec l'utilisation du placebo, a été inventée pour éliminer ces effets liés aux attentes non seulement à l'œuvre chez le malade mais aussi à l'œuvre chez l'expérimentateur qui peuvent espérer un meilleur résultat avec le médicament évalué. Si elle n'est pas respectée, l'étude n'est pas totalement protégée des biais pouvant survenir après la randomisation (voir Chapitre 1, 6). Une différence entre les deux groupes peut s'expliquer alors par une différence d'effet placebo par exemple[4].

---

[1] Voir Fisher et Greenberg (1997). Les études de Penick *et al.* (1964) et en particulier celle de Penick et Fisher (1965) montrent par exemple que la façon de présenter le médicament comme stimulant ou sédatif, influence dans le sens des instructions verbales l'effet de l'épinéphrine sur l'état subjectif mais aussi sur des paramètres plus « objectifs », tels que la fréquence cardiaque, la glycémie…L'étude de Flaten *et al.* (1999) est encore plus intéressante : elle montre que les informations relaxantes augmentent significativement les concentrations sériques du carisoprodol (molécule connue comme myorelaxante), contrairement aux informations stimulantes. Les auteurs interprètent ces résultats comme une régulation de l'absorption intestinale du carisoprodol par l'acidité gastrique, modulée elle-même par le système nerveux végétatif (le nerf vague), celui-ci étant « activé » par les instructions verbales. De plus, ils notent également que les informations relatives à l'effet du médicament modulent la réponse pharmacologique dans le sens des informations : les instructions « stimulantes » inversant l'effet du carisoprodol (myorelaxant). Nous avons choisi les études de Skolund (1991), de Bergmann *et al.* (1994) et de Pollo *et al*. (2001) pour leurs caractères particulièrement illustratifs et surtout pour leur qualité méthodologique (étude randomisées).

[2] Pour reprendre l'expression de Bernheim.

[3] Le placebo ayant bien une véritable « aura » négative puisqu'il n'est pas considéré comme un vrai médicament avec une vraie efficacité. Voir à ce sujet : Berthelot et al. (2001)

[4] Kiene (1996), ; Kaptchuk (1998b) ; Caspi et al. (2002)

2.2 La rupture du double-insu

Le problème est que cette procédure double-insu est plus difficile à réaliser qu'on ne pourrait le penser, et ce, malgré l'utilisation d'un placebo ressemblant en tout point de vue au médicament testé[1]. Le phénomène de « rupture d'insu » est en effet bien connu par les méthodologistes de l'ECR[2]. Gilles Bouvenot écrit par exemple :

> « *il est important de souligner que, dans certains cas, des réactions, d'intolérance par exemple, suffisamment intenses et spécifiques pour faire reconnaître le traitement, peuvent détruire un aspect « aveugle » adopté au départ, et donner une fausse sécurité* ».[3]

Pour Le Floch et Perlemuter, « *elle est souvent liée à un jeu malsain des investigateurs et des malades qui cherchent à deviner le traitement qui leur est attribué* ». Mais aussi : « *La rupture n'est pas toujours un acte délibéré ; elle est facilitée par des événements liés à la prise du traitement actif* »[4]. En dehors des problèmes de conceptions du placebo qui peut être différent du médicament par son aspect, son goût, son odeur, il y a des facteurs de rupture d'insu inévitablement liés au « principe actif » : « *Son efficacité thérapeutique ou son absence d'efficacité, ses effets secondaires (souvent impossible à masquer chez un malade informé par le consentement éclairé)* »[5]. C'est là que nous nous interrogeons : comment l'insu peut-il être respecté si l'efficacité thérapeutique même du « principe actif » (ou son absence d'efficacité), peut être un facteur de rupture ? En effet, quelle influence a le fait de percevoir (ou non) les effets du médicament, qu'ils soient souhaités ou indésirables ? Ne se produit-il pas nécessairement un phénomène d'autosuggestion positif (ou négatif) responsable en soi d'une partie de l'effet placebo qui dans une sorte de rétroaction, amplifie (ou inhibe) l'effet pharmacologique ? Qu'en est-il de cette influence si les expérimentateurs devinent, grâce aux effets perceptibles de la

---

[1] « *First, it is difficult, if not impossible, to generate two instances of the phenomenon that are exactly alike, save the characteristic under investigation. For example, the validity of the typical drug study is occasionally questioned because the placebo preparation does not produce pharmacologically-induced side effects or equivalent patient expectation that he or she has, in fact, ingested a "true" drug* » : Gadow et al. (1986), p56

[2] Voir par exemple : Jüni et al. (2001) ; Schulz et al. (1995) ; (2002)

[3] Bouvenot et Vray (1999) p 79. (chapitre 8 : Les essais « à l'aveugle ».)

[4] Le Floch et Perlemuter (1995), p27

[5] Le Floch et Perlemuter (1995), p27

molécule testée, quels patients sont traités par le médicament et par le placebo ? Ce problème avait déjà été soulevé par François Dagognet :

« *Lorsqu'un comprimé ou un soluté apaise une douleur, efface des malaises, libère et rend des forces physiques, ipso facto, il communique une espérance qui fortifie son propre pouvoir, il participe à son propre agrandissement d'action. (...) Le vrai remède s'active en proportion de son pouvoir* »[1].

En fait, dès le début des ECRs, alors que la technique du double-insu s'imposait, des critiques concernant sa réelle possibilité pratique se faisaient entendre[2]. Les psychiatres Delay et Deniker écrivaient par exemple :

« *dans le cas des drogues d'action puissante, il est généralement impossible d'utiliser des techniques d'observations aveugles et des placebos, en raison des effets secondaires et des effets thérapeutiques qui permettent la reconnaissance rapide d'une drogue active* ».[3]

Et Nash rapportait :

« *il est important, mais extrêmement difficile de sauvegarder le caractère aveugle : celui du sujet (celui-ci devrait ignorer jusqu'à la nature de l'action attendue, (...) et celui de l'expérimentateur ; or ce dernier point devient rapidement aléatoire s'il existe des effets secondaires que ne copie pas le placebo…* »[4]

De nombreuses études, et plus particulièrement dans l'évaluation des psychotropes, montrent que les patients et les expérimentateurs cliniciens peuvent deviner « correctement », c'est à dire de façon significative sur le plan statistique le traitement attribué à chaque patient[5]. Le mécanisme le plus fréquent qui permet de distinguer correctement les médicaments des placebos est la survenue d'effets indésirables[6]. A titre d'exemple, Thomson[7] a testé l'hypothèse suivante : les effets anticholinergiques (sécheresse buccale, constipation, etc…) des antidépresseurs tricycliques peuvent amplifier leur effet thérapeutique en augmentant l'effet placebo. Pour cela, il réalisa une revue de la littérature comparant les essais cliniques

[1] Dagognet (1964), p38

[2] Tuteur (1958)

[3] Delay et Deniker (1961), p438

[4] Nash (1962). Notre traduction.

[5] Voir à ce sujet : Boussageon et al. (2008) ; et surtout : Shapiro (1997) "How Blind is blind ?" p190-216

[6] Voir à ce sujet : Gadow et al. (1986) ; Cromie (1963) ; White K et al. (1992) ; Fisher et Greenberg (1989) ; (1993)

[7] Thomson (1982)

contrôlés évaluant l'efficacité des antidépresseurs tricycliques de 1958 à 1972 utilisant l'atropine comme placebo impur, censée être dépourvue d'effet antidépresseur mais qui produit les mêmes effets anticholinergiques aux essais cliniques contrôlés utilisant un placebo non atropinique : sur 68 études utilisant un placebo non atropinique, l'antidépresseur tricyclique fût supérieur au placebo dans 43 essais (63,2%) ; et sur les 7 études utilisant l'atropine comme placebo, seule une montra la supériorité de l'antidépresseur (14,9%), la différence étant bien évidemment statistiquement significative. Les autres mécanismes invoqués sont ceux des effets « perceptibles » comme la fréquence cardiaque abaissée sous B-Bloquant[1] et même l'amélioration subjective des patients[2]. Il nous paraît important de signaler à ce sujet que les effets indésirables (cause principale de la rupture de l'insu) sont souvent mal rapportés dans les essais[3]. Seuls les effets indésirables graves (décès, hospitalisation, etc…) sont mentionnés. Les symptômes bénins, tels que les nausées, sont très rarement rapportés. Or, il est probable qu'un patient ressentant des nausées pense qu'il reçoit le « vrai » médicament.

Ainsi, théoriquement la procédure double-insu paraît un stratagème efficace contre les influences liées à la connaissance du traitement à la fois par les malades et par les médecins. Seulement, en pratique, elle n'est pas si facilement réalisable. Buchanan *et al.* font une critique radicale de cette procédure qui permet aux laboratoires pharmaceutiques d'obtenir un label de sérieux et de rigueur scientifique :

> « *tout le monde ne sait pas que les effets indésirables modérés et sévères, résultant de l'effet d'un médicament ou d'un placebo potentialisent l'effet analgésique (…) Pourtant cela n'est jamais porté à notre connaissance dans les études sur les médicaments antirhumatismaux.* »[4]

La procédure double-insu se heurte au fait que l'effet pharmacologique et ses effets indésirables peuvent, parce qu'ils sont perceptibles par les patients ou par les expérimentateurs, être responsable en soi d'un effet placebo (par suggestion ou autosuggestion), et donc rendre inégale la répartition de l'effet placebo dans les deux groupes, cela sans « tricher » ni « *décacheter l'enveloppe contenant le code de*

[1] Byington et al. (1985)

[2] Rickels et al. (1970) ; Turner et al. (2002)

[3] Ioannidis et al. (2001)

[4] Buchanan et al. (2001)

randomisation. »[1], tout simplement sans le vouloir par le biais de communications non verbales, moyen privilégié pour transmettre les émotions[2]. Pour Skrabanek et McCormick, « *ce mécanisme subtil amène à s'interroger sur la validité de nombreux essais thérapeutiques menés en double-aveugle* »[3].

L'intuition de Dagognet s'est donc vue confirmée par de nombreux médecins et de nombreuses études. Il est clair qu'on ne peut considérer le « principe actif » indépendamment de son pouvoir potentiel, et donc de l'espoir qu'il suscite. L'effet même du « principe actif », parce qu'il est efficace ou par ses effets indésirables, peut être responsable d'une rupture de l'insu.

3 Peut-on séparer les différents « effets » impliquées dans la guérison ?

> « We have no a priori right to assume that placebo effects and drug effects are additive. It may be more reasonable to hypothesize that they interact in complex ways that have not been studied in any systematic manner »
>
> Robert Ader (2000), p7

3.1 Introduction

Mais un autre problème se pose. La méthodologie de l'ECR repose explicitement sur le fait que l'on peut déterminer la part de l'effet pharmacologique « pur » dans l'effet global d'un médicament en la distinguant de la part des autres facteurs thérapeutiques. Or comme le précisent Jos Kleijnen *et al.* :

« *la division du processus de guérison en 3 facteurs (effet spécifique, effet « non-spécifique » et « évolution naturelle ») est artificielle, car en réalité, il est vraisemblable que ces facteurs interagissent entre eux. En d'autres termes, la taille*

---

[1] Lemoine (1996), p189

[2] Voir à ce sujet : Corraze J. (1992), *Les communications non verbales*. Paris, PUF

[3] Skrabanek et McCormick (1992) p11-32 ; Comme l'écrit Patrick Lemoine, « *La question de l'authenticité du double aveugle devrait préoccuper beaucoup plus les chercheurs qui ont tendance à en faire un rituel satisfaisant pour l'esprit, garant de la « scientificité » d'une recherche, mais qui, en fait, ne garantit rien du tout…* » : Lemoine (1996), p191

de l'effet spécifique dépend à la fois des facteurs non-spécifiques et de l'évolution naturelle de la maladie »[1].

Si l'effet pharmacologique est obtenu par soustraction, cela signifie que le modèle de l'ECR unit l'effet pharmacologique et l'effet des autres facteurs impliqués dans la guérison par une addition. Or, l'addition n'est qu'une forme possible et en tout cas la plus élémentaire de l'union[2]. De plus :

« *Pour que la notion de part ait un sens, il est nécessaire que le résultat puisse s'analyser en termes qui s'ajoutent ; il faut, autrement dit, que le « modèle explicatif » soit additif. S'il ne l'est pas le recours à cette notion ne peut qu'être fautif ; bien plus, en fourvoyant la réflexion, il constitue un véritable piège, d'autant plus dangereux qu'il a été innocemment, inconsciemment, tendu.* » [3]

Ainsi, peut-on considérer que les effets des causes impliquées dans la thérapeutique après la prise d'un médicament s'ajoutent simplement ? Est-ce que ce modèle additif est adéquat et conforme à la réalité thérapeutique ? N'est-il pas simplement un modèle plus attractif car davantage opérationnel qu'un modèle complexe nécessitant de prendre en compte de multiples interactions et rétroactions ? A-t-il été testé et validé ? Comme l'écrit Irving Kirsch à propos des traitements antidépresseur, il semble bien que :

« *L'essai clinique randomisé est basé de manière implicite sur un modèle additif où la différence représente l'effet spécifique, or on ne sait pas à priori si ce modèle est valide (...) et la possibilité de tester l'additivité du modèle devrait être une priorité pour la recherche.* »[4].

La méthode expérimentale, comme la méthode de différence de Mill, sont basées explicitement sur ce modèle additif des effets car il s'agit du plan d'expérience le plus simple permettant l'imputation causale d'un seul facteur à la fois. Elles répondent « *à une conception de la recherche selon laquelle un*

---

[1] *"The division of the healing process into three parts is artificial ; in reality, it is likely that non-specific-factors interact with specific factors. In other words, the size of the specific effect depends both on the natural course and non-specific factor*" : Kleijnen et al. (1994), p1347

[2] Voir Cacot (1987) : « *Le bon sens médical nous apprend que l'efficacité d'un médicament (...) est due à son effet pharmacologique pur, «intrinsèque », et à l'effet placebo engendré par toute prescription. (...) « Et », conjonction de coordination signifie dans ce cas, l'union des deux propositions « effet pharmacologique pur », « effet placebo ». L'addition n'est qu'une des applications mathématiques de l'union. (...) Mais rien ne permet de dire que cette différence représente cliniquement l'effet pharmacologique «pur »,(...) rien, en dehors d'un excès d'induction, ne permet d'attribuer telle tranche du résultat à telle partie du traitement.* »

[3] Jacquard (1982), p46

[4] Kirsch (2000)

phénomène complexe peut s'étudier en le ramenant à une série de relations causales élémentaires indépendantes. »[1]. En revanche, « *...les plans d'expérience se compliquent (...) s'il faut évaluer dans la même expérience les effets éventuels de plusieurs traitements et de leurs interactions.* »[2].

Claude Bernard écrivait déjà en 1865 dans le chapitre « Dans l'organisme des êtres vivants, il y a à considérer un ensemble harmonique de phénomènes » de son « *Introduction à la médecine expérimentale* » :

« *...quand on réunit des éléments physiologiques, on voit apparaître des propriétés qui n'étaient pas appréciables dans les éléments séparés…Leur union exprime plus que l'addition de leurs propriétés séparées. Je suis persuadé que les obstacles qui entourent l'étude expérimentale des phénomènes psychologiques sont en grande partir dues à des difficultés de cet ordre.* »[3]

Lors d'une thérapeutique médicamenteuse, l'effet placebo ne représente-t-il pas ce « phénomène psychologique » qui vient se mêler à l'effet pharmacologique ? Au lieu de s'additionner simplement à l'effet pharmacologique, ne pourrait-t-on pas penser plutôt qu'il interfère avec celui-ci ?

Actuellement le concept d'interaction semble le plus pertinent pour décrire les phénomènes physiques et biologiques[4]. Un exemple nous est donné par l'association des facteurs de risque cardio-vasculaires : leurs effets combinés ne s'additionnent pas mais deviennent synergiques. En pharmacologie, on connaît bien l'existence des interactions médicamenteuses et les notions d'antagonisme et de synergie, en particulier avec l'utilisation des bi-thérapies antibiotiques ou

---

[1] Reuchlin (1992), p169

[2] Reuchlin (1992), p150

[3] Bernard (1984), p140

[4] En génétique par exemple, le dogme du gène comme unique responsable de l'hérédité est remis en cause par le fait que le gène seul ne suffit pas à expliquer l'hérédité ; celle-ci étant davantage la résultante de l'interaction entre les gènes et l'environnement. A propos de l'inné et l'acquis, Albert Jacquard (1982) écrit : « *Finalement, la difficulté des discussions concernant « l'inné et l'acquis » ne vient ni du terme « inné » ni du terme «acquis », qui peuvent, au prix d'un certain arbitraire, recevoir des définitions acceptables par tous ; elle vient du terme « et », qui, pour beaucoup d'esprits, évoque une addition, alors que la réalité repose sur une interaction. Une technique mathématique bien connue, l'analyse de variance, permet malheureusement de répondre à la question sur les parts de l'inné et de l'acquis, sans que les utilisateurs aient toujours une pleine conscience des limites de la signification des résultats obtenus. La présentation, un peu ésotérique parfois, de cette technique camoufle le fait que la réponse fournie ne peut avoir de sens que si la question elle même en avait un.* » : p48-49

antimitotiques. François Dagognet écrivait dans le chapitre « *La ruse de médiations et le sens des polypharmacies* » de *La Raison et les Remèdes* :

« *le terme d'addition doit être banni et même exorcisé, car, si l'addition intervenait, ce serait pour nous la mort de l'intérêt que le philosophe peut porter à la pharmacologie. Une addition définit un acte élémentaire, un matérialisme assez pauvre.* »[1].

Il accuse même l'addition de caractériser une « croyance magique de surdétermination ». En prenant l'exemple de l'excipient qui, inactif par lui même, rend possible la médication thérapeutique, parce que non détruite lors de son absorption orale, il remarque là :

« *un exemple typique de synergie pharmacologique non additive, en ce sens que deux corps, de faible action (…), associés simultanément l'un à l'autre, obtiennent un résultat qui dépasse considérablement leur résultante arithmétique (…) La simple somme (…) est franchement dépassée.* »[2].

De plus, avec l'exemple de l'adrénaline, il remarque que *« deux vasoconstricteurs notables peuvent donner une vasodilatation, en d'autres termes A1 et A2 égalent – A.* »[3] et il écrit :

« *Le philosophe doit s'y résoudre, bon gré mal gré : le domaine que nous explorons échappe aux monopoles des systèmes logiques purement formels. Ni l'additivité ni la réversibilité ne le concernent : l'asymétrie, le multiple sous l'unique, l'inégalité successive, le triomphe des médiations et de l'indirect, autant de thèmes qui s'y entrecroisent et définissent un champ matériel original. En clair, l'addition pure et simple, dans une constitution synergique, exprime rarement une équation médicamenteuse valable (…)* »[4].

L'additivité des effets caractérise un déterminisme simple, facile et opératoire. Issue de la mécanique classique cette conception a été probablement nécessaire pour progresser dans la compréhension des phénomènes complexes qui concernent le vivant, comme l'étude des maladies, de leur physiopathologie et de leur guérison. Mais comme le souligne Maurice Reuchlin, aujourd'hui, à l'heure de la « Complexité » et de l' « Emergence » :

« *tout permet de penser que cette conception s'applique mal à l'étude des fonctionnements physiologiques et psychologiques dans lesquels chaque relation*

[1] Dagognet (1964), p268

[2] Dagognet (1964), p270

[3] Dagognet (1964), p297

[4] Dagognet (1964), p299

fonctionnelle peut se modifier en fonction du contexte constitué par les autres éléments d'un système. »[1]

Ainsi, peut-on envisager que le pouvoir thérapeutique d'un médicament, tout comme le processus de guérison, se réduisent à une addition de facteurs « spécifiques et non spécifiques » ? Ne s'agit-il pas plutôt de penser la guérison comme un phénomène « complexe » ou « émergent », c'est à dire résultant d'interactions multiples entre les différents facteurs en jeu ? Pourquoi ce modèle additif de l'efficacité thérapeutique prévaudrait-il ? A-t-il été testé, évalué, ou même réfuté ? On le trouve mentionné clairement sans justification dans l'article de Beecher « The powerful placebo » : « *The total « drug » effect is equal to its « active » effect* ***plus***[2] *its placebo effect…* »[3].

La conception de l'efficacité thérapeutique considérée comme l'addition de plusieurs effets séparés apparaît scientifiquement contestable parce que admise implicitement et jamais vérifiée ni réfutée. Cela semble étonnant quand d'une part, l'un des fondateurs de la statistique, Ronald A. Fisher insistait déjà dans les années 1920-1930 sur la prise en compte des interactions dans le vivant, en particulier dans l'agriculture, en publiant une évaluation de l'interaction dans la première des tables d'analyses de variance[4] et quand d'autre part, cette conception additive est critiquée dans la littérature médicale dès le début de l'utilisation de l'ECR dans les années 1960 sans aucune influence sur la méthodologie actuelle de l'ECR.

3.2 Les premières critiques de la conception additive de l'efficacité thérapeutique

Les premières critiques de cette conception additive de l'efficacité thérapeutique furent formulées par des psychiatres américains tels que Kast et Loesch[5] , Ross *et al.*[6], ainsi que Uhlenhuth *et al.*[7] qui proposèrent (étant donné le problème des relations entre le corps et l'esprit que posait la psychopharmacologie

[1] Reuchlin (1992) p169

[2] C'est nous qui soulignons

[3] Beecher (1955)

[4] Voir Reuchlin (2003)

[5] Kast et al. (1959)

[6] Ross et al. (1962)

[7] Uhlenhuth et al. (1966)

naissante) un modèle alternatif à l'addition. On notera que chez les pharmacologues, le professeur Walter Modell de l'université de Cornell à New York et directeur du journal « *Clinical Pharmacology and Therapeutics* » de 1960 à 1985 avait déjà soulevé en 1960 le problème dans la prestigieuse revue *Nature*[1]. En France, à la même période, Pierre Pichot, dans l'article où il définissait l'effet placebo comme la soustraction de l'effet global du médicament et de son effet pharmacologique, écrivait « *...le schéma additif* (...) *ne peut guère être accepté* »[2]. En 1963, Puech et Ortlieb[3] posaient également la question suivante : « *Est-il possible d'admettre simplement que l'effet propre du principe actif est égal à l'effet du médicament moins l'effet placebo, comme il semble logique de le penser dans une première approximation ?* ». Et prenant l'exemple d'une administration d'aspirine à titre antalgique, ils écrivaient : « *...on ne peut exclure un phénomène d'interaction entre l'effet propre de l'aspirine et son effet psychologique...* ». Mais c'est surtout le psychiatre américain Karl Rickels[4] qui a sans aucun doute le mieux conceptualisé le le problème de l'interaction entre l'effet pharmacologique et l'effet placebo. Il est celui qui a proposé le premier un modèle alternatif au modèle additif : le modèle « interactif » :

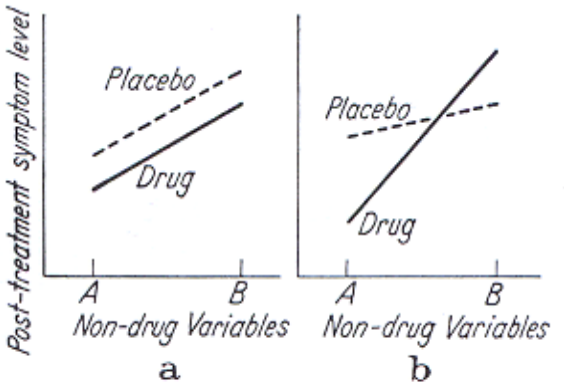


Fig. 1 a and b. Additive and interactive models for effects of drug and non-drug treatments. a Additive model; b Interactive model

[1] Modell et al. (1960)

[2] Pichot (1961)

[3] Puech et al. (1963)

[4] Voir Uhlenhuth et al. (1966) ; Rickels (1968) ; Downing et al. (1978)

On voit dans ce schéma que dans un modèle additif (a) qui est celui de l'ECR habituel où l'on compare le médicament contre un placebo dans deux situations différents (A et B) que l'effet pharmacologique, obtenu par la différence entre les deux groupes (« placebo » et « drug ») est constant. L'effet thérapeutique de la « situation » différente (A et B) vient simplement s'ajouter à l'effet pharmacologique expliquant que l'effet global varie également. Dans le modèle « interactif » (b), l'effet pharmacologique a lui aussi varié avec le changement de situation, la différence n'est pas constante. L'effet du facteur « situation » interagit avec l'effet pharmacologique du médicament prescrit dans ces situations.

3.3 L'interaction statistique entre l'effet placebo et l'effet du médicament

Rickels ne s'est pas contenté de proposer un autre modèle. Il a vérifié son hypothèse expérimentalement. En fait, il a utilisé ce qu'on appelle aujourd'hui en terme anglo-saxon, le « *balanced placebo design* »[1] qui fut décrit la première fois par Sherman Ross *et al.* en 1962[2] :

	Médicament	Placebo	Effet
Facteur Placebo Présent	A1	B1	A1-B1
Facteur Placebo Absent	A0	B0	A0-B0

Il y a interaction statistique entre l'effet du facteur placebo et l'effet du médicament si $A1-B1 \neq A0-B0$

Il s'agit en fait d'un plan expérimental factoriel (au minimum 2×2) dans lequel on mesure le critère de jugement sous médicament et sous placebo dans (au minimum) deux situations différentes où l'on a fait varier par exemple l'un des « facteurs placebos ». Il faut donc (au minimum) quatre groupes si on prend deux

[1] Voir Rohsenow DJ, Marlatt GA. (1981). "The balanced placebo design : Methodological considerations". *Addictive Behaviors*, 6, 107-122.

[2] Voir Ross et al. (1962), p389

niveaux du « facteur placebo » (six groupes pour trois niveaux du « facteur placebo », etc..). Dans un plan factoriel 2×2 à 4 groupes, on réalise un ECR dans deux conditions expérimentales différentes. On obtient ainsi deux différences qui représentent, selon le fondement de l'ECR, l'effet pharmacologique dans deux situations expérimentales différentes. Bien évidemment, on espère que les niveaux du « facteur placebo » feront apparaître des différences statistiquement significatives entre les effets. On pourra ainsi mesurer l'effet des variations du « facteur placebo » sur l'effet pharmacologique au sein de l'expérience. Théoriquement, cet effet pharmacologique (cette différence) est indépendant(e) de l'effet des « facteurs placebos », et donc de l'expérimentation, ce qui permet, une fois mis(e) en évidence, d'utiliser le médicament testé dans la pratique courante où les conditions sont très différentes de l'ECR : c'est ce que l'on appelle l'extrapolation des résultats. Ainsi, dans un essai à quatre groupes, les deux différences doivent être identiques (aux fluctuations d'échantillonnage prêt). Si elles sont différentes (et statistiquement significatives), il existe alors une interaction statistique entre l'effet pharmacologique et l'effet des « facteurs placebo » et donc un écart à l'additivité de ces effets :

Ce plan expérimental est donc adapté à la recherche d'interaction statistique[1] : la quantité d'effet pharmacologique (représentée par la différence entre les deux groupes) n'est plus constante, elle dépend de la quantité d'effet d'une autre variable. Si cette variable est l'effet placebo, il faut pouvoir la faire varier et voir si l'on observe ou non la même différence entre les deux groupes. On parle d'interaction statistique entre le traitement et une covariable lorsque le résultat thérapeutique dépend de la valeur de cette covariable[2]. Une interaction statistique se définit de la manière suivante : Lorsque l'effet d'une variable explicative X1 sur une variable expliquée Y dépend des niveaux d'une autre variable explicative X2, on dit que X1 et X2 sont en interaction relativement à Y. Une expression abrégée est « interaction de X1 et X2 sur Y » . Il s'agit justement d'un écart à l'additivité des effets. L'effet de l'association des deux variables n'est pas égal à la somme des effets de chaque variable séparément ; il peut être soit supérieur, les deux variables sont dites synergiques, elles se potentialisent ; soit inférieur, les deux variables sont dites antagonistes. Mais on évitera l'expression « interaction **entre** X1 et X2 », c'est à dire entre les variables explicatives ou causales, qui prête à confusion : l'interaction s'adresse aux **effets** de X1 et de X2 qui sont reliés entre eux par un troisième facteur (mécanisme d'action commun par exemple) mais X1 et X2 sont deux variables physiquement bien distinctes : la présence d'une interaction statistique « entre » elles ne signifie pas qu'elles interagissent entre elles de manière causale, mais simplement que leurs effets interagissent entre eux.

En terme formel, on peut la représenter ainsi :

Soient *a* et *b*, les deux variables explicatives, soit A, la mesure de l'effet de *a*, non nulle ; B, la mesure de l'effet de *b*, non nulle, et AB, l'effet de l'association de A et de B, on peut obtenir 3 résultats de l'association des 2 variables :

1) AB = A + B }	modèle additif : absence d'interaction statistique
2) AB > A + B : synergie } ou AB < A + B : antagonisme }	présence d'une interaction statistique : = écart à l'additivité

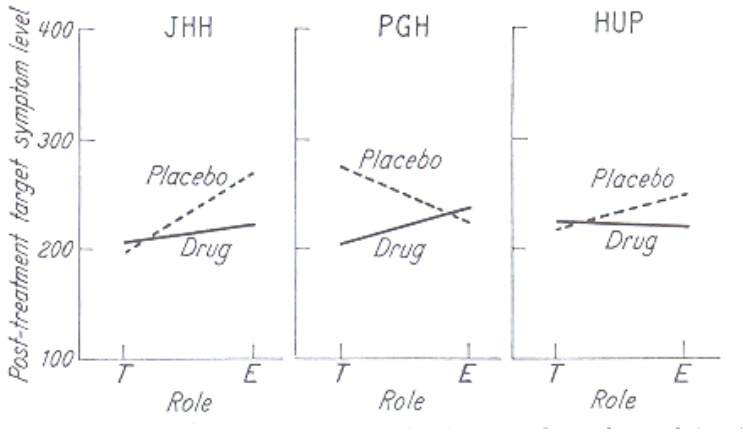
[1] Voir Cox DR (1984). « Interaction ». *International Statistical Review*, 52, 1-31.

[2] Benichou (1993)

Historiquement, ces plans factoriels ont été élaborés par Fisher dans les années 1920-1930. Confronté aux problèmes pratiques et concrets de l'agronomie où il fallait tester et démontrer l'efficacité des engrais, Fisher est conduit à remettre en cause le principe de l'expérience à un facteur unique consistant à ne faire varier qu'un facteur à la fois, tous les autres étant maintenus constants. Fisher est convaincu que l'idée de poser une « seule question à la Nature » est fausse étant données les multiples interactions entre les variables impliquées dans la réponse à la question posée. Dès lors, il élabore ces plans factoriels où toutes les combinaisons entre tous les degrés de variables indépendantes sont en principe étudiées simultanément[1].

3.4 Etudes démontrant la présence d'une interaction statistique entre l'effet placebo et l'effet du médicament

Ainsi Rickels et ses collègues ont réussi a montré que dans les cas de nombreux psychotropes, l'effet pharmacologique (entendu comme la différence entre le groupe médicament et le groupe placebo) interagit avec l'effet de facteurs placebo comme l'attitude du médecin envers la thérapeutique prescrite, selon qu'il est enthousiaste (E) ou sceptique (T), ou comme celui de la situation thérapeutique (selon les cliniques JHH, PGH, HUP) :



[1]Selon Maurice Reuchlin, cela le conduit à montrer que la « *formule additive pour combiner les effets de la variété et de l'engrais est évidemment tout à fait inadaptée. Personne ne s'attendrait à obtenir sur une variété à faible rendement le même accroissement effectif de rendement que celui qui serait fourni par une variété à haut rendement. Une hypothèse beaucoup plus naturelle est que le rendement doit être le produit de deux facteurs, l'un dépendant de la variété, l'autre de l'engrais* » : Cité par Reuchlin (2003), p41

A leur suite, d'autres chercheurs ont émis des doutes sur la conception additive de l'efficacité thérapeutique. De nombreuses expérimentations ont montré que certains facteurs psychologiques (comme la suggestion verbale) pouvaient modifier l'effet pharmacologique[1], confirmant ainsi les résultats observés dans l'étude de Stewart Wolf en 1950 (voir Chapitre 2, Introduction).

Kirsh *et al.* montrent le même type d'interaction statistique avec la caféine[2]. L'effet de la caféine (subjectif et objectif : pression artérielle et fréquence cardiaque) est dépendant des instructions verbales données avant l'étude. Trois groupes sont constitués et reçoivent soit la caféine soit un placebo. Au premier groupe, on les avertit qu'ils reçoivent la caféine ; au deuxième groupe, qu'ils reçoivent le placebo ; et au troisième, qu'ils peuvent recevoir l'un ou l'autre (conditions habituelles de l'ECR). Les auteurs concluent que cette étude remet en cause la validité de la méthodologie de l'ECR habituel dans la mesure où les différences entre le groupe caféine et le groupe placebo (représentant l'effet pharmacologique de la caféine) varient de façon significative selon les trois types d'instructions verbales en ce qui concerne l'état subjectif de « tension nerveuse », la pression artérielle systolique et diastolique. L'étude ne mettait pas en évidence d'interaction statistique des instructions verbales sur la fréquence cardiaque.

Nous rapportons les résultats :

[1]Voir par exemple la revue de la littérature de Kleijnen et al. (1994). Nous même avons fait une revue de la littérature sur ce sujet dans : Boussageon R. L'effet placebo, le « côté obscur » de l'essai clinique contrôlé. Thèse Médecine, Lyon : 2004. et dans Boussageon et al. (2008b)

[2] Kirsch et al. (1993)

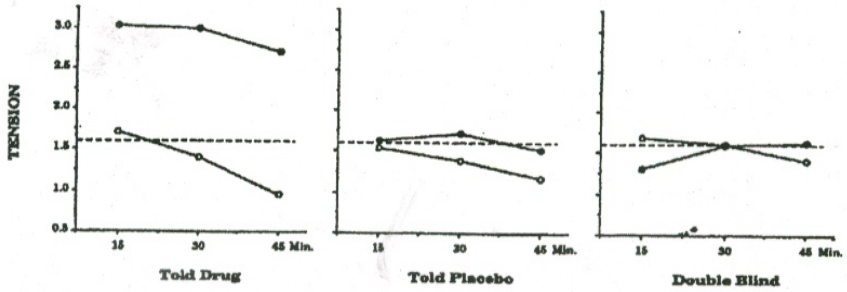


Fig. 2. Adjusted mean tension scores at 15, 30, and 45 min after ingestion of caffeine or placebo. For symbols see legend of Fig.

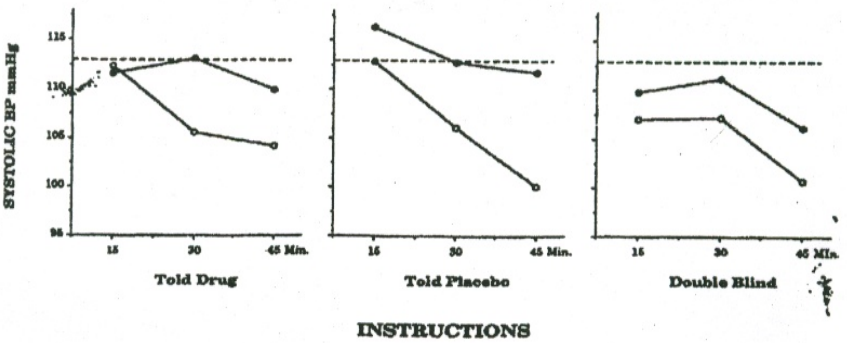


Fig. 3. Adjusted mean systolic blood pressure at 15, 30, and 45 min after ingestion of caffeine or placebo. For symbols see legen

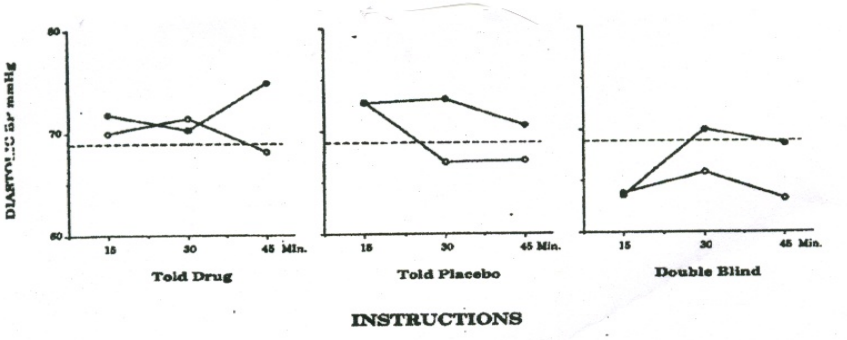


Fig. 4. Adjusted mean diastolic blood pressure at 15, 30, and 45 min after ingestion of caffeine or placebo. For symbols see legend of Fig. 1

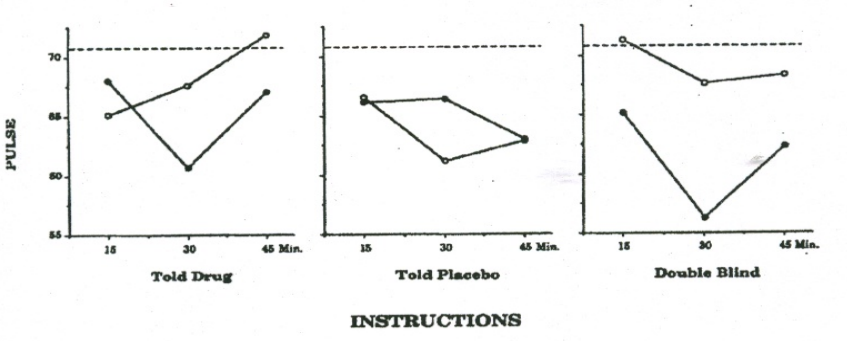


Fig. 5. Adjusted mean pulse rate at 15, 30, and 45 min after ingestion of caffeine or placebo. For symbols see legend of Fig. 1

Nous voulons également citer l'étude qui nous semble la plus révélatrice de l'existence d'interaction entre l'effet pharmacologique et l'effet de « facteur placebo », celle de Bergmann et ses collègues déjà mentionnée[1] :

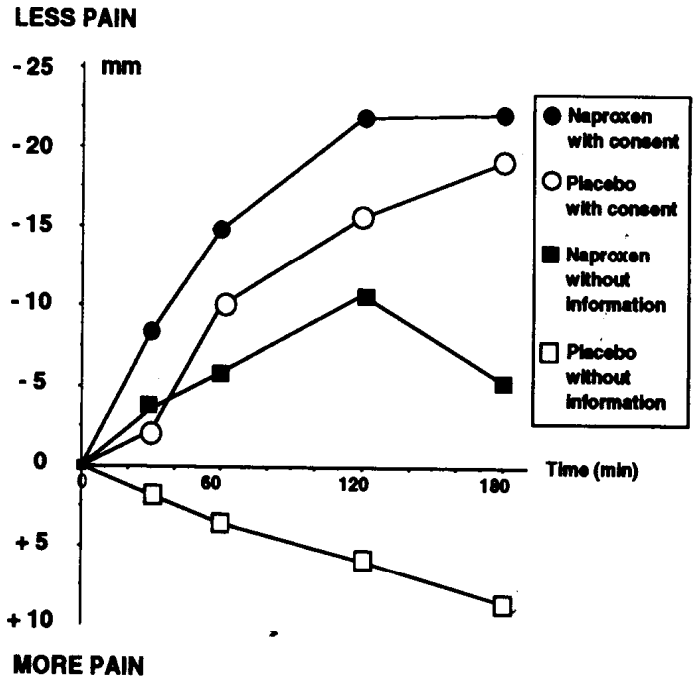


Fig. 1. Changes (mm) in 100 mm pain visual analogue scales after naproxen and after placebo in patients with (n = 18) and without (n = 25) information concerning the crossover placebo-controlled study (Zero is given by the pain score at time 0).

Comme on peut le voir sur la figure, cette étude confirme l'existence d'interaction entre l'effet de l'information délivrée au sujet du médicament (consentement éclairé) et l'effet pharmacologique antalgique du naproxène. L'effet pharmacologique du naproxène représenté par la différence entre le groupe naproxène et le groupe placebo est significativement supérieur lorsqu'on informe les patients de l'effet à attendre.

[1] Bergmann et al. (1994)

4 Conséquences de l'inséparabilité des causes et des effets

Ainsi, le schéma initial selon lequel l'effet des thérapeutiques peut se diviser en deux parts distinctes liées à deux causes bien séparables semble quelque peu simpliste[1]. Comme l'avaient déjà pointé Sherman Ross en 1962 ou Karl Rickels en 1968, la séparation entre l'effet pharmacologique d'un côté et l'effet placebo de l'autre est une abstraction entretenue par l'ECR comparant le médicament au placebo[2]. Nous proposons d'en décrire les conséquences autant sur le plan médical et scientifique que philosophique.

4.1 Le problème des placebos impurs

Le problème de la rupture du double-insu nous semble important à prendre en compte[3]. En effet, quant on sait d'une part que la procédure double-insu est très souvent mal rapportée dans les ECRs[4] et d'autre part que l'absence de double-insu peut surestimer l'effet thérapeutique de 17 % à 34 %[5] , on est en droit de s'interroger sur la réelle efficacité de certains médicaments comme les antidépresseurs[6]. Le fait qu'un médicament puisse être efficace par un effet placebo « augmenté » ou « maximisé » à cause de ses effets indésirables perceptibles (et donc d'une rupture de l'insu) constitue une hypothèse alternative à l'explication de la différence entre le groupe traité par le médicament et le groupe traité comme étant l'effet

---

[1] On notera aussi que d'autres auteurs comme Petr Skrabanek (éditorialiste au Lancet pendant de nombreuses années) mais aussi Caspi et Bootzin (2002) ainsi que De La Fuente-Fernadez *et al* (2002) arrivent à la même conclusion considérant que « *le modèle de l'ECR ne prend pas en compte la possibilité d'interaction statistique entre l'effet pharmacologique et l'effet placebo* ». Notre traduction.

[2] Voir : White et al. (1985), p 433

[3] Ce problème est d'ailleurs de plus en plus abordé dans la littérature médicale. En témoigne par exemple cet article paru récemment dans une grande revue de psychiatrie américaine : Perlis RH, et al. (2010), « Assuring that double-blind is blind », *American Journal of Psychiatry*, 167, 250-252 et une étude publiée dans la prestigieuse revue du *New Engalnd Journal of Medicine* évaluant l'efficacité d'un antalgique contre un placebo « impur », une benzodiazépine (lorazepam) mimant les effets indésirables (somnolence) afin que le double-insu soit respecté : Gilron I, et al. (2005), « Morphine, Gabapentin, or their combination for neuropathic pain ». *NEJM*, 352 : 1324-1334

[4] Fergusson et al. (2004)

[5] Voir : Schulz KF, et al. (1995) ; Jüni et al. (2001)

[6]Moncrieff J, Kirsch I. (2005), « Efficacy of antidepressants in adults», *BMJ*, 331, 155-157. Voir aussi : Gansel Y, Boussageon R. « Les antidépresseurs sont-ils de bons placebos ». In : Maire P, Boussageon R (2008), p 179-184. L'efficacité de ces traitements est relativement faible en terme de signification clinique, en moyenne 2 points sur une échelle qui en comprend 62 !

pharmacologique « spécifique ». Il peut s'agir en effet d'une différence d'effet placebo entre les deux groupes. On sait bien que deux placebos peuvent avoir des effets différents au sein d'un même ECR[1]. Cette hypothèse a été soulevé dans l'efficacité des psychotropes[2] et des antalgiques[3]. Elle a surtout été étudiée pour les antidépresseurs par des psychiatres comme Seymour Fisher et Roger Greenberg[4], ainsi qu'Irving Kirsch[5] et Joanna Moncrieff[6]. De façon assez provocatrice il faut le dire, ces auteurs pensent en fait que les antidépresseurs sont des « **placebos impurs** » (*active placebo*): objet contenant bien une molécule pharmacologiquement active mais dépourvu d'efficacité sur le trouble pour lequel il est prescrit. Pour confirmer cette hypothèse, Moncrieff *et al.* ont comparé dans une méta-analyse, l'efficacité des antidépresseurs chez des patients atteints de dépression contre des « placebos impurs » mimant les effets atropiniques des antidépresseurs (bouche sèche, en particulier) mais étant théoriquement dépourvu d'une efficacité dans la dépression. Leur conclusion rejoint celle de Thomson : l'efficacité des antidépresseurs n'est pas démontrée quand on les compare à des « placebos impurs »[7]. De plus, Moncrieff rapporte que d'autres molécules (comme les benzodiazepines ou même les opioïdes) peuvent être efficaces chez les patients atteints de dépression sans être pour autant considérées comme des antidépresseurs[8]. antidépresseurs[8]. Cela étaye selon elle le fait que toutes molécules présentant des effets indésirables perceptibles peuvent être plus efficaces que le placebo « pur » dans les ECRs.

De la même manière, Irving Kirsch résume les arguments en faveur de cette hypothèse[9] :

---

[1] Voir par exemple : Kaptchuk et al. (2006)

[2] Lipman RS, et al. (1966), « Paradoxical influence of a therapeutic side-effect interpretation.» *Arch Gen Psychiatry*, 15, 462-474.

[3] Max et al. (1988)

[4] Fisher S, Greenberg RP. (1989), *The Limits of Biological Treatments for Psychological Distress: Comparisons With Psychotherapy and Placebo*. Lawrence Erlbaum Associates.

[5] Kirsch I. (2009)

[6] Moncrieff J. (2009)

[7] Moncrieff et al. (2004)

[8] Moncrieff (2009), p145

[9] Kirsch (2009), p21

1. *Antidepressants produce significantly more side effects than inert placebos*
2. *Most patients in clinical trials are able to figure out whether they have been assigned to the drug group or the placebo group before being told*
3. *There are relatively small but significant differences beetween active drugs and inert placebos, and these differences are independent of the type of active drug that is used. Indeed, the active drug need not even be an antidepressant*
4. *Although a drug need not be an antidepressant to be more effective than placebo, it does seem to need sufficient side effects that patients can figure out that they have not been given a placebo.*
5. *When antidepressants are compared to active placebos, differences in outcome are substantially harder to find.*
6. *The more side effects tha depressed patients experience on the active drug, the more they improve.*
7. *When you control for differences in side effects, drug-placebo differences in improvement are not statistically significant.*

Néanmoins, il ne serait pas honnête de remettre en cause la procédure double-insu dans sa globalité. En effet, on peut essayer de vérifier qu'elle a été respectée tout au long de l'étude en demandant aux patients comme aux expérimentateurs s'ils ont deviné l'allocation des traitements, sachant qu'ils ont une chance sur deux. Le problème de la rupture du double-insu est désormais un problème qui est pris en compte par les expérimentateurs, en particulier pour l'évaluation des thérapeutiques concernant les troubles symptomatiques. On peut également vérifier le taux d'effets secondaires entre les deux groupes, si ils diffèrent significativement, on peut considérer qu'il peut exister un biais et que les groupes ne sont plus strictement comparables. Il faudrait alors démontrer que ce biais est bien capable de modifier l'évolution de la maladie. Si l'on peut l'accepter pour des symptômes subjectifs, on peut être sceptique à l'idée que de tels effets suggestifs modifient des critères plus objectifs comme la mortalité. En conséquences, si le double-insu est bien respecté, on peut considérer que l'effet placebo est réparti de manière équilibrée entre les deux groupes et que les biais liés à la connaissance du traitement sont minimes voire inexistants. La différence peut être attribuée au médicament même si son efficacité « relance l'imagination » et s'amplifie d'elle-même. On peut ainsi affirmer que le médicament est plus efficace qu'un placebo « pur » ; le but de l'ECR est atteint. Même si cette efficacité est un agencement, un « mixte » d'effet pharmacologique « spécifique » et d'effet placebo,

l'efficacité du médicament **avec** l'effet placebo reste supérieure à l'effet du placebo. Reste alors à déterminer les réels mécanismes d'action de la molécule.

4.2 Problèmes concernant l'extrapolation des résultats de l'ECR

Les interactions statistiques entre l'effet placebo et l'effet du médicament constatées dans de nombreuses études soulèvent le problème commun à toutes les interactions : celui de l'extrapolation des résultats[1]. En effet, l'existence d'une telle interaction signifie que l'effet du traitement n'est pas constant, c'est-à-dire qu'il n'est pas le même selon la présence ou non du facteur responsable de l'interaction. La taille de l'effet du traitement dépend donc de ces facteurs d'interaction qui sont le plus souvent l'âge, le sexe, la gravité de la maladie (risque de base). Dès lors, on ne peut pas facilement prédire l'effet du traitement quand celui-ci sera administré à une population différente de celle de l'expérimentation. Ainsi, en présence d'une interaction statistique entre l'effet placebo et l'effet pharmacologique, même si la différence observée dans les deux groupes de l'ECR peut être quelque part attribuée à l'effet pharmacologique (car il n'y a pas d'interaction avec « rien »), **l'intensité** de cette différence ne peut en aucun cas être attribuée à l'effet pharmacologique seul : la taille de l'effet pharmacologique devient dépendante de la situation expérimentale qui « crée » un effet placebo propre très probablement différent des conditions non-expérimentales. Les résultats observés sont donc dépendants de l'expérimentation. La différence observée entre les deux groupes est bien « réelle », bien observable, mais elle devient « artéfactuelle » à défaut d'être factuelle. Cela signifie qu'elle est tout à fait valable dans l'expérience, mais qu'en dehors de celle-ci, on ne peut pas savoir quelle est sa valeur voire même si elle existe étant donné qu'elle est dépendante de l'effet placebo dont l'amplitude est très probablement différente de celle de l'expérimentation[2]. Lindahll et Lindwall écrivent d'ailleurs à ce propos :

« *Il est très probable qu'aucune conclusion sûre ne puisse être tirée d'un essai clinique en double aveugle qui est habituellement réalisé dans des circonstances spéciales (hôpital, cadre scientifique, suivi attentif…). Quand la même substance est employée dans un nouvel environnement (où la taille de l'effet placebo est*

[1] Voir Rothwell (2005)

[2] Kaptchuk (2001)

inconnue), il est impossible de déterminer avec certitude quel est l'effet global du médicament, positif, négatif ou inexistant… »[1].

En l'absence d'interaction entre l'effet pharmacologique et l'effet placebo (modèle additif), même si l'effet placebo est important, une fois l'effet du médicament démontrée dans l'expérimentation, celui-ci est considéré en théorie comme constant et reproductible en dehors du contexte expérimental ; seul l'effet placebo et avec lui l'effet global du médicament (effet observé en pratique) sont variables. Mais en présence d'une telle interaction, on ne peut pas savoir quelle sera la quantité d'effet pharmacologique à attendre dans les conditions non-expérimentales. L'extrapolation des résultats obtenus dans l'ECR à la pratique courante devient alors difficile, voire impossible, et dans tous les cas, d'interprétation problématique : la quantité d'effet du médicament dans la pratique est en fait impossible à déterminer. Ce qui est nouveau avec l'interaction entre l'effet placebo et l'effet pharmacologique, c'est que le résultat obtenu dans l'ECR n'est valide que pour les conditions expérimentales de l'étude, mais il n'est pas reproductible. Comme le précise Collet :

« l*a simple participation à un essai peut avoir un effet important, en particulier psychologique. Si la simple participation à l'essai a un effet thérapeutique, l'évaluation des médicaments sera difficile à interpréter et la généralisation des résultats erronée* »[2]. Toutes les sélections occasionnées « *limitent considérablement l'interprétation des résultats et l'extrapolation à d'autres groupes de patients traités dans d'autres conditions.* ».

Il a même été estimé que seulement une personne sur dix peut être incluse dans les ECRs de prévention[3] ! Nous en rappelons brièvement les raisons :

- Le contexte de soin (système de santé, pays, etc...) est un facteur important à prendre en compte dans l'interprétation des résultats d'un ECR[1]. De même, le seul

---

[1]"*It is then unlikely that any safe conclusions can be drawn from a double-blind tests which usually has been carried out under special circumstances (such as especially selected, closely and repeatedly examined patients at a university clinic). When the same drug is to be used in a new environment (with anther and unknown placebo dose), it is impossible to decide with any certainty whether the real effect in this situation becomes positive, negative or non-existent."* : Lindhall et al. (1982), p258. Notre traduction

[2] Collet (2000)

[3] Wilhemsen L et al. (1976), « A comparison between participants and non-participants in a primary preventive trials.» *J. Chron. Dis*, 29, 331-339.

fait que l'ECR ait lieu à l'hôpital pose des questions quant à la l'extrapolation des résultats expérimentaux à la pratique médicale ambulatoire[2], c'est la raison pour laquelle il est préconisé d'effectuer des ECRs hors de ce contexte hospitalier, par exemple en médecine générale si l'on veut pouvoir utiliser les données dans ce cas là.

- De plus, dans un ECR, on étudie l'effet des thérapeutiques sur des groupes de sujets, et on sait bien

« *qu'une forme de suggestion très spéciale naît à partir du moment où les sujets sont examinés en groupe, ou même séparément, mais avec, par la suite, discussion en commun ; l'individu est alors surtout influencé en comparant ses résultats à ceux de son voisin, et, en général (…), il tend vers la similitude de ces résultats.* »[3]. C'est une des raisons avancées pour expliquer les effets indésirables observés dans le groupe traité par placebo[4].

- On sait également que l'observance thérapeutique est meilleure dans l'ECR que dans la pratique[5], les patients étant bien évidemment plus rigoureusement suivis qu'en pratique. Or l'observance est un facteur essentiel dans la détermination d'un effet pharmacologique.

- Le problème principal est que les patients inclus dans un ECR diffèrent très souvent de ceux observés en pratique. Souvent, ils s'agit de patients masculins[6] (on évite pour des raisons éthiques les essais chez les enfants, les femmes enceintes…), indemnes de toute autre pathologie que celle traitée dans l'essai, ne présentant pas de mauvais facteurs pronostics[7], alors qu'en pratique, les médecins ont affaire à des patients polypathologiques et « polythérapés », où le problème des interactions médicamenteuses est d'ailleurs important[8].

---

[1] Rothwell (2005), p84

[2] Pringle M et al. (1995), «Randomised controlled trials in general practice. Gold standard or fool's gold ? », *British Medical Journal*, 311, 1382-1383 et Graham RP et al. (2000), « Are clinical practice guidelines valid for primary care ?» *J Clin Epid*, 53, 949-954.

[3] Kissel et Barrucand (1964), p 127

[4] Cromie (1963)

[5] Horwitz et al (1993)

[6] Voir à ce propos : Sereni C et Sereni D. (2002), *On ne soigne pas les hommes comme les femmes*. Paris, Odile Jacob

[7] Par exemple de risque suicidaire pour l'évaluation des antidépresseurs. Voir Lemoine P (1996)

[8] Bouvenot G, Vray M. (1999), « Mesure de l'utilité des médicaments ». In : *Essais cliniques. Théorie, pratique et critique.* Paris, Flammarion, p168.

- Un dernier problème, lié au précédent, est celui du refus des patients à participer à un ECR, car ils diffèrent très probablement de ceux qui acceptent, en particulier sur le plan pronostic[1]. Trinchet écrit à ce propos : « *la crainte principale des chercheurs est l'augmentation du nombre de refus de participation aux essais cliniques (...)* rendant difficile l'extrapolation des résultats à l'ensemble des malades *: (...) en effet si les sujets qui refusent ont des caractéristiques particulières, la population participant à l'essai ne sera pas représentative de la population globale des malades* »[2]. L'étude de Dahan *et al.*[3], qui évaluait l'influence du consentement éclairé sur l'activité hypnotique du placebo, montre que dans le groupe à qui le consentement avait été demandé, 46% des sujets avaient refusé l'essai, principalement par méfiance ou par crainte des effets secondaires. De plus, la population incluse dans l'essai différait significativement ($p< 0.02$) de la population de départ et donc probablement de celle de l'ensemble des malade. Une autre étude réalisée en France montrait que 25% des malades avaient refusé l'inclusion dans l'essai[4]. Il est malgré tout difficile de connaître l'impact exact du consentement éclairé sur le pourcentage d'acceptation des essais car la plupart des études ne précisent pas le pourcentage de refus.

Ainsi, il est probable que l'effet placebo induit par l'expérimentation peut altérer la mise en évidence d'une différence dans l'ECR contre placebo, en particulier dans les pathologies où il est important comme dans l'évaluation des psychotropes dans la dépression. Le problème qui se pose est celui de l'influence du dispositif expérimental sur le phénomène étudié[5]. Peut-il altérer, voire créer, le phénomène observé, étant donné que « *l'expérience est l'investigation d'un phénomène* ***modifié*** *par l'investigateur* »[6] ? Ce problème est connu en psychologie

---

[1] Charlson ME, et al.(1994), « Applying results of randomised trials to clinical practice : impact of losses before randomisation. », *British Medical Journal*, 289, 1281-1284.

[2] Trinchet JC. (1993), « Le consentement informé modifie-t-il le résultat des essais thérapeutiques ? », *Revue de Médecine Psychosomatique*, 32**,** 55-64.

[3] Dahan R, et al. (1986), « Does informed consent influence therapeutic outcome ? A clinical trial of the hypnotic activity of placebo in patients admitted to hospital.», *British Medical Journal*, 293, 363-364.

[4] Demarez JP, et al. (1988), « Essai clinique et consentement éclairé. Acceptabilité chez le malade français hospitalisé. », *Thérapie*, 43, 1-4

[5] Kaptchuk et al. (2000)

[6] Bernard (1984), p 45

expérimentale et en sciences de l'éducation sous le nom d'effet « Pygmalion »[1] et en sciences sociales sous le nom d' « effet Hawthorne »[2] qui porte le nom des usines Hawthorne de la Western Electric Compagny où en 1920 a été réalisé une expérience : il s'agissait de tester l'influence de l'éclairage dans les ateliers sur la productivité des ouvriers. Trois intensités différentes étaient prévues pour quantifier la réaction. A l'issue de l'expérience, la productivité avait augmenté de façon identique dans les trois situations. Les conclusions furent les suivantes : les ouvriers satisfaits de l'attention portée à leurs conditions, ou bien parce qu'ils se savaient observés, ont modifié leur comportement et ont ainsi augmenté la productivité. Georges Canguilhem a également soulevé ce problème dans *La connaissance de la vie* quand il écrit que les méthodes expérimentales :

« … laissent encore irrésolu un problème essentiel : celui de savoir dans quelle mesure les procédés expérimentaux, c'est à dire artificiels, ainsi institués permettent de conclure que les phénomènes naturels sont adéquatement représentés par les phénomènes ainsi rendus sensibles. (…) Ici comme ailleurs comment éviter que l'observation, étant action parce qu'étant toujours à quelque degré préparée, trouble le phénomène à observer ? »[3].

Dans *Le Normal et le Pathologique*, il prenait également soin de rappeler que :

« *S'il est permis de définir l'état normal d'un vivant par un rapport normatif d'ajustement à des milieux, on ne doit pas oublier que le laboratoire constitue lui-même un nouveau milieu dans lequel certainement la vie institue des normes dont l'extrapolation, loin des conditions auxquelles ces normes se rapportent, ne va pas sans aléas.* »[4]

De même, Isabelle Stengers rapporte que non seulement l'expérimentation est problématique chez le vivant, mais elle l'est encore plus chez le vivant « pensant », dans la mesure où celui-ci n'est évidemment pas neutre ni parfaitement soumis à l'expérience contrairement à un simple composé chimique, il intervient nécessairement dans le résultat, d'autant plus, que dans l'étude des médicaments, sa souffrance est en jeu. La preuve pour le sujet expérimenté est une **épreuve** à laquelle

[1] Rosenthal (1973)

[2] Parsons (1974)

[3] Canguilhem (1965), p34.

[4] Canguilhem (1999), p94.

il donne sens.[1] Il n'est pas possible de lui enlever cette part « d'imagination » qui peut interférer avec le processus expérimental. C'est pourquoi, précise-t-elle :

« *la démarche expérimentale exige que ce à quoi elle a affaire puisse devenir capable d'engendrer des « faits expérimentaux » (…) L'initiative que l'expérimentateur, face à une « cause » prétendue, exige que cette « cause » montre ses effets de manière non ambiguë, dans une situation qui a été activement dépouillée de toute possibilité que d'autres facteurs clandestins, non identifiés, puissent intervenir. »*[2] *« Elle* (l'expérimentation) *suppose, implique, et actualise la possibilité de mettre en scène un phénomène, de le contrôler, de le purifier, de telle sorte qu'il devienne ce qu'il n'était pas, témoin de manière fiable à la question de l'expérimentateur. Mais cette possibilité, qu'actualise l'expérimentation, n'a rien d'un droit qui pourrait être généralisé. (…). Encore faut-il que le phénomène soit susceptible de répondre aux exigences de l'expérimentation, soit capable de témoigner qu'il est bel et bien purifié et non pas « fabriqué ».* »[3].

4.3 Une autre explication de l'hétérogénéité des résultats observés entre plusieurs ECRs ?

« *Pourquoi deux double-blind tests effectués apparemment dans les meilleures conditions possibles donnent-ils parfois des résultats diamétralement opposés ?* » s'interrogeaient déjà Puech et Ortlieb[4] en 1963. En effet, depuis que l'on réalise des ECRs évaluant un même médicament ou des médicaments d'une même classe thérapeutique, on constate que l'effet des traitements varie souvent beaucoup d'un ECR à l'autre. Une des premières réponses donnée par les méthodologistes de l'ECR est que ces variations s'expliquent habituellement par le seul fait du hasard, par le seul fait des fluctuations aléatoires[5]. Par contre, quand les différences d'efficacité entre les traitements varient d'un essai à l'autre de façon plus

---

[1] Stengers (1999), p139

[2] Stengers (1999), p138

[3] Stengers (1999), p128. Ce problème est d'ailleurs particulièrement à propos dans l'évaluation de l'efficacité de l'hypnose. Selon Léon Chertok et Isabelle Stengers : « *Après des années de controverses, nous pouvons conclure que l'hypnose expérimentale ne permet pas la distinction entre fait et artefact. Aucun protocole, n'a permis de définir une différence opérationnelle reproductible entre « hypnose réelle » et simulation. Les protocoles qui devaient servir à purifier le phénomène hypnotique, à le mesurer et à le contrôler, entrent de manière incontrôlable dans la production même de ce phénomène. Le sujet sous hypnose sait qu'il est l'objet d'une expérimentation et son comportement est guidé et informé par ce savoir. L'hypnose établit une relation alors que l'expérimentation exige, pour permettre un jugement, la séparation.* » : Chertok L, Stengers I. (1990), *L'hypnose, blessure narcissique*. Les empêcheurs de penser en rond. Laboratoire Delagrange, p47

[4] PuechJ, et al. (1963)

[5] Fleiss JL. (1986), « Analysis of data from multiclinic tials.», *Controlled Clinical Trials*, 10, 237-243.

importante qu'une simple fluctuation aléatoire, on parle alors d'hétérogénéité, celle-ci pouvant être testée et mesurée. On essaie alors d'expliquer cette hétérogénéité d'effet constatée entre plusieurs ECRs par exemple en fonction des différences entre profils pharmacologiques au sein d'une même classe médicamenteuse, en fonction des différences de caractéristiques des patients (en particulier pronostiques), ou en fonction des différentes susceptibilités (pharmacogénétiques) aux médicaments. A propos des antidépresseurs par exemple, Mattocks et Horwitz proposent d'expliquer le nombre important d'ECRs non concluant (pas de différence entre les médicaments et les placebos) par l'hétérogénéité clinique des patients inclus dans les études[1].

Nous voulons quant à nous soulever une autre hypothèse : ces variations de résultats ne pourraient-elles pas aussi s'expliquer par une interaction entre l'effet de « facteur placebo » (comme l'expérience elle même) et l'effet pharmacologique comme le pensent Lindahll et Lindwall : « *puisque des résultats contradictoires sont fréquemment observés entre les ECRs, il est probable que des interactions entre effet placebo et effet pharmacologique soient également fréquentes* »[2]. L'anthropologue Daniel Moerman[3] par exemple a étudié 117 ECRs en double-insu réalisés dans 32 pays différents et comparant la cimétidine et la ranitidine (à posologie et durée de traitement identique dans chaque essai) contre un placebo dans la cicatrisation de l'ulcère gastroduodénal (confirmée par endoscopie). Nous rapportons ses résultats[4] :

---

[1] Mattocks KM, Horwitz RI. (2000),« Placebos, active control groups, and the unpredictability paradox », *Biology Psychiatry*, 47, 693-698. Il faut savoir malgré tout qu'il est difficile de démontrer la présence d'une hétérogénéité car le test statistique utilisé pour cela est peu puissant. Cela explique pourquoi les fluctuations aléatoires sont les principales explications aux différences de résultats observées entre les ECRs et pourquoi les méta-analyses sont souvent possibles

[2] Lindhall et al. (1982), p258 : « *Since contradictory results are obtained quite often when double-blind tests are performed, it is probable that mechanisms of this type are frequent.* » Notre traduction.

[3] Moerman (2000)

[4] Notons que ces résultats rejoignent ceux décrits par Howard Spiro : Spiro H. (1986). Ses résultats sont repris par Pignarre : Pour le même protocole dans le traitement de l'ulcère gastro-duodénal : « *…Dans deux hôpitaux anglais , à Dundee, 73 % des personnes ayant reçu un placebo ont guéri contre 44 % à Londres. « Les raisons de ces différences entre les taux de guérison dans les deux centres n'ont pas été éclaircies dans les expérimentateurs », a conclu Howard Spiro.* » : Pignarre (1995), p 43.

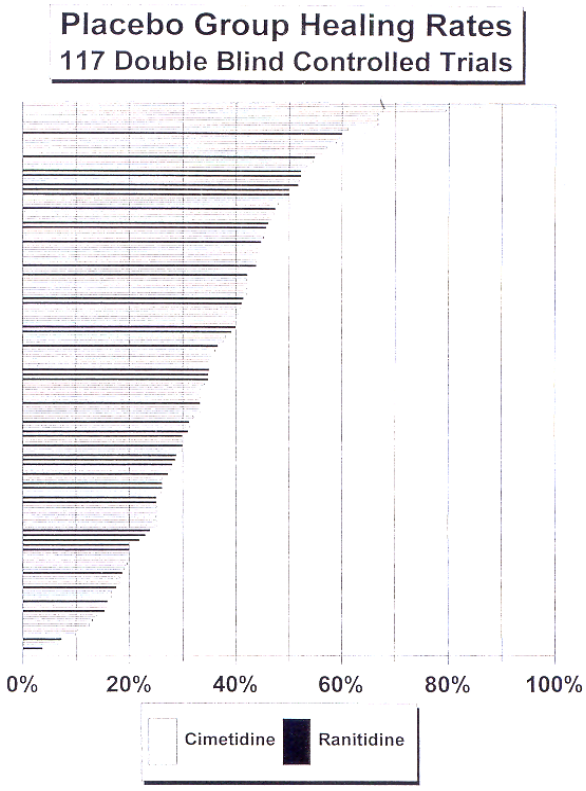


Figure 1

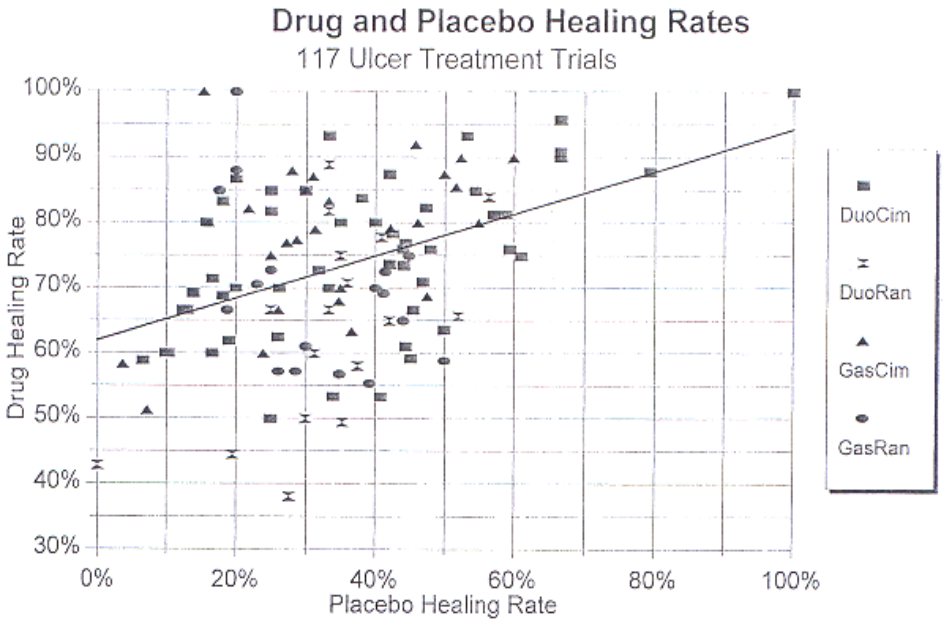


Figure 2

On constate une variation très importante du taux de cicatrisation des ulcères dans les groupes traités par les médicaments et dans ceux traités par placebo. Dans les groupes placebo, ce taux varie de 0 à 100 % (Figure 1). On voit également que les taux de cicatrisation dans les groupes « médicaments » sont corrélés avec ceux des groupes placebo (Figure 2). L'auteur précise que la mise en évidence de l'effet pharmacologique dépend de la mesure du critère de jugement dans le groupe placebo : quand le taux de guérison sous placebo est important, l'ECR ne met pas en évidence d'effet pharmacologique. Il semble effectivement que l'effet pharmacologique (différence entre les groupes médicaments et les groupes placebos) est dépendant de ce qu'on pourrait appeler un « effet centre ». Par exemple, l'un des ECRs montre un taux de cicatrisation de l'ulcère duodénal sous cimétidine voisin de 60% et sous placebo voisin de 8 % (point le plus à gauche), soit un effet pharmacologique théoriquement à 52% ; et un autre ECR (l'avant dernier à droite) montre respectivement un taux voisin de 87 % sous cimétidine et 80 % sous placebo, soit un effet pharmacologique de 7 %. Comment interpréter de telles variations entres les effets ? S'agit-il d'interactions ou du simple hasard ? On aurait pu le savoir en testant l'hypothèse de l'interaction statistique. Mais il est clair que d'autres explications peuvent expliquer ces variations d'effet entre centres. En dehors d'un « effet centre » en tant que « facteur placebo » (lié par exemple à la différence de prise en charge par les équipes soignantes), ces variations peuvent être également liées en particulier à des facteurs socio-culturels, environnementaux ou pharmacogénétiques.

5 Conclusion : L'ECR est moins fiable dans les troubles sensibles à « l'effet placebo »

L'efficacité des traitements dans les symptômes « subjectifs » (comme la douleur ou l'anxiété), où le vécu de la maladie est au premier plan, est inévitablement dépendante des attentes et de l'espoir que le traitement suscite. Dans ces situations cliniques précises, la méthodologie de l'ECR est probablement mise à mal par l'effet placebo au vu de la rupture potentielle du double-insu (problème de validité interne) et des études cliniques concernant l'interaction entre l'effet placebo et l'effet pharmacologique (problème de validité externe). Ainsi, le modèle sur lequel est fondé l'ECR paraît effectivement trop simple pour appréhender la

complexité de l'efficacité pharmacologique et thérapeutique chez l'homme, du moins en ce qui concerne les traitements « symptomatiques », c'est-à-dire finalement dans les troubles probablement « sensibles » à l'effet placebo.

Pour illustrer de façon claire le fait que l'ECR est moins fiable dans les troubles sensibles à l'effet placebo, nous présentons deux expérimentations particulièrement intéressantes.

- Fabrizio Benedetti[1], professeur de neurophysiologie à Turin, avec ses collègues ont évalué l'efficacité de différentes doses de proglumide (un antagoniste de la cholecystokinine (CCK) elle même connue pour être un antagoniste des opioides endogènes) par un essai clinique randomisé en double insu contre placebo (injection de sérum physiologique) dans la douleur post-opératoire sur 93 patients. Une particularité de l'expérience était l'inclusion d'un groupe « non traité » permettant de mesurer un éventuel effet de l'injection du placebo. Une heure après l'injection à la vue des patients (« open proglumide »), les résultats de l'étude montrent que la proglumide dosée à 0,5mg ou dosé à 5mg soulage mieux que le placebo , et de plus, que le placebo soulage mieux que l'absence de traitement (voir Figure B). Dans une situation habituelle d'évaluation de l'efficacité clinique d'un médicament par l'ECR, la conclusion serait : la proglumide est un antalgique efficace contre la douleur postopératoire. Mais, l'expérience de Benedetti a comporté en plus une injection de proglumide de façon cachée (« Hidden proglumide ») (voir figure A).

[1] Benedetti et al. (1995)

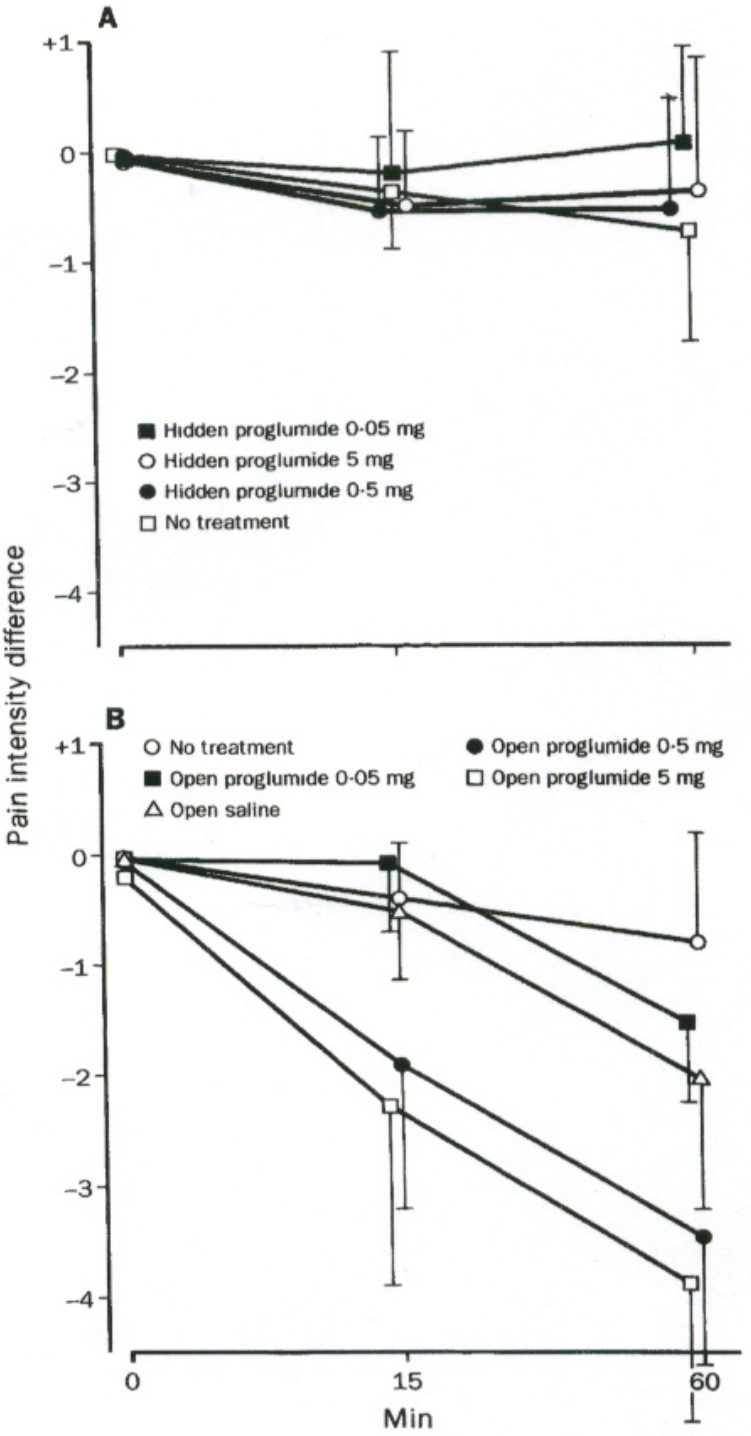
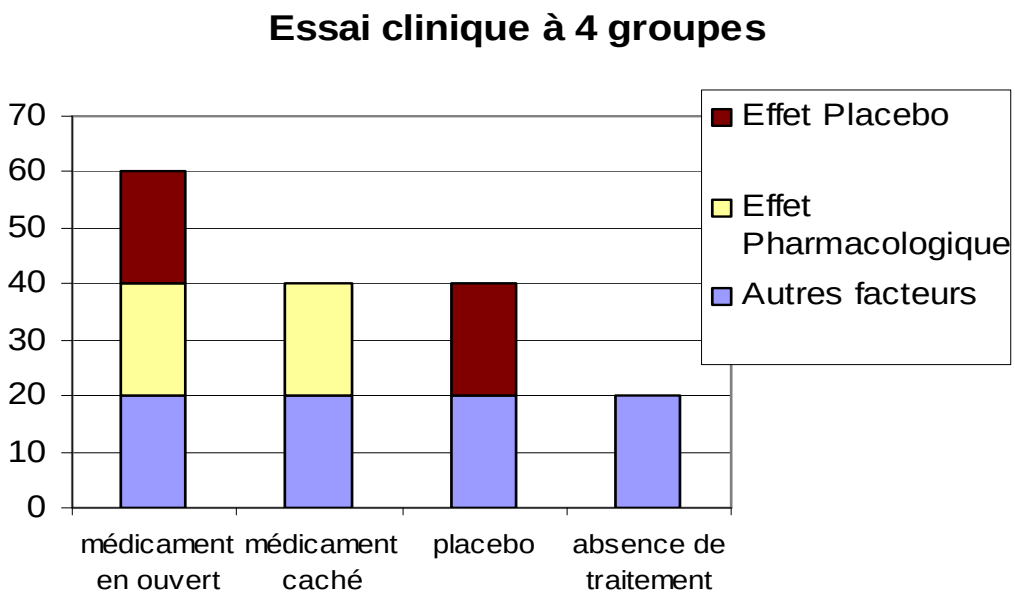


Figure: **Time course of pain intensity difference (mean and SD) after (A) hidden injection of saline (no treatment) or proglumide at time 0, and (B) hidden injection of saline (no treatment) or open injection of saline or proglumide at time 0**

Les résultats sont surprenants : la proglumide qui est efficace en injection « ouverte » n'est plus efficace en injection « cachée » ! Qu'en ont conclut les auteurs ? Que la proglumide potentialise l'activation des opioides endogènes (effet placebo) en inhibant la CCK. Cette conclusion permettra à l'équipe de Benedetti de confirmer le rôle de la CCK dans l'analgésie placebo et nocebo. Mais une autre conclusion peut être formulée : s'il n'y avait pas eu cette expérimentation incluant une administration « cachée » de proglumide, la conclusion serait que la proglumide est un médicament antalgique efficace, et serait donc probablement commercialisée. Combien de médicaments antalgiques agissent peut être uniquement par la potentialisation de l'effet placebo ? On ne peut le savoir sans une expérimentation aussi ingénieuse que celle de Benedetti *et al*. On notera que ce plan expérimental peut permettre de réfuter l'égalité des effets placebos. « L'effet placebo du médicament » se mesure par la différence entre le groupe médicament administré en ouvert et le groupe médicament administré de façon cachée, et « l'effet placebo du placebo » se mesure par la différence entre le groupe recevant le placebo et le groupe ne recevant aucun traitement :



Dans l'étude de Benedetti *et al*., en prenant les résultats fournis par les graphiques, on obtient approximativement en terme de diminution moyenne des douleurs (échelle visuelle analogique comprenant 10 degré):

- Groupe « non traité » : - 0.8
- Groupe sous proglumide 5 mg « cachée » : - 0.5
- Groupe sous placebo (Open saline) : -2.1
- Groupe sous proglumide 5 mg en ouvert : - 3.9

- « Effet placebo » du placebo = (placebo – non traité) = -1.3
- « Effet placebo » de la proglumide 5 mg = (proglumide ouverte – proglumide cachée) = -3.4
  → **Différence des effets placebos = -2.1**

- Effet « spécifique » de la proglumide 5 mg (proglumide ouverte vs placebo) = (3.9-2.1) = -1.8
- Effet de la proglumide cachée vs non traité = (0.5 - 0.8) = + 0.3

  → Il semble qu'il y ait dans ce cas une **interaction qualitative** entre l'effet du médicament et le mode d'administration (ouverte ou cachée)

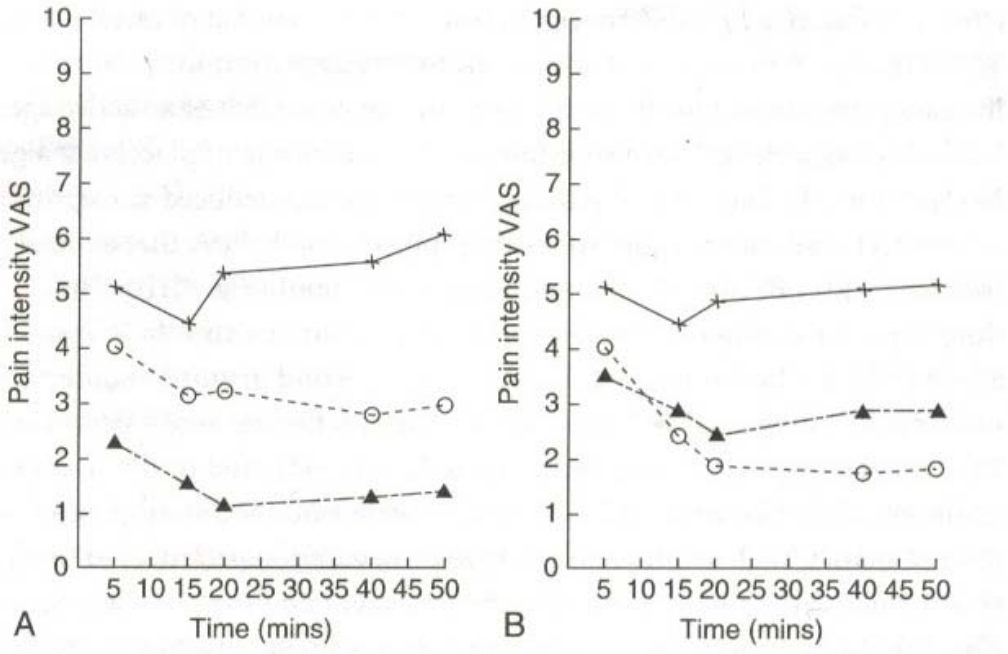
Reste à savoir si ces résultats sont statistiquement significatifs.

- La deuxième illustration est celle des études de Vase et de Verne conduites sous la direction du Professeur Donald Price dans l'analyse de l'effet d'un suppositoire de lidocaine et d'un suppositoire placebo dans la douleur de l'intestin irritable, une pathologie fréquente et bénigne[1]. Nous en rapportons les résultats. L'étude de Verne *et al*.[2] consistait à évaluer l'effet de la lidocaïne chez 20 femmes dans un essai clinique randomisé en double-insu « standard », c'est à dire en informant les sujets qu'ils peuvent soit recevoir le

[1] Price et al. (2008)

[2] Verne et al. (2003)

placebo soit recevoir le traitement « actif » : « *they may receive an active pain reducing medication or an inert placebo agent* »[1]. L'étude montra d'une part que la lidocaïne soulageait mieux les sujets que le placebo (cf figure A). (environ 2 points d'amélioration sur une échelle visuelle analogique en comprenant 10). D'autre part, le placebo soulageait aussi les douleurs par rapport à l'absence de placebo, mais dans une moindre mesure. L'autre étude, celle de Vase *et al.*, comportait le même protocole sur 13 femmes atteintes d'un syndrome de l'intestin irritable excepté l'information relative aux traitements[2]. Dans cette expérience, on leur disait qu'elles recevraient un traitement antalgique efficace dans leur pathologie : « t*he agent you have just been given is know to significantly reduce pain in some patients* ». L'étude montra cette fois que la lidocaine n'était pas plus efficace que le placebo (cf figure B), et cela parce que le placebo avait davantage soulagé les patientes que dans la première étude de Verne *et al*.



\+ : histoire naturelle

○ : Placebo

▲ : Lidocaïne

[1] Price et al. (2008), p572

[2] Vase et al.(2003)

Ainsi ces deux études montrent que l'efficacité de la lidocaine peut être démontrée dans un ECR en double insu mais comme pour l'étude de Bergmann *et al.*[1], l'information délivrée dans le protocole de l'étude ou le seul fait d'administrer un traitement à la vue du patient peut changer les résultats de l'étude par modification de l'intensité de l'effet du placebo. En extrapolant à d'autres situations, combien de médicaments n'auraient pas montré d'efficacité dans les études où on l'aurait informé les patients qu'ils ne pouvaient que recevoir un traitement considéré comme efficace et non un placebo[2].

Il semble bien que ce qu'on appelle l'effet placebo pose problème à la méthodologie de l'ECR en double-insu et contre placebo. Affirmer que la randomisation et le double-insu permet un contrôle sans faille des biais semble quelque peu naïf. De même, les faits que nous avons exposés étayent l'argumentation de François Dagognet. L'équation additive semble bien « pêcher par sa naïveté et son malheureux substantialisme ». Si au niveau individuel, la séparation entre l'effet placebo et l'effet pharmacologique semble intuitivement impossible, nous voici devant des faits qui peuvent nous faire croire que cette impossibilité existe aussi dans l'ECR. Il convient donc de savoir ce que représente réellement cet « effet placebo » et quelle est son importance en pratique clinique (c'est-à-dire savoir quels troubles et quelles maladies y sont sensibles et quelles composantes en particulier sont les plus pertinentes à prendre en compte)

Ce sera l'objet de notre troisième partie

[1] Bergmann et al. (1994)

[2]En effet, certains traitements ne semblent pas avoir la même efficacité dans les ECRs selon que les études sont faites contre placebo ou contre un traitement efficace. C'est ce que rapportent Rochon et al. (1999) à propos des anti-inflammatoires non stéroidiens, mais aussi Sneed JR, et al. (2008) à propos des antidépresseurs : 60 % des patients répondent aux antidépresseurs dans les ECRs avec un traitement efficace en comparateur versus 46 % dans les ECRs contre placebo.

Chapitre 3

L' EFFET PLACEBO

> « L'effet placebo nous met face à un scandale : quelque chose existe qui ne devrait pas exister. L'adage scolastique est formel : sublata causa, tollitur effectus, si on enlève la cause, l'effet est supprimé. Or voici maintenant annoncé à grands cris qu'un effet se produit sans cause, un effet capital puisqu'il y va de la santé publique, un effet insupportable tout de même, puisqu'il vient narguer la science médicale et sa servante, la pharmacologie »
>
> François Roustang (2000), p185

1 Introduction

Le « *Mystère du placebo* »[1], tel est le titre du livre du psychiatre Patrick Lemoine. Il donne d'emblée le ton qui entoure ce phénomène. Pour François Roustang, « *il échappe à toute compréhension scientifique* »[2], c'est à dire à des explications physico-chimiques. Or, à l'opposé voici que Fabrizio Benedetti, professeur de physiologie et de neurosciences à l'université de Turin, vient d'écrire récemment un livre sur les effets placebos[3], truffé de références scientifiques et d'expérimentations biologiques, cliniques et de neuro-imagerie. D'emblée, ce contraste nous interroge. Peut-on vraiment rien en dire d'un point de vue scientifique ? Qu'est-ce que ce soi-disant « mystérieux » effet placebo qui rappellerait le « versant magique et irrationnel »[4] de la thérapeutique ? La question reste ouverte au moins pour trois raisons. Premièrement, il semble difficile de définir le placebo et l'effet placebo de façon consensuelle et logique[5]. A travers l'histoire de l'effet placebo, chaque auteur a proposé des définitions mais aucune d'elle n'est totalement satisfaisante. Deuxièmement, de nombreux problèmes entachent sa

[1] Lemoine (1996)

[2] Roustang (2000), p186

[3] Benedetti (2008)

[4] Lemoine (1996), p14

[5] Grünbaum (1986)

mesure et son importance clinique est loin d'être évidente[1]. Enfin, de nombreuses explications disparates, provenant de disciplines diverses (de l'anthropologie, à la psychologie en passant par la psychanalyse, la médecine, la pharmacologie clinique et les neurosciences) contribuent à alimenter de nombreuses confusions sur l'effet placebo. Il est difficile devant le nombre de publications exponentielles sur le sujet depuis une cinquantaine d'année d'en avoir une vision synthétique et opératoire.

Ainsi, avant toute analyse et réflexion sur le placebo et l'effet placebo, il faut préciser ce que l'on entend par ces termes. Fabrizio Benedetti précise dans le début de son ouvrage : « l*e concept traditionnel d'effet placebo est une première source de confusion* »[2]. On notera que le titre de son livre parle « des effets placebos » au pluriel. Henri K. Kotobi dans un travail récent sur le dualisme et la douleur constate également cette confusion : « *Le placebo et son corollaire, l'effet placebo, sont à l'origine d'un certain nombre de paradoxes en médecine qui, mis bout à bout, aboutissent à une confusion extrême dans l'interprétation des phénomènes qu'ils sont censés caractérisés* »[3]. Mais ni Benedetti ni Kotobi n'étudieront les raisons de ces confusions. Ils n'essaieront pas non plus de les démêler. Dans ce chapitre, nous allons tenter de mieux les révéler et de les clarifier. Cela nous amènera à exposer les définitions du psychiatre Arthur K. Shapiro, celles de Howard Brody et d'Adolf Grünbaum qui sont les plus souvent citées dans la littérature et les plus communément admises. Puis, nous aborderons les problèmes posés par la mesure de l'effet placebo au sein des ECRs suite à la controverse lancée par les pharmacologues cliniciens danois Hrobjartsson et Gotzsche[4]. Nous essaierons ensuite de décrire les différents mécanismes explicatifs de ce qu'on nomme « l'effet placebo ».

2 Naissance des termes « placebo » et « effet placebo »

Pour comprendre la signification des termes placebo et effet placebo tels que nous les employons aujourd'hui, il est tout d'abord utile d'analyser la naissance de ces termes dans leur sens médical. Selon Arthur K Shapiro, on ne connaît pas les

[1] Gotzsche (1994) ; Boussageon et al. (2006)

[2] Benedetti (2008), p5

[3] Kotobi (2009), p87

[4] Hrobjartsson et al. (2001)

raisons de l'apparition du terme « placebo » (je plairai) dans son sens médical qui est mentionné pour la première fois dans la seconde édition du Motherby's New Medical Dictionnary (1785). Il est défini ici comme une « *méthode banale ou remède* »[1]. En 1803, J. Fox dans le Quincy's Lexicon – Medicum le défini de la façon suivante : « *Placebo, je plairai ; un épithète donné à tout remède prescrit plus pour faire plaisir au patient que pour lui être utile* »[2].

En revanche, le terme « effet placebo » n'apparaît pas dans ces dictionnaires médicaux. Le terme « imagination » fût le premier employé pour désigner ce qu'on entend aujourd'hui l'effet d'un placebo. Comme nous l'avons vu dans la première partie de notre travail, c'est ce terme qui fut utilisé par la commission présidée par Benjamin Franklin pour expliquer les effets du « magnétisme animal » de Mesmer. De même, Julien-Joseph Virey, l'un des fondateurs de l'académie de médecine écrit en 1811 : « *On saura (...) concevoir que des pilules de mie de pain ont produit des effets merveilleux sur des personnes délicates. Mais, si l'**imagination** n'y est pas...* »[3]. Armand Trousseau évaluera les traitements homéopathiques dans son service de l'Hôtel dieu à Paris en les comparant à des pilules d'amidon ou de pain de mie mais en faisant croire aux patients qu'il s'agit de remèdes homéopathiques. Il écrira 1834 :

> « *De cette première partie de nos expériences, il est permis de conclure que les substances les plus inertes, telles que l'amidon, administrées homéopathiquement, c'est à dire en agissant sur l'**imagination** des malades, produisent des effets tout aussi énergétiques que les médicaments homéopathique les plus puissants* »[4].

Ensuite, suite aux travaux d'Hippolyte Bernheim, on parlera de « suggestion »[5]. On notera que c'est en 1949 que Levi Strauss parlera « d'efficacité symbolique » pour expliquer l'efficacité d'une cure chamanique[6]. Mais c'est à partir de l'utilisation du placebo dans les essais cliniques contrôlés pour voir apparaître le

---

[1] Motherby G. A new medical dictionary. 2nd ed. London 1785 : « *a commonplace medication or method* ». Voir : The medical definition of « placebo ». In : Shapiro (1997) p 30. Voir aussi : Shapiro AK (1964) et De Craen et al. (1999) et Aulas (2008) p24

[2] Quincy J. Quincy's Lexicon-Medicum. A new Medical Dictionnary. London ,1803. « an epithet given to any medicine adapted more to please than to benefit the patient »

[3] Dictionnaire des sciences médicales, T 24. Paris, C.L.F. Panckoucke, 1818, p 52

[4] Trousseau (1834) In : Aulas (2005), p405

[5] Bernheim (2005)

[6] Levi-Strauss (1958)

terme « effet placebo » dans la littérature médicale[1]. Si l'un des premiers essais cliniques utilisant un placebo date de 1918 avec l' évaluation d'un serum antidiphtérique[2], on doit la généralisation de cette utilisation aux travaux d'Harry Gold qui montra en 1937 que les traitements utilisés dans l'angine de poitrine n'étaient pas plus efficaces que les placebos[3]. On peut aussi mentionné l'étude de Diehl de 1938 sur l'efficacité du vaccin antigrippal[4].

En 1946, la Cornell Conference on Therapy abordera la question de l'utilisation du placebo en thérapeutique[5]. Il est clair que pour Harry Gold et ses collaborateurs, le placebo a un effet thérapeutique. On y abordera les effets du placebo (« *the effects of placebos* » (p1720)). Ensuite les travaux du physiologiste Stewart Wolf[6], puis ceux de Louis Lasagna[7] et surtout ceux d'Henry K. Beecher finiront de populariser le concept d'effet placebo. Ce dernier écrira un article en 1955 dans le J*ournal of American Medical Association* intitulé « **The powerful placebo »**[8] où il prétend avoir estimé l'effet placebo à 35 % en moyenne. Cette « mesure » loin d'être négligeable donnera ses lettres de noblesses à l'effet placebo qui dès lors ne pourra plus être niée. Cet article est considéré comme un véritable tournant historique selon Ted J. Kaptchuk[5]. C'est donc à partir de la mesure du critère de jugement dans le groupe traité par le placebo au sein des ECRs que l'effet placebo fut initialement défini comme *« le changement d'état clinique produit par l'administration d'un placebo* »[9]. Selon Delay et Pichot : « *L'effet placebo est constitué par les modifications objectives ou subjectives de l'état du sujet auquel a été administré le placebo.* »[10]

Dans tous les cas, comme le précise Sullivan, dans la réflexion sur les concepts et définitions des placebos et de l'effet placebo, et d'effet spécifique, il convient de se rappeler la référence historique que constitue l'apparition des ECRs

---

[1] Kaptchuk (1998b) et Harrington (2002), p35-52

[2] Selon Shapiro (1997) : Bingel A., (1918), « Treatment of diphtheria with ordinary horse serum.» *Deutsches Archiv fuer Klinische Medizin*, 125 : 284-332

[3] Gold et al. (1937)

[4] Diehl et al. (1938)

[5] Wolff et al. (1946)

[6] Wolf (1950)

[7] Lasagna et al. (1954)

[8] Beecher (1955)

[9] Shapiro (1961). Notre traduction

[10] Delay et Pichot (1984), p451.

contre placebo dans les années 1950[1]. Au début, l'effet placebo n'est rien d'autre que l'effet constaté après la prise d'un placebo.

3 Définitions des termes « placebo » et « effet placebo »

3.1 Placebo « pur » et « impur »

Le placebo « pur » ou « inerte » (« *inert placebo* ») est un donc défini aujourd'hui comme un objet ou une procédure thérapeutique dépourvu(e) d'activité spécifique, c'est à dire dépourvu(e) d'action pharmacodynamique.

Le placebo « impur » (« *impure* ou *active placebo* ») est une substance ayant une activité pharmacodynamique mais qui n'est pas considéré comme efficace dans la pathologie où elle est utilisée[2].

On notera que ces notions sont apparues dès 1945. Pepper en particulier fût l'un des premiers à écrire un article sur le placebo. Il propose la définition suivante : Le placebo est « *a medicine without any pharmacologic action whatever* »[3] . Mais c'est probablement lors de La Cornell Conference on Therapy de 1946 que ces définitions seront le mieux abordées. Le Dr DuBois en particulier divise les placebos en trois classes:

« *We can divide placebos into three classes and I suggest this division. The first is the pure placebo, that is the bread pill or the lactose tablet (...). Then there is the impure placebo, that is, it is adultered with a drug which might have some pharmacologic action (...). Then, for the third group, there is the universal pleasing element which accompanies every prescription* »[4]

Il s'agit ici de la première distinction entre les notions « placebo pur », « placebo impur » et « effet placebo » en général.

La définition du placebo « pur » comme produit « inerte » semble assez consensuelle. Par exemple, pour Lemoine et Lachaux : « *le placebo est substance*

[1] Sullivan (1993)

[2] Par exemple, pour les études expérimentales, Moncrieff *et al.* définissent le placebo actif (impur) comme « *An active placebo is a placebo tablet which contains a drug which is not thought to have a specific effect in the disorder being treated and which is employed to mimic the effect of tazking an active substance* ». Moncrieff J et al. (2004), p2

[3] Pepper (1945), p411

[4] Wolff et al. (1946), p1719

inerte[1] *donnée dans un contexte thérapeutique* »[2]. Seulement, il est paradoxal et illogique de qualifier d'inerte un objet ou une procédure qui a un effet[3]. Bien évidemment, l'inertie dans ce cas là se comprend uniquement d'un point de vue pharmacologique. D'ailleurs, juste après dans leur article, Lemoine et Lachaux précisent : « *Le placebo pur, corps sans action pharmacodynamique spécifique, s'oppose au verum* ». Bouvenot et Eschwege écrivent quant à eux que le placebo est une « *substance « inerte », dépourvue d'activité pharmacologique* »[4]. Cette définition du placebo comme produit inerte d'un point de vue pharmacologique ne devrait pas poser de problème à priori si l'on sous-entend par « pharmacologique », le modèle « pharmacocinétique - pharmacodynamique » avec les corrélations doses-concentrations- effet. Néanmoins, on trouve dans la littérature des études étudiant la « pharmacologie » du placebo, ce dès les années 1950[5] mais aussi encore aujourd'hui. Lemoine et Lachaux par exemple expliqueront dans le même article que le placebo a une « pharmacologie »[6], qu'il existe une relation dose-effet, un effet effet cumulatif, une possible dépendance, etc... C'est une première source de confusion avec la définition du placebo pur comme « inerte » : soit le placebo est inerte d'un point de vue pharmacologique et il n'a pas d'effet pharmacologique ; soit le placebo ne peut être défini comme inerte. De plus, la définition du placebo « pur » comme étant un produit inerte d'un point de vue pharmacologique conduit à qualifier de placebo toutes les thérapeutiques non pharmacologique ou ne pouvant pas s'analyser selon le modèle pharmacocinétique - pharmacodynamique. Et réciproquement, toute substance ayant une action pharmacodynamique ne peut être qualifiée de placebo. Il s'agit ici d'un premier paradoxe dans la notion de placebo « pur » qui prouve bien que le fait d'observer un effet après la prise d'un placebo interroge plus globalement nos conceptions actuelles de l'efficacité thérapeutique en général et celles des médicaments en particulier. Cette contradiction (un placebo est un produit inerte qui peut avoir un effet) a le mérite de nous faire préciser le niveau

---

[1] C'est nous qui soulignons

[2] Lemoine et al. (1998) p1.Le terme « inerte » équivaut en fait à « *sans activité spécifique* » dans la définition de Shapiro

[3] Voir : Grünbaum (1986)

[4] Bouvenot et al. (1991), p1133

[5] Lasagna et al. (1958)

[6] Lemoine et al. (1998), p2

ou contexte d'action du placebo. Elle nous conduit à rejeter la définition d'un placebo comme produit inerte ou inactif sur le plan clinique. Comme le précise François Roustang, le placebo qui est un « rien » pour la pharmacologie n'est pas rien pour la médecine : « *le placebo est bien une gélule, une pastille, une pilule. Il est cela, mais donné par une main humaine à un corps humain.* »1 . Cela nous permet aussi de préciser que le concept de placebo se situe nécessairement au niveau de l'organisme vivant dans sa totalité, voire de la personne humaine, et qu'un placebo, s'il n'a pas d'effet *in vitro* ou sur un organe isolé, peut bien être le support d'un effet *in vivo*. De la même manière, il semble bien que le terme « effet placebo » ne peut s'appliquer qu'à ce même niveau.

3.2 Définitions selon Arthur K. Shapiro

L'un des chercheurs qui a beaucoup contribué à définir les notions de placebo et d'effet placebo est sans aucun doute le psychiatre Arthur K. Shapiro. Il fut l'un des premiers à tenter de clarifier ces concepts dans de nombreux articles[2]. En 1968, il propose les définitions suivantes[3] qui restent valides selon lui dans son ouvrage « *The Powerful Placebo. From Ancient priest to modern Physician* » en 19997[4]. La traduction française est proposée par Jean-Jacques Aulas[5] :

- « *A **placebo** is defined as any therapy (or that component of any therapy) that is deliberately used for its nonspecific psychology or psychophysiologic effect, or that is used for its presumed effect on a patient, symptom,or illness, but which, unknown to patient and therapist, is without specific activity for the condition being treated.*»

  « *Un placebo est n'importe quel traitement (ou la composante de n'importe quel traitement) utilisé en toute connaissance de cause pour son effet thérapeutique non spécifique, psychologique ou psychophysiologique, mais*

[1] Roustang (2000), p199

[2] Pour plus de détails, voir Shapiro AK and Shapiro E (1997)

[3] Shapiro (1968), p599

[4] Shapiro (1997), p41

[5] Aulas (2003), p403

aussi pour un effet thérapeutique présumé pour un patient, un symptôme ou une maladie, mais qui est sans action spécifique pour le trouble traité ».

- « ***A placebo**, when used as a control in experimental studies, is defined as a substance or procedure that is without specific activity for the condition being evaluated* »

  « *Un placebo, quand il est utilisé comme contrôle dans des études expérimentales, est un substance ou une procédure sans aucune action spécifique pour le trouble traité* »

- «*The **placebo effect** is definied as the nonspecific psychologic or psychophysiologic effect produced by placebos*.»

  « *L'effet placebo est l'effet thérapeutique non spécifique, psychologique ou psychophysiologique produit par un placebo* »

Shapiro souligne que le placebo peut être utilisé avec ou sans la connaissance qu'il s'agit bien d'un placebo : « *In other words, a placebo therapy may be used with or without knowledge that it is a placebo. It may be a treatment that is given in the belief that is not a placebo, but actually is a placebo **by objective evaluation*** »[1]. Ainsi il mentionne la façon dont on attribue le qualitatif « placebo » à une thérapie : le rôle de l'ECR en double-insu apparaît clairement (« *évaluation objective de l'efficacité* ») dans la démarcation entre les placebos et les non placebos. Toute thérapeutique n'ayant pas démontré sa supériorité à un placebo dans un ECR peut être ainsi qualifiée de « placebo ».

De plus, il distingue le contexte d'utilisation du placebo. D'une part, il mentionne le contexte expérimental de l'usage du placebo dont nous avons analysé les raisons dans la première partie de notre thèse. On notera que Shapiro ne fait pas entrer les mécanismes d'action expliquant l'effet dans les définitions. Pour lui ce qui est important c'est que le placebo n'ait pas d'activité spécifique **pour** le trouble considéré, qu'il soit totalement dépourvu de principe actif ou qu'il en contienne un.

[1]Shapiro (1997), p 41, c'est nous qui soulignons

Dans ces trois définitions, il fait bien évidemment référence à la notion de spécificité qui est pour lui le « concept clé » permettant de définir ce qu'est un traitement placebo ou pas[1].

D'autre part, en thérapeutique le placebo peut être prescrit intentionnellement pour produire un effet dans le but de soulager un symptôme mais aussi pour ses propriétés présumées alors qu'il n'a pourtant pas « d'activité spécifique » pour le trouble considéré. Cette absence « d'activité spécifique » dans ce cas n'est pas connue du patient comme du médecin. Elle conduit Shapiro à distinguer le placebo « pur » (inert placebo) et « impur » (active placebo) : « *the placebo may be inert or active and may include, therefore, any medical treatment, no matter how potentially specific or how administered* »[2].

On voit donc que dans les définitions de Shapiro, la référence au modèle pharmacologique et à l'évaluation des médicaments par les ECRs est non seulement prédominante mais exclusive. Si la notion « d'inertie pharmacologique » (ou « absence d'activité pharmacodynamique spécifique «) est nécessaire à la définition du placebo alors celle-ci ne peut s'appliquer qu'aux thérapeutiques pharmacologiques. Cela peut paraître cohérent dans la mesure où comme nous l'avons déjà souligné, historiquement, le terme « d'effet placebo » est né avec les ECRs. Comme nous l'avons vu dans la première partie, l'effet spécifique, ne peut être prouvé que par le double-insu. Cette efficacité spécifique ne peut être révélée que dans l'essai clinique randomisé contre placebo (pur) et en double-insu et avec une marge d'incertitude sans double insu. Il en découle donc que l'efficacité des autres thérapeutiques (non médicamenteuse) ne peut être qualifiée de spécifique en l'absence de réalisation possible de double-insu. Shapiro et Morris soulignent logiquement que cette notion de spécificité ne peut s'appliquer aux psychothérapies par exemple et qu'elle fait nécessairement référence aux mécanismes d'actions pharmacodynamiques des médicaments[3]. Mais dès lors, cette référence au modèle pharmacologique ne pose-t-elle pas un problème lorsqu'il s'agit de thérapeutique

---

[1] Dans l'article qu'il écrira avec Morris en 1978, il souligne bien que : « *The key concept in defining placebo is that of « specific activity* » ; l'activité spécifique étant définie comme « l'influence thérapeutique attribuable uniquement au contenu ou ou processus de la thérapeutique » : « *Specific activity is the therapeutic influence attribuable solely to the contents or processes of the therapies rendered* » Notre traduction. Shapiro et Morris (1978), p372

[2] Shapiro (1997), p41, c'est nous qui soulignons

[3] Shapiro et Morris (1978), p372

« non-pharmacologique » ? Nous avons vu dans le première partie de notre travail que la preuve de l'effet spécifique nécessite la réalisation du double-insu. Or cette procédure est irréalisable dans l'évaluation de certaines thérapies, comme les thérapies manuelles, la psychothérapie, ou la chirurgie. En effet comment qualifier de « placebo » une procédure thérapeutique non pharmacologique puisque dans ce cas l'inertie ne peut pas se comprendre selon le modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique ?

A ce stade de notre réflexion, trois possibilités se dessinent.

1) Soit nous considérons que seul le placebo expérimental des ECRs évaluant le médicament (et donc défini comme un objet médicamenteux ressemblant en tout point de vue au vrai médicament mais ne comprenant pas de substance pharmacologique) peut être qualifié de « placebo ». Mais dans ce cas là, toutes les thérapeutiques non pharmacologiques ne pourraient pas être nommées de « placebo ». C'est une piste intéressante car elle nous permet de bien souligner le fait que le mot placebo dans son sens médical a d'abord été employé pour l'évaluation des médicaments au sein des ECRs. Ce mot « placebo » ne pourrait alors être utilisé que pour la recherche clinique. Le caractère limité de cette définition ne pourrait pas rendre compte de l'efficacité de toutes les thérapeutiques car elles ne seraient pas assimilables à un placebo. Mais force est de constater que ce n'est pas la façon actuelle de qualifier le placebo car on trouve dans la littérature de nombreux autres « placebos » comme la chirurgie « placebo » ou l'acupuncture « placebo ». Dans ces exemples expérimentaux le mot placebo désigne plutôt une intervention thérapeutique « factice » : on mime l'intervention chirurgicale ou on réalise une « *sham* » acupuncture (faux points, ou fausse piqure qui ne pénètrent pas la peau). Le qualificatif de « placebo » s'utilise donc bien pour des thérapeutiques non-pharmacologiques

2) On peut aussi vouloir étendre le qualificatif de placebo aux thérapeutiques « non pharmacologiques », et garder l'ECR comme critère de démarcation entre les placebos et les « non-placebos ». Lorsqu'il est possible de réaliser un placebo expérimental, les « objets ou procédures prétendant au titre de thérapeutiques » (que

nous qualifierons désormais « les prétendus traitements ») ne démontrant pas leur supériorité à ce placebo pourraient être qualifiées d' « équivalent placebo ». Dans le cas où 'un placebo expérimental serait impossible à réaliser, l'effet spécifique ne pourrait pas être prouvé car le double-insu serait irréalisable. Dans cette situation, comme dans celle d'équivalence au placebo dans l'ECR, il faudrait malgré tout que le « prétendu traitement » évalué prouve son efficacité par rapport à « l'absence de ce traitement » pour être qualifié de « thérapeutique » (c'est à dire que p (G/T) > p (G/-T). Dans le cas contraire, on pourrait simplement dire que ce prétendu traitement n'a pas prouvé son efficacité et ne peut donc être qualifié ni de « placebo » ni de « thérapeutique ». Il resterait au stade de traitement potentiel dont l'efficacité n'est pas prouvée.

3) En dernier lieu, on peut aussi considérer que le terme « placebo » peut se définir d'un point de vue général, valable pour toute prétendue thérapeutique (pharmacologique ou non), et en dehors de l'ECR. Il convient alors de proposer des définitions qui résistent à différents problèmes logiques. Cela nous conduit à décrire ces tentatives de définitions proposées d'une part par Howard Brody et d'autre part, par Adolf Grünbaum.

3.3 Définitions selon Howard Brody

Howard Brody, professeur d'éthique et de médecine générale, propose quant à lui dans sa thèse de philosophie de 1977 intitulée « *Placebos and the philosophy of medicine. Clinical, conceptual and ethical issues* » d'autres définitions[1] :

Il donne d'abord la définition d'une thérapeutique (p38):

- « *T is a therapy for condition C if and only if it is believed that adminstration of T to a person with C increases the empirical probability that C will be cured, relieved, or ameliorated, as compared to the probabilty that this will occur without T* »

Puis celle de l'effet placebo (p41): (La traduction étant de Léon Cassiers et Alain Luts[2])

[1] Brody (1977), p41-44

[2] Cassier et al. (1988), p78

- « *A placebo effect occurs for person X if and only if : X has condition C* »
  « *un sujet « X » se trouve en condition maladive « C »* »

- « *X believes that he is within a healing context* »
  « *X se croit engagé dans une situation thérapeutique* »

- « *X is administred intervention I as part of that context, where I is either the total active intervention or some component of that intervention* »
  « *« X » se voit administrer une intervention « I » comme faisant partie de ce contexte* »

- « *C is changed* »
  « *« C » est changée* »

- « *The change in C is attribuable to I, but not to any specific therapeutic effect of I or to any known pharmacologic or physiologic property of I* »
  « *Le changement de « C » est attribuable à l'apport symbolique de « I », et non à un quelconque effet thérapeutique spécifique de « I » ou à une quelconque propriété pharmacologique ou physiologique connue de « I »* »

Et enfin : « *A placebo is* (p43) :

- *a form of medical therapy, or an intervention designed to stimulate medical therapy, that at the time of use is believed not to be a specific therapy for the condition for which it is offered and that is used either for its psychological effect or to eliminate observer bias in an experimental setting,*

- *(by extension from 1) a form of medical therapy now believed to be inefficacious, though believed efficacious at the time of use.* »

Contrairement à la définition de Shapiro, la notion de « croyance » (*belief*) semble nécessairement liée à celle de l'effet du placebo. Howard Brody rejoint donc ici Claude Levy Strauss sur la notion « d'efficacité symbolique » ainsi que l'anthropologue Daniel Moerman qui préfère parler de « meaning response » positive pour parler d'effet placebo, c'est à dire « *the psychological and physiological effecs of* ***meaning*** *in the treatment of illness* »[1]. D'ailleurs, dans un

[1] Moerman (2002a) ; (2002c)

article de 1982[1] traduit en français, Brody écrit clairement que « l'*effet placebo est la modification de l'état du malade attribuable à la valeur* ***symbolique*** *de l'intervention thérapeutique...* »[2]. Cette référence à la « valeur symbolique » se prête bien au placebo comme objet ou procédure thérapeutique. Elle permet de bien distinguer le traitement « placebo » des facteurs psychologiques thérapeutiques dans la relation soignant – soigné. Mais elle ne permet pas de démarquer une thérapie « placebo » d'une thérapie « non-placebo ». En effet, cette valeur symbolique de la thérapeutique est toujours présente dans une intervention médicale qui a pour visée la guérison ou l'amélioration de l'état de santé, qu'elle soit considérée comme « placebo » ou non. Brody est alors obligé à nouveau de recourir à la notion d'effet spécifique pour définir le placebo et l'effet placebo : « *The change in C is attribuable to I, but not to any* ***specific*** *therapeutic effect of I or to any known pharmacologic or physiologic property of I* »[3]. Comme pour Shapiro, la référence à la notion de « spécificité » est donc capitale. Il écrit que « *le placebo est une forme de traitement médical ou une intervention, destinée à potentialiser un traitement médical, considéré comme dénué d'activité* ***spécifique*** *vis-à-vis de l'affection à traiter ...* »[4]. L'effet placebo est d'ailleurs la modification de l'état de santé qui n'est pas attribuable « *à l'intervention d'effets physiologiques ou pharmacologiques* ***spécifiques.*** ». Mais il semble que Brody mélange les deux notions de « spécificité ». Comme le laisse à penser sa définition d'une thérapeutique « spécifique » :

> « *T is a specific therapy for a condition C if and only if : T is a therapy for C there is a class A of conditions such that C is a subclass of A and that for all members of A, there is a class B of conditions such that for all members of B, T is not a therapy; and class B is much larger than class A* »[5]

Brody conçoit la spécificité dans son sens « *specia* » (espèces) ou il distingue en fait des « *class* », c'est à dire des troubles « spécifiés ». Une thérapeutique « spécifique » pour Brody est une thérapeutique qui n'est efficace que dans certains troubles bien définis (spécifiés) et qui n'agit pas dans les autres. Cette conception de la spécificité est proche de celle de la spécificité étiologique bactériologique (un

[1] Brody (1982)

[2] Brody (1982), p320. C'est nous qui soulignons

[3] Brody (1977), p41-42

[4] Brody (1982), p320

[5] Brody (1977), p40

germe, une maladie, un antibiotique ; voir Chapitre 1, p53)[1]. En revanche, quand il écrit que l'effet placebo n'est pas attribuable « *à l'intervention d'effets physiologiques ou pharmacologiques spécifiques*», il emploie ici la même notion de spécificité que Shapiro, à savoir celle qui se comprend comme l'effet attribuable causalement aux propriétés de la thérapeutique.

Dans les deux cas, comme le note Sullivan[2], que ce soit pour Shapiro ou pour Brody, la notion de spécificité est centrale dans la définition des placebos : un placebo est une substance ou une procédure qui n'a pas d'effet spécifique (« *without specific activity* »). On la retrouvera également dans les définitions du physiologiste Stewart Wolf en 1959 (p689) :

« *The placebo effect is a therapeutic effect or side effect attribuable to a treament, but not have a specifc effect in addition* » not to its « *pharmacodynamic or specific properties* »[3]

ou encore dans celle du psychiatre français Pierre Pichot, reprise par Kissel et Barrucand[4] ainsi que Jean-Jacques Aulas[5]:

« *On appelle actuellement effet Placebo les modifications objectives ou subjectives de l'état d'un sujet auquel a été administré, en milieu médical, un corps sans action pharmacodynamique propre, appelé Placebo. Par extension l'effet placebo est, lors de l'administration d'une drogue active, la différence entre la modification constatée et celle imputable à l'action pharmacodynamique de la drogue* »[6]

Comme on le voit, la notion de spécificité est en fait confuse et polysémique car elle peut s'appliquer à beaucoup de notions (classification, causalité, etc...). C'est également le constat d'Adolf Grünbaum, philosophe des sciences.

---

[1]C'est aussi cette notion de spécificité que François Dagognet critique dans la Raison et Les remèdes (1964), p13: « *Nous achèverons notre revue de l'archaïque et du fallacieux par la plus subtile et la plus persistante des erreurs pharmacologiques. Elle consiste à croire, d'un côté, à l'existence d'affections pathologiques bien délimitées, d'un autre côté, à la possibilité de découvrir des « spécifiques » qui en délivreront. Dans cette optique, la maladie devient une entité qu'on soigne avec un antidote.* », les fameux et innombrables « anti » de la pharmacopée actuelle : (les antibiotiques, antitussifs, antalgiques, antipyrétiques, anticoagulants, anti-inflammatoires, antihypertenseurs, antidépresseurs, etc…)

[2] Sullivan (1993), p221

[3] Wolf (1959)

[4] Kissel et Barrucand (1964)

[5] Aulas (2002) ; (2005)

[6] Pichot (1961, p37

3.4 Définitions selon Adolf Grünbaum

Dans son article « *The placebo concept in medicine and psychiatry* »[1] publié en 1986 et repris dans deux ouvrages[2], Adolf Grünbaum soulève avec beaucoup de pertinence les nombreux problèmes logiques qui entachent les concepts de placebo, d'effet placebo et de spécificité. Il pose d'emblée la question suivante : comment attribuer à une intervention thérapeutique « t » le qualicatif de placebo pour un trouble D (*disorder*)[3] ? Cette question simple au premier abord va s'avérer finalement bien plus complexe qu'il n'y paraît. Grünbaum est un épistémologue connu par ailleurs pour ses réflexions sur l'efficacité des psychothérapies[4] et de la psychanalyse en particulier. C'est pour cela qu'il essaie de clarifier les concepts de placebo et d'effet placebo et de les généraliser aux thérapeutiques non pharmacologiques. Il commence donc sa réflexion en partant des définitions proposées par Shapiro en montrant bien qu'elles incluent deux types de propositions (p 20): soit le placebo est prescrit en connaissance de cause (c'est à dire intentionnellement) soit il est prescrit non pas en tant que placebo mais comme un traitement présumé efficace (c'est à dire par inadvertance). Le qualitatif placebo dans ce cas n'est pas attribué par le prescripteur. Notons d'emblée que l'utilisation plus ou moins intentionnelle (par manque de connaissance ou par manque d'évaluation rigoureuse) des placebos « impurs » est la plus courante de placebo en pratique puisque les placebos purs ne sont pas disponibles facilement. Ici, on voit pointer le rôle indispensable de l'outil de démarcation qu'est l'ECR établissant ce qu'est un traitement efficace ou non indépendamment des croyances des prescripteurs concernant l'efficacité présumée. Comme le souligne à son tour Grünbaum, la notion de spécificité est centrale dans les définitions proposées par Shapiro. Si celle-ci est élucidée, le concept de placebo ne sera plus problématique (p21). Pour Shapiro et son collègue Morris, l'activité spécifique d'une thérapeutique est attribuable

---

[1] Grünbaum (1986). Grünbaum avait écrit un premier article en 1981 où il commençait sa réflexion. Voir Grünbaum (1981). L'article de 1986 est celui qui élabore le mieux sa conception, c'est pourquoi nous le prenons comme référence

[2] Grünbaum (1985) ; (1989)

[3] « J*ust what is the problem of identifying an intervention or treatment t of one sort or another as a placebo for a target disorder D* ? ». Notre traduction. Grünbaum (1986), p19

[4] Voir par exemple : Grünbaum A. (1996), "Empirical evaluations of theoretical explanations of psychotherapeutic efficacy : a reply to John D Greenwood". *Philosophy of Science*, 63, 622-641 ; Grünbaum A. (1993), *Validation in the Clinical Theory of Psychoanalysis : A study in the philosophy of psychoanalysis*. Madison, CT : International University Press

uniquement au contenu ou au processus de la thérapeutique. Ce critère doit être établi **objectivement** sur des études contrôlées et non de manière subjective par les théoriciens de la thérapeutique considérée:

« *Specific activity is the therapeutic influence attribuable solely to the contents or processes of the therapies rendered [i.e. The therapeutic influence, if any, that derives solely from those component factors of the therapy that are specifically singled out by its advocates as deserving credit for its presumed efficacy]. The criterion for specific activity (and therefore the placebo effect) should be based on scientifically controlled studies....* »[1] .

Cela explique la raison pour laquelle Shapiro et Morris ne font pas entrer en compte la théorie expliquant l'efficacité de la thérapeutique en question.

Grünbaum montre en fait que la notion de « non-spécificité » pour définir le placebo et son effet est problématique. Il écarte d'emblée la notion de thérapeutique spécifique (spécifiée) proposée par Brody. En effet, une thérapeutique peut bien avoir un effet spécifique dans plusieurs troubles. L'aspirine en est un bon exemple : elle est à la fois antalgique, anti-inflammatoire, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire. Cela ne fait pas d'elle un placebo pour autant. Ensuite, pour Grünbaum, il est maladroit de décrire comme non spécifique l'effet d'un placebo sur un trouble donné D si ce dernier est qualitativement identique à celui produit par un traitement non placebo[2]. Si un placebo d'antalgique soulage des céphalées, l'effet du placebo est aussi spécifique que l'effet du médicament antalgique. Il est peut être moins efficace en terme quantitatif (mesuré sur une échelle visuelle analogique par exemple) mais la nature de l'effet semble identique : il existe un soulagement de la douleur. Pour aller plus loin, on pourrait même dire que les mécanismes biochimiques[3] (médiés par les endorphines, la cholecystokinine,etc...) expliquant l'effet placebo sont « spécifiques »[4] et même « spécifiés ».

Grünbaum propose donc sa conception pour définir qu'une thérapie est un placebo ou non :

---

[1] Shapiro et Morris (1978), p372

[2] Grünbaum (1986), p31

[3] Voir Benedetti (2008)

[4] Kirsch (1997), p176. Voir aussi Linde (2006)

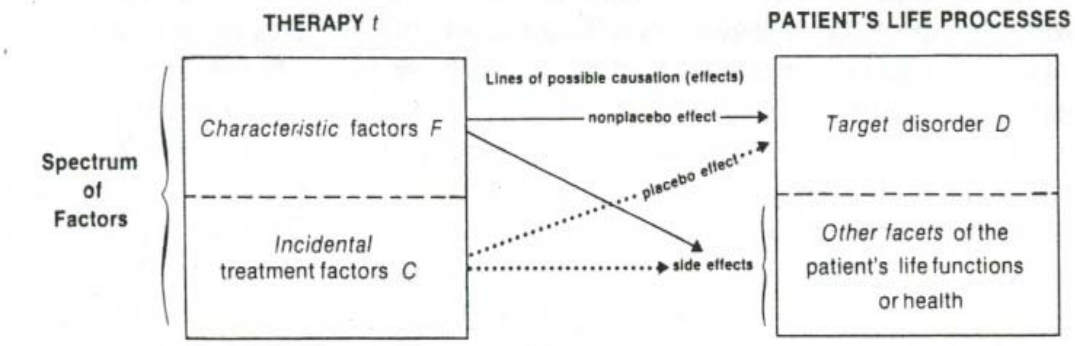


Figure 2-1. Illustration of therapeutic theory ψ, used in clarifying the definition of "placebo."

Sa conception lui permet de définir une thérapeutique comme l'ensemble des ses facteurs caractéristiques F. Des traitements sont considérés comme différents si et seulement s'ils diffèrent par au moins un facteur caractéristique mais ils peuvent partager tous les autres facteurs caractéristiques ou incidents. Les facteurs caractéristiques ou incidents sont déterminés par la théorie ψ. Avec sa terminologie, il définit premièrement ce qui n'est pas un placebo (un « non-placebo ») :

« *if (and only if) one or more of the characteristic factors do have a positive therapeutic effect on the target disease D, then the therapy as a whole qualifies generically as a nonplacebo for D* »[1]

Un traitement est qualifié de « non placebo » si et seulement si un ou plus des facteurs F (caractéristiques) a ou ont un effet thérapeutique positif sur le trouble D Un effet positif sur D est un effet placebo ou non selon qu'il est produit par un facteur incident de T. Le seul fait qu'un effet bénéfique sur un trouble D soit produit par au moins un facteur "caractéristique" de la thérapeutique permet d'affirmer que la thérapeutique n'est pas un placebo. Il définit alors ce qu'est un effet placebo : « *Whether a given positive effect on D is or is not a placebo effect depends on whether it is produced by incidental treatment factors or the characteristics ones* »[2].

C'est à dire que l'effet placebo est un effet produit uniquement par les facteurs "incidents" de la thérapeutique. Ensuite, un placebo prescrit de façon

[1] Grünbaum (1986), p23

[2] Grünbaum (1986), p23

intentionnelle (« *intentional placebo* ») : un traitement « t » est un placebo intentionnel si et seulement si :

« *A treatment process t characterized by a given therapeutic theory ψ as having constituents F, but also possessing other, perhaps unspecified incidental constituents C, will be said to be an « intentional placebo » with respect to a target disorder D, suffered by a victim V and treated by a dispensing practitioner P, just when the following conditions are jointly satisfied : (a) none of the characteristic treatment factors F are remedial for D ; (b) P believes that the factors F indeed all* ***fail*** *to be remedial for D ; (c) but P also believes that – at least for a certain type of victim V of D – t is nonetheless therapeutic for D by virtue of containing some perhaps even unknown incidental factors C different from F ; and (d) yet – more often than not – P abets or at least acquiesces in V's belief that t has remedial efficacy for D by virtue of some constituents that belong to the set of characteristic factors F in t, provided that V is aware of the factors* »[1]

Ici, aucun des facteurs caractéristiques F n'a d'action bénéfique sur D.
Le médecin ou le thérapeute pense que les facteurs F sont dénués d'efficacité sur D
Mais le médecin croit que pour certains sujets atteints du trouble D, t peut être efficace sur D, à cause de facteurs incidents connus ou inconnus C différents de F
Le médecin doit renforcer la croyance du patient en l'efficacité de t sur D, due aux facteurs caractéristiques F, pourvu que le patient soit conscient du rôle joué par ces facteurs dans l'efficacité de t.

La première condition détermine de façon objective le placebo alors que les trois dernières conditions définissent le caractère intentionnel du placebo. On voit que Grünbaum introduit ici la notion de croyance, et rejoint donc en ce sens Brody, pour qualifier le fait qu'un placebo soit prescrit intentionnellement, en connaissance de cause. On voit aussi apparaître la condition « un certain type de patients V » qui n'était pas mentionnée dans son schéma initial

Pour finir, il définit un placebo prescrit par « inadvertance » (p28) : « *an inadvertent placebo* » :

« *A treatment process t characterized by a given therapeutic theory ψ as having constituents F will be said to be an « inadvertent placebo » with respect to a target disorder D, suffered by a victim V and treated by a dispensing practicionner P, just when each of the following three conditions is satisfied : (a) none of the characteristic treatment factors F are remedial for D ; (b) but – at least for a certain type of victim V of D – P credits the very factors F with being therapeutic for D, and indedd he or she deems at least some of them causally essential to the remedial*

[1] Grünbaum (1986), p24

efficacy of t ; also (c) more often than not, V believs that t derives remedial efficacy for D from constituents belonging to t's characteristic factors, provided that V is aware of these factors. » .

C'est à dire qu'un placebo est prescrit par inadvertance si et seulement si trois conditions sont réunies :

a : Aucun des facteurs caractéristiques F sont efficaces sur D

b : Au moins, pour certains patients V présentant le trouble D. Le médecin P attribue l'efficacité de t sur D à cause des facteurs F

c : le plus souvent, les malades V croient que l'efficacité de t résulte de l'action des facteurs F, pourvu qu'ils soient conscients de ceux-ci

Comme pour le « placebo prescrit intentionnellement » , (a) est nécessaire pour que t soit qualifié génériquement de placebo (critère objectif) , et pour ce cas de « placebo prescrit par inadvertance », (b) implique que le médecin croit lui aussi que t a une efficacité en rapport avec un ou plusieurs facteurs caractéristiques.

Sa conception a le mérite de clarifier plusieurs points laissés en suspend dans les autres définitions. Tout d'abord, Grunbaum évite les termes « spécifiques » et « non spécifiques » qu'il remplace par « caractéristiques » et « incidents ». De plus, contrairement à celle de Shapiro, sa définition prend en compte la **théorie** explicative de l'efficacité des facteurs caractéristiques et incidents. C'est donc, pour Grünbaum, la théorie qui détermine si un facteur peut être qualifié de caractéristique ou d'incident. Cette conception permet d'intégrer les thérapeutiques non pharmacologiques. Il est évident que le projet conceptuel de Grünbaum s'intéressant à l'efficacité des psychothérapies et de la psychanalyse a voulu étendre la réflexion sur le placebo à ces thérapeutiques. L'élargissement aux thérapeutiques non pharmacologiques permet aussi d'intégrer les traitements issus des médecines alternatives comme l'homéopathie ou l'acupuncture, ce que ne faisait pas la définition d'un placebo en référence au modèle pharmacologique (« inertie » pharmacodynamique). Ensuite, il introduit le fait qu'on ne peut définir un placebo ou une thérapeutique qu'en rapport avec un **trouble donné D** (*disorder*). Le qualificatif de placebo dépend donc du trouble qui est soigné, comme l'avait implicitement souligné Shapiro. Cela nous paraît fort justifié. Une thérapeutique peut bien être considérée comme efficace par ses facteurs « caractéristiques » dans une indication

particulière et par des facteurs « incidents » pour une autre indication. En introduisant ce paramètre D, la définition de Grünbaum permet d'envisager aussi la question des placebos « impurs » (« active placebo ») ; le placebo « impur » pouvant être considéré alors comme un médicament ou une thérapeutique efficace dans un trouble donnée et dont l'utilisation est « détournée » intentionnellement ou par inadvertance pour soigner un autre trouble. Enfin, il fait apparaître la notion d'effets indésirables (« *side effects* ») à la fois attribuables aux facteurs caractéristiques mais aussi aux facteurs incidents (que l'on nomme habituellement « nocebo »).

3.5 Critique des définitions d'Adolf Grünbaum

Cependant, même si ces définitions permettent de clarifier certains termes ou certains problèmes logiques dans les définitions de Shapiro ou Brody, elles posent de nouveaux problèmes. En se plaçant du point de vue de la thérapie « t », Grünbaum a logiquement négligé des facteurs comme l'évolution spontanée des troubles ou simplement le phénomène de régression à la moyenne qui sont indépendant de la thérapie. Ces facteurs ne devraient évidemment pas être considérés comme des facteurs incidents de « t » et Grünbaum les a donc écarté de son schéma conceptuel. Pourtant, il est clair que l'on ne peut pas définir l'effet des facteurs incidents de « t » sans prendre en compte l'évolution spontanée des troubles. Brody a bien relevé cela dans une réponse à l'article de Grünbaum[1]. De plus, comme le soulignent Gadow *et al.*, la définition du placebo générique (« *generic placebo* ») proposée par Grünbaum nécessite implicitement que la thérapie ait un effet positif[2]. Pourtant on sait très bien que certains objets ou certaines procédures sont qualifiées de thérapeutique de façon générique alors même qu'elles peuvent ne pas être efficaces , y compris sur le trouble D, par exemple au niveau individuel. Ce point a été discuté par Duff Waring[3]. Dans le schéma conceptuel de Grünbaum, le cœur de la définition du placebo réside dans l'échec des facteurs caractéristiques de « t » à

---

[1] Brody (1985), p42 : « *Today's physician, coming out of the historical tradition briefly sketched above, is faced with three different possibilities in explaining why a certain patient showed improvement after receiving a certain therapy : 1. The patient got better due to the "natural history" of the condition in an organism with intact healing and recuperative powers (the vis medicatrix). (...)* »

[2] Gadow et al. (1986), p58

[3] Waring (2003)

soulager le trouble D. Or Waring souligne à juste titre le fait que certaines thérapeutiques peuvent ne pas être efficaces sur D et même aggraver le trouble D chez certains sujets. Il cite par exemple les réactions paradoxales aux benzodiazépines pouvant être anxiogènes au lieu d'être anxiolytiques. Cela ne fait pas d'elles des placebos. De même, le fait que des substances toxiques, ne présentant donc aucun facteur caractéristique efficace soient considérées comme des placebos n'est pas satisfaisant.

Cela nous amène à la deuxième critique. Grünbaum n'aborde pas le rôle essentiel de l'essai clinique randomisé contre placebo dans la détermination objective des facteurs caractéristiques et incidents de « t ». D'ailleurs, son schéma conceptuel est de nature déterministe et qualitatif; alors que les résultats de l'ECR sont probabilistes et quantitatifs. Pour lui, c'est avant tout la théorie et donc le schéma explicatif qui détermine si un facteur peut être considéré comme caractéristique sur D ou incident. Nous l'avons déjà souligné, Grünbaum veut étendre le concept de placebo aux thérapeutiques non pharmacologiques comme les psychothérapies. Pourtant, c'est dans le cas de ces thérapeutiques, que Shapiro et Morris avaient au contraire pointé le fait que le concept de spécificité était difficile à appliquer : « *When the specific activity of a treatment is psychological (...) this method of separating specific from nonspecific activity is no longer applicable* »[1]. Le fait que ce soit la théorie qui détermine si un facteur de « t » est caractéristique ou incident à l'inconvénient majeur du relativisme en l'absence d'une méthode pour vérifier ou réfuter la théorie. Et Grünbaum ne propose pas aucune méthode ou aucun critère permettant de juger si une théorie est valide ou non. En effet que penser d'un soi-disant facteur caractéristique selon une théorie donnée dont l'efficacité thérapeutique n'est pas démontrée ?

Enfin, comme l'a d'ailleurs soulevé Waring sans l'approfondir[2], le schéma conceptuel de Grünbaum repose sur une conception ontologique de la maladie puisqu'il suppose un trouble D indépendant de la personne. D'ailleurs, la séparation nette entre les facteurs caractéristiques et incidents et l'absence de rétroaction ou d'interaction entre eux révèle bien la conception mécaniste que Grünbaum a de

[1] Shapiro et Morris (1978), p371

[2] « *Grünbaum thus allows for a synergistic interaction beetween fatcors F and C : factors C can potentiate factors F and vice versa*. » : Waring (2003), p8

l'efficacité de « t ». En effet, on ne trouve aucune mention à l'existence d'un effet placebo créé par l'effet des facteurs caractéristiques.

En conclusion, ces différentes définitions montrent qu'il est difficile de définir un placebo et l'effet placebo de manière simple et consensuelle. Nous pensons que ces difficultés sont liées au fait que l'effet placebo n'existe pas **en soi**, et que, comme le souligne Roustang, « *il ne peut être compris si on le considère isolément* »[1]. Même si le placebo peut être le support d'un effet, il est clair qu'il n'en est pas la cause directe. Son effet existe uniquement parce qu'il « *rassemble en un seul geste nombre de paramètres* »[2] qui sont eux des facteurs thérapeutiques causals et explicatifs. Mais avant d'expliquer l'effet placebo, il convient de savoir s'il existe réellement et quelle est son importance. Pour la question qui nous préoccupe, celle de l'objectivité curative et de l'efficacité thérapeutique, nous avons jusqu'ici postulé son existence. L'histoire de l'effet placebo nous donne le sentiment que ce phénomène est important en médecine et en thérapeutique. Tous les articles et ouvrages traitant de l'effet placebo donnent l'impression qu'il est extrêmement puissant en thérapeutique[3]. Cela semble lié à l'estimation que Beecher en a fait en 1955 dans son article célèbre « *The powerful placebo* ». A partir de 15 ECRs, il regroupe 1082 sujets et montre que les effets du placebo existent dans la plupart des symptômes tels que la douleur, les nausées, l'anxiété et que son efficacité moyenne peut s'estimer à 35.2% en moyenne, c'est-à-dire qu'après la prise d'un placebo, on observe l'amélioration ou la guérison des symptômes chez 35 patients sur 100.

C'est cette mesure qui lui fera parler de « powerful placebo ». Ce chiffre emblématique de 35 % d'efficacité sera dès lors repris sans jugement ni critique par la plupart des auteurs qu'ils soient médecins[4], anthropologues[5] ou philosophes[6].

---

[1] Roustang (2000), p199

[2] Roustang (2000), p199

[3] La lecture des ouvrages de Kissel et Barrucand (1964) comme celui de Lachaux et Lemoine (1988) montrent que l'effet placebo est efficace dans de nombreuses situations cliniques et biologiques. Nous avons la même impression à la lecture des écrits d'Hippolyte Bernheim (1903). Celui-ci rapporte en effet de nombreux cas d'amélioration ou de guérison après suggestion...

[4] Voir Kissel et Barrucand (1964), p 21-44 ; Lachaux et Lemoine (1988), p70-76; Godfroid (2003), p56-57

[5] Lebreton (1995), p66

[6] Kotobi (2009), p89

4 La difficile mesure de l'effet placebo

4.1 L'erreur de Beecher

Pendant près de trente ans, l'article de Beecher « *The powerful placebo* » sera donc considéré comme une référence dans la littérature concernant l'effet placebo. Cependant, dès le début des années 1960, des chercheurs avaient pointé le fait que sans comparaison avec un groupe contrôle, on ne peut pas attribuer causalement l'effet observé après la prise d'un placebo au placebo lui même[1]. En 1970, le psychiatre Seymour Fisher distingue « l'effet » d'un médicament qui nécessite d'établir un lien de causalité de la « réponse » d'un médicament qui est simplement le changement d'état observé après la prise de ce médicament[2]. Il applique cette distinction pour l'effet placebo :

«*Many of these same sophisticated investigators, however, will frequently refert to « placebo effetcs » solely on the basis of observing the response of patients receiving placebo. Without a no-treatment comparison group, it is equally fallacious to attribute any behavioral change to the placebo administration* »[3]

Cet article de Seymour Fisher sera cité par de nombreux auteurs à plusieurs reprises en 1985, dans un ouvrage sur le placebo très complet : *Placebo. Theory, Research and Mechanisms*[4]. Dans ce livre, Robert Rosenthal, professeur de psychologie expérimentale à Harvard et connu pour ses travaux sur les comportements dans les sciences de l'éducation (« effet Pygmalion » ou « effet Rosenthal »[5]), écrit clairement que l'on ne peut mesurer l'effet placebo sans l'aide d'un essai randomisé comportant un groupe contrôle sans placebo :

« *Imagine an experiment to evaluate a new treatment procedure. We randomly assign patients, clients, or students to one of three conditions :*

T= The new treatment condition
P= The placebo control condition
O = The baseline control condition

---

[1] Voir Loranger et al. (1961) et surtout Honigfeld (1964)

[2] Fisher S (1970), p24. On notera que des controverses existent aussi sur cette notion de « réponse » qui donne lieu à établir des individus « répondeurs » et des « non-répondeurs » alors même que cette notion n'est pas fondée d'un point vue logique. Voir par exemple Senn (2004) et Kaptchuk (2008)

[3] Fisher S (1970), p24

[4] Voir en particulier : Ross et Buckalew (1985) et aussi Gadow et al. (1986), p76-77

[5] Nous décrirons plus loin l'étude expérimentale qui supporte cet effet

(…) The comparison P-O tells the extent to which the placebo condition is superior to the baseline condition – say, treatment as usual prior to the development of the new treatment. This is the comparison of interest to the student of placebo effect »[1].

Wallace Wilkins note quant à lui le rôle indispensable d'un groupe contrôle sur « liste d'attente » pour tenir compte des rémissions spontanées[2]. De même, pour l'évaluation des psychothérapies, Paul Gordon parle de « *untreated* » ou de « *nonspecific treatment controls* »[3]. Ces précautions sur la mesure de l'effet placebo et sur la nécessité d'un groupe contrôle pour établir le lien causal entre la prise d'un placebo et son effet n'eurent aucune influence dans les publications scientifiques concernant l'effet placebo. Il fallut attendre 1994 et l'influence des chercheurs en pharmacologie clinique issus du courant de pensée de l'EBM pour que soit enfin pris en compte ces confusions et ces erreurs concernant la mesure de l'effet placebo Les chercheurs danois Peter C. Gotzsche[4] et son associé Absorn Hrobjartsson[5] ainsi ainsi que le professeur Edzard Ernst[6] , Helmut Kiene, et Sophia Gunver Kienle[7] seront à l'origine des principales critiques. Dans son article « *Is There logic on placebo* », Peter Gotzsche décrit bien les contradictions logiques inhérentes à la définition de l'effet placebo comme étant l'effet observé dans le groupe traité par placebo au sein de l'ECR. En effet, quelle est la signification de la mesure obtenue dans le groupe traité par placebo ? «*…le placebo expérimental et tactique, que mesure-t-il ? que représente-t-il exactement ? »*[8] s'interrogeait déjà quant à lui François Dagognet. A cette question, il répondait : « *Nous ne le savons pas…* » et avec prudence à juste titre il précisait qu'« *il trahit peut être*[9] *la force des souvenirs individuels, la trace des anciennes expériences heureuses, le prestige de la tradition, et aussi l'aptitude de tel ou tel à la persuasion.* »[10] , c'est-à-dire ce qu'on appelle aujourd'hui « l'effet placebo ». Si la question est pertinente, la réponse n'est donc

[1] Rosenthal (1985), p110-136
[2] Wilkins (1985), p 84-85
[3] Paul (1985), p141
[4] Gotzsche (1994)
[5] Hrobjartsson (1996) ; (2002)
[6] Ernst et Resch (1995)
[7] Kienle et Kiene (1997) ; (2001)
[8] Dagognet (1964), p38
[9] C'est nous qui soulignons
[10] Dagognet (1964), p38

pas totalement exacte[1]. Tout d'abord, cette mesure est liée à la situation expérimentale. Elle n'est pas censée représenter un effet thérapeutique en pratique soignante. En d'autres termes, selon la méthode expérimentale comparative, elle est une mesure de référence à la quelle se compare celle sous médicament, une mesure de référence pour l'évaluation de l'effet pharmacologique du médicament. Or Dagognet, au même titre que les médecins de l'époque, semble n'attribuer qu'aux facteurs psychologiques le processus de guérison sous placebo, et occulte dès lors les autres facteurs de guérison, en particulier la « *naturae medicatrix* », c'est à dire la capacité de l'organisme vivant de guérir spontanément dans certaines pathologies.

Prenons l'exemple d'une infection virale telle que la grippe. Un sujet antérieurement en bonne santé guérira en quelques jours grâce, en particulier, à la fièvre, mécanisme de défense naturelle de l'organisme face aux agents microbiens, le repos qu'elle entraîne, la prise d'une boisson chaude à base de plantes « médicinales » (médications désignées comme « placebo » car n'ayant pas démontré une efficacité supérieur au placebo) et le réconfort du médecin et de l'entourage. On voit bien dans cet exemple que l'effet placebo (regroupant l'effet de la prise de médications et du réconfort) ne suffit pas à expliquer totalement la guérison. Même si les facteurs psychologiques sont très probablement en jeu dans le processus de guérison, et dans certaines pathologies de façon prépondérante, ils ne sauraient être en aucun cas les seuls. L'évolution spontanément favorable des maladies est très souvent négligée par ceux qui étudient l'effet placebo. Or, il nous paraît important de ne pas confondre l'évolution spontanément favorable des maladies avec ce qu'on appelle l'effet placebo[2].

En fait, dans la mesure du critère de jugement obtenue dans le groupe placebo au sein de l'ECR, on distingue également, en plus de l'évolution spontanée et de l'effet placebo « vrai »[3] au sens où il regroupe l'effet des « facteurs placebos » (aspect du traitement, relation médecin-malade, attentes des patients et des médecins, contexte, intention thérapeutique, etc…) encore beaucoup d'autres facteurs. On distingue en particulier d'une part, celui du phénomène statistique de régression à la moyenne, selon lequel les mesures répétées ont tendance à

[1] Kleinman et al. (2002), p15-16

[2] Voir aussi : Kirsch (1997), p 167 et Fields et al. (1997), p 97

[3] Gotzsche (1994) et Ernst et al. (1995)

s'approcher de la moyenne1, et d'autre part, toutes les interventions thérapeutiques parallèles (comme les traitements concomitants mais aussi le changement de mode de vie et les thérapeutiques hygiéno-diététiques par exemple…).Le professeur Ernst, connu pour ses recherches sur les médecines alternatives a bien exposé ces différents facteurs [2] :

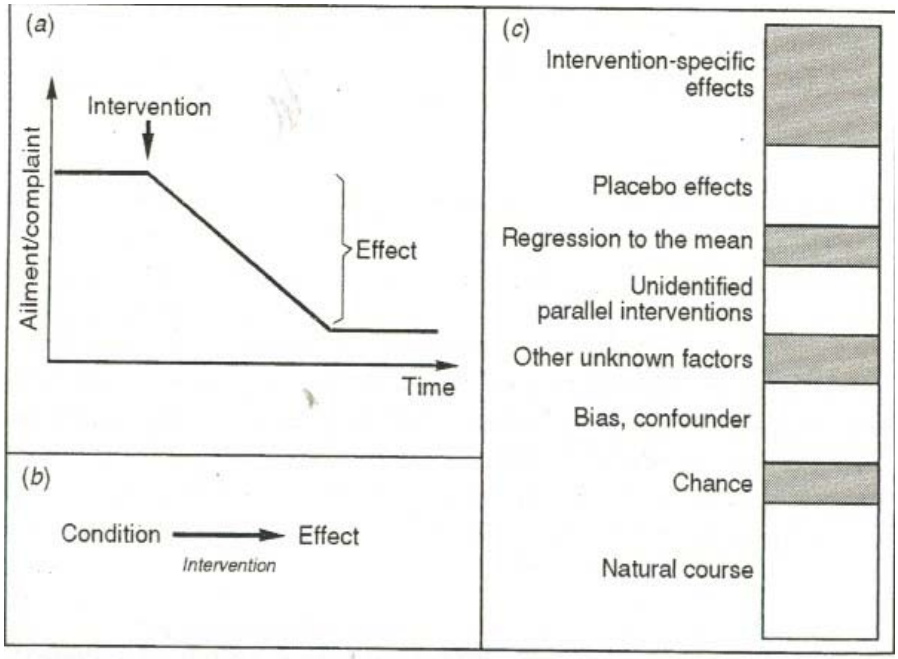


Figure 2.2 Perceived effects: effects observed subsequent to an intervention (*a*) are likely to be seen as a consequence of the intervention (*b*). However, many factors other than the intervention (*c*) could have contributed to or be the true causal factors, since they all sum up to the 'perceived effect'

Cet ensemble est appelé « *perceveid placebo effect* » par Ernst ou « *post placebo response* » par Alvan Feinstein[3] en opposition à « l'effet placebo vrai » (« *true placebo effect* »). Mais le terme « effet placebo » est totalement inadéquat pour désigner cet ensemble car en fait, il n'a rien avoir avec la mesure de l'effet placebo proprement dit. En effet, si on peut admettre que l'effet placebo intervient dans l'évolution de la maladie et dans le processus de guérison, la mesure du critère de jugement dans le groupe traité par placebo représente la mesure de l'ensemble de ces facteurs, une mesure « globale » qui ne permet en aucun cas de dire quelle est la part de chaque facteur précisément et séparément, et donc de savoir quelle est celle

[1] Davies (2002) et McDonald C et al. (1983)

[2] Resch et al. (1996) ; Ernst (2001) ; Ernst (2008)

[3] Feinstein (2002)

de l'effet placebo « vrai ». Dès lors, il semble bien que la mesure du critère de jugement dans le groupe placebo ne représente effectivement qu'une mesure de référence pour la mesure du critère de jugement dans le groupe médicament et qu'on ne puisse pas lui attribuer une autre signification, et ce, conformément à la méthode comparative. Dire que cette mesure représente un ensemble composé d'effet placebo, d'évolution spontanée, de régression à la moyenne, d'effet de thérapeutiques adjuvantes (comme les règles hygiéno-diététiques, etc…) illustre bien le flou dans lequel est noyé l'effet placebo proprement dit.

On ne peut donc se servir des ECRs qui évaluent le médicament contre placebo pour « quantifier » l'effet placebo « vrai », puisque celui-ci ne peut être distingué des autres facteurs de l'évolution de la maladie. Il s'agit en fait d'une simple erreur logique du type *post hoc ergo propter hoc (après cela, donc à cause de cela)* comme celle qui a entaché l'évaluation de l'efficacité des médicaments dans le passé avant l'expérience comparative[1].

Si la connaissance empirique de l'existence d'un effet placebo en pratique soignante a rendu obligatoire l'usage du placebo et du double-aveugle dans les ECRs, inversement les ECRs habituels, c'est-à-dire comparant le médicament à son placebo, ne nous permettent pas ni de mettre en évidence cet effet placebo, ni de le mesurer, et ce contrairement à ce que pensent la plupart des auteurs sur l'effet placebo. Ainsi, à partir d'une erreur méthodologique (interprétation fausse des résultats des ECRs) que nous pouvons appeler aujourd'hui « l'erreur de Beecher », les données de la littérature concernant la mesure de l'effet placebo sont erronées. Kienle et Kiene ont par exemple analysé de nombreux ECRs et aucun d'eux ne permet de prouver l'existence d'un effet placebo[2]. En fait, on ne doit pas parler de mesure de l'effet placebo dans l'ECR classique comparant le médicament au placebo qui n'a pas d'autre but que d'évaluer l'efficacité d'un traitement[3].

---

[1] Feinstein (2002). Selon Waring (2003) : « *la définition classique de l'effet placebo comme l'effet produit par le placebo résulte d'une simple erreur logique : l'imputation causale dans l'essai clinique contrôlé de la proportion de sujets « guéris » dans le groupe traité par le placebo, au placebo* »

[2] Kienle et Kiene (1997)

[3] Hoffman et al. (2005)

Nous remettons donc en cause l'affirmation selon laquelle l'effet placebo serait en moyenne efficace à 35 % ou ayant tout autre valeur établie à partir de la mesure du critère de jugement dans le groupe traitée par placebo[1].

Ainsi, la plupart des données sur l'effet placebo sont erronées. Les études prétendant étudier l'effet placebo et ne comprenant pas au minimum un groupe témoin ne sont pas valables sur le plan méthodologique[2]. De même, les reprises de ces affirmations par les anthropologues sont discréditées comme par exemple celle de David Le Breton[3], ou celle de Philippe Pignarre qui écrit :

« *Une masse considérable d'études contre placebo ont été réalisés depuis l'étude, considérée comme fondatrice, faite en 1948, avec la streptomycine. Que nous ont-elles appris sur le placebo ? C'est l'existence d'un « effet placebo » venant quasi systématiquement s'ajouter à l'effet propre de la molécule….* »[4].

Pire, les affirmations sur l'effet placebo de Paolaggi et Coste qui ont écrit un livre sur le « *Raisonnement médical* »[5] prouvent à quel point le raisonnement logique et les principes de la méthode expérimentale sont loin d'être acquis ! Il est également étonnant de constater que de nombreux auteurs récents sur l'effet placebo n'évoquent même pas le problème[6]. En effet, de façon surprenante, les études utilisant les techniques d'imagerie moderne comme la tomographie à émission de positons, qui utilisent le placebo pour mettre en évidence des modifications anatomiques et fonctionnelles dans le cerveau n'intègrent pas nécessairement de groupe contrôle « non traité »[7]. De même, de nombreuses études publiées

---

[1] Comme celle de Marie-Claire Célérier : « *Le scientifique nous apprend, analyses statistiques et publications dans des revues médicales à l'appui, qu'une poudre de perlimpimpin – le fameux placebo – peut (…) guérir jusqu'à 83 % des ulcères de l'estomac…* » In Celerier (1993) p9

[2] Comme celles citées par Kissel et Barrucand (1964), p21-44, ou celles citées par Lachaux et Lemoine (1988), p70-76. La « réalité de l'effet placebo » n'est donc pas attestée par les études qu'ils mentionnent...pourtant ces derniers avaient bien mentionné que l'évolution spontanée de la maladie pouvait constituer un biais (p47)

[3] Lebreton (1995), p66

[4] Pignarre (2003), p877

[5] Paolaggi et Coste (2001), p91. Cela prouve aussi qu'en l'absence de vérification par les auteurs qui la citent, une étude publiée dans un grand journal par un grand chercheur devient une référence même si elle est fausse !

[6] Voir par exemple : Haour (2008) mais aussi De La Fuente-Fernandez et al. (2002)

[7] Voir par exemple : Leutcher et al. (2002) ; Mayberg et al. (2002) et Wager TD et al. (2004). En revanche, celle de Price (2007) dans le syndrome de l'intestin irritable inclus pourtant un groupe « non traité »

récemment sur l'effet placebo analysent en fait le critère de jugement dans les groupes traités par placebo au sein des ECRs[1] .

D'autres auteurs, qui ont pourtant bien noté les critiques de Gotzsche et Hrobjartsson présentent « l'efficacité » de l'effet placebo à partir des ces ECRs comparant le médicament au placebo[2] . Benedetti par exemple qui a bien rapporté le fait qu'on ne peut pas mesurer l'effet placebo sans un groupe contrôle « non traité » mentionnera tout au long de son ouvrage plusieurs études prétendant mesurer l'effet placebo par le critère de jugement des groupes placebo au sein des ECRs[3] alors que paradoxalement il sera l'un des premiers à étudier l'effet placebo en incluant un groupe « non traité » dans ses expérimentations[4]. Il en est de même pour l'historienne des sciences à Harvard Anne Harrington qui mentionne bien la critique et les études de Kiene et Kienle[5] mais qui n'en tient pas compte lorsqu'elle résume ce que peut faire un placebo[6].

Cette « erreur » nous semble relativement grave car de nombreuses théories sur l'effet placebo ont pris appui sur des études finalement ininterprétables. On peut même craindre alors que ces études et ces théories nous éloignent de la réalité thérapeutique. De plus, cela prouve aussi que le raisonnement scientifique s'efface devant l'autorité d'un auteur, dont sa qualité « d'expert » est attestée par des publications dans de prestigieux journaux scientifiques. L'article de Beecher est repris par tous ceux qui veulent traiter de l'effet placebo, alors même qu'il n'apporte aucune donné fiable sur le sujet ! D'un autre côté, grâce à cet article, Beecher a ouvert la voie à la recherche sur l'effet placebo, qui étant donné sa « puissance », ne pouvait plus être négligé en médecine. La volonté de donner un titre de noblesse à l'effet placebo (et ainsi à la relation médecin-malade et aux composantes psychologiques et symboliques de la thérapeutique) en l'objectivant et en le mesurant à travers le « gold standard » qu'est l'ECR, a permis à la médecine

---

[1] Voir par exemple : Macedo et al. (2006)

[2] Godfroid (2003), p56-57 et aussi à titre d'exemple : Fulda et al. (2008)

[3] Voir par exemple : Benedetti (2008) p 114-115. Il cite de nombreuses études ne comportant pas de groupe « non traité » puis écrit : « *unfortunately, all these studies cannot distinguish between real placebo responses and spontaneous remissions...* » ; ou p189 : « *Most clinical trials on cough medication did not include a no-treament group, so they did not quantify a real placebo effect.* »

[4] Benedetti et al. (1995)

[5] Kiene et al. (1997)

[6] Harrington (2002), p43-45

scientifique de se soucier aussi des composantes psychologiques à l'œuvre dans la thérapeutique étant donné que seule une mesure objective pouvait l'« intéresser »[1].

5 L'effet placebo n'existe pas ?

Beecher n'a pas mesuré l'effet placebo parce que les études qu'il a analysées ne comportaient pas de groupe « non traité ». S'appuyant sur ce constat, les chercheurs danois Peter Gotzsche et Anton Hrobjartsson ont définit l'effet placebo comme : «*…la différence du taux de guérison entre un groupe traité par placebo et un groupe contrôle non traité.* ». Avec cette nouvelle définition, en réponse à « The powerful placebo » de Beecher, ils écrivent dans le prestigieux *New England Journal of Medicine* un article dont le titre se veut provocateur : « **Is the placebo powerless** ? »[2]. Ils montrent en 2001 dans une méta-analyse de 114 ECRs comprenant un groupe témoin non traité, qu'il n'y a globalement pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (l'un traité par le placebo, l'autre non traité). Au vu des résultats, les auteurs remettaient ainsi l'existence de l'effet placebo. Cette conclusion a donnée lieu à de nombreuses réactions dans la littérature médicale internationale mais n'a pas convaincu les différents chercheurs. Depuis que l'article a été publié, les auteurs sur l'effet placebo le citent sans en tirer de conclusion particulière, voire continuent même à prétendre que l'effet placebo est puissant. Pourtant, ce résultat devrait tempérer voire même contredire les affirmations selon laquelle la thérapeutique est nécessairement influencée par des effets psychologiques ou symboliques puisque quand on compare un groupe recevant un placebo à un autre groupe ne recevant « aucun traitement », aucune différence significative n'apparaît, excepté peut être pour le traitement de la douleur, avec dans ce cas là un bénéfice relativement faible. Ainsi, n'a-t-on pas trop surestimé la part de l'effet placebo dans la thérapeutique ? Et question ultime, existe-t-il vraiment si l'on ne peut le démontrer objectivement ? En fait, si l'on prend la définition de Hrobjartsson et de Gotzsche, il est clair que de nombreuses études sur l'effet placebo sont baisées (les anciennes études ne sont pas randomisées[3] ou

[1] C'est aussi l'avis de Kaptchuk (1998b)

[2] Hrobjartsson et al. (2001)

[3] Comme celle de Traut EF, Passarelli EW. (1957), « Placebos in the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic conditions.», *Annals of the Rheumatic Diseases,* 16, 18-22

inadaptées (ne comportant pas de groupe « non traité »). Les comparaisons indirectes qu'on réalisées De Craen *et al.* sont problématiques de l'avis même de leurs auteurs. Par exemple, dans l'étude du rôle de la couleur des médicaments[1], ils parlent plutôt « d'effet perçus » (critère de jugement sous placebo) que d'effet placebo « vrai »[2]. Pour l'étude de l'effet du mode d'administration (per os versus injection)[3]ou du nombre de prises de médicaments[4,] les auteurs précisent : « *we cannot rule out that in this nonrandomized comparison the observed difference was caused by some unrecognized confounding factors or factors* ». C'est évidemment la réponse que font Hrobjartsson et Gotzsche à leurs contradicteurs :

> « *the reviews evaluate the results in trials comparing active treatment with one type of placebos, with the results of other trials comparing active treatment with another type of placebos. Lack of direct randomization between the two types of placebo interventions makes such reviews vulnerable to confounding* »[5]

Mais si avec l'étude de Hrobjartsson et Gotzsche, on peut émettre de sérieux doute quant à la « puissance » de l'effet placebo, c'est-à-dire finalement à son intensité, il ne serait pas intellectuellement honnête de nier l'existence des effets psychologiques liés à l'acte thérapeutique, et cela pour plusieurs raisons que nous allons aborder dans les paragraphes suivants.

5.1 L'effet placebo comme connaissance empirique

Tout d'abord, il nous paraît important de rappeler que ce n'est pas parce que l'ECR ne met pas en évidence d'effet placebo proprement dit ou d'effet placebo par rapport à l'absence de traitement que celui-ci n'a pas d'existence empirique. Une absence de preuve ne signifie pas une preuve d'absence[6]. Le manque de puissance statistique des études incluses, souvent de petite taille par leur effectif, peut tout à fait expliquer leur incapacité à mettre en évidence un effet significatif du placebo. De plus, comme le précise Pignarre, « c*'est bien le constat empirique de l'existence*

[1] De Craen et al. (1996)

[2] En référence à Ernst et al. (1995). L'effet placebo « vrai » étant la différence entre le groupe placebo et le groupe « non traité »

[3] De Craen et al. (2000a)

[4] De Craen et al. (2000b)

[5] Hrobjartsson et al. (2001b), p316

[6] Voir par exemple : Ravaud (2000)

et de la force de la suggestion (...) qui a poussé les expérimentateurs à sophistiquer toujours davantage leurs protocoles. »[1]. L'important est en fait de différencier l'effet placebo dans l'expérimentation et celui qui existe dans la pratique soignante. En effet, les exemples troublants où des sujets peuvent être améliorés voire guéris par la prise de placebo sont nombreux en pratique. Quand une personne présente une douleur qui n'a aucune raison de disparaître spontanément et qui est soulagée par la prise d'un placebo[2], on ne peut qu'affirmer à première vue l'effet du placebo. De même, il est difficile de remettre en cause l'existence d'un effet nocebo, c'est-à-dire des effets secondaires apparus après la prise d'un placebo[3]. Comme ces effets secondaires apparaissent chez des sujets sains ou n'ont souvent aucun rapport avec la maladie, et qu'ils miment ceux des médicaments évalués, il paraît difficile de ne pas les attribuer à la prise du placebo et aux phénomènes de suggestion et de conditionnement qui en découlent. Il est clair que d'un point de vue empirique, ce qu'on appelle l'effet placebo ne peut être nié : il se passe bien « quelque chose » après l'administration d'un placebo. Et même s'il s'agit bien d'un changement « temporel » et non « causal », un changement « après » et non « à cause de » et qu'en toute rigueur du point de vue de la logique, on ne peut donc pas affirmer le lien causal entre la prise du placebo et le changement d'état clinique, c'est la connaissance empirique d'un lien au minimum « temporel » dans la pratique soignante qui a conduit à l'utilisation du placebo dans les ECRs et à employer le terme d' « effet placebo ».

5.2 Critiques de l'étude de Hrobjartsson et Gotzsche

5.2.1 Problèmes concernant la mesure et la mise en évidence de l'effet placebo.

Avant d'analyser plus en détails la méta-analyse de Hrobjartsson et Gotzsche, il faut soulever un problème qui peut avoir son importance. Est-il possible de mesurer l'effet d'un placebo ? Comment mesurer l'effet de ce qui n'a pas d'effet ? Est-ce que l'effet placebo ainsi mesuré dans l'expérimentation n'est pas uniquement

[1] Pignarre (1997), p32

[2] Voir par exemple : Boureau et al. (1988). Ces auteurs défendent leur estimation de l'effet placebo par la mesure de l'effet observé après la prise d'un placebo devant le caractère chronique et stable de ce type de douleur.

[3] Voir à ce sujet : Hahn RA (1997) ou Barsky et al. (2002)

créé par l'expérimentation[1]? En effet, comme le placebo n'agit pas en lui même et qu'il n'est finalement qu'un support de l'effet, on peut tout à fait envisager que c'est l'expérimentation elle même qui crée le résultat observé ; celui-ci devenant « artéfactuel », à défaut d'être « factuel ». Comme nous l'avons déjà soulevé (p99), ce phénomène existerait aussi dans l'ECR et en particulier dans la genèse d'un effet placebo propre à chaque expérience réalisée. L'expérimentation pourrait tout à fait interférer sur le processus qu'elle entend étudier. Les résultats observés ne seraient donc pas indépendants de l'expérience[2]. En effet, le contexte expérimental influe très probablement dans l'évolution de la maladie des sujets « expérimentaux » via l'intermédiaire de la création d'un effet placebo propre. Il peut s'agir soit d'un effet placebo proprement dit s'il est en faveur de la guérison ou d'un effet nocebo par le seul fait que l'expérimentation peut être anxiogène[3]. C'est un problème courant en sciences humaines et difficile à résoudre si l'on ne renonce pas à étudier scientifiquement l'existence de tels phénomènes. Il convient néanmoins de toujours garder à l'esprit que le phénomène a été mis en évidence dans une expérimentation donnée et que rien ne permet de dire qu'il se reproduira dans une autre situation, c'est le problème bien connu de l'extrapolation des résultats expérimentaux à d'autres contextes.

5.2.2 Problèmes liés à l'hétérogénéité des études analysées

La méta-analyse de Hrobjatsson et de Gotzsche est également critiquable car elle mélange des situations et des « placebothérapies » très différentes les unes des autres : douleur de tous types, hypertension artérielle, psychothérapies, sevrage tabagique, etc...). Les placebos sont d'ailleurs rarement « médicamenteux ». De même, il ne viendrait à l'idée de personne d'évaluer globalement l'effet du médicament en regroupant toutes les études ayant testé des médicaments. Il est clair qu'aucune conclusion globale et définitive ne peut être tirée des ce mélange hétérogène[4]

---

[1] Kaptchuk et al. (2000)

[2] *« On se retrouve là dans une situation paradoxale où le dispositif qui sert à mesurer le phénomène modifie ce phénomène (...) le dispositif d'objectivation interfère le processus que l'on veut objectiver* » souligne Hrobjartsson lui-même. Hrobjartsson (1996)

[3] L'anxiété étant l'un des facteurs explicatifs de l'effet nocebo. Voir Benedetti (2008), p87

[4] Kirsch et al. (2001)

5.2.3 L'effet du placebo comme différence entre le groupe traité par placebo et le groupe « non traité »

Ensuite, la mesure de l'effet du placebo comme différence entre deux critères de jugements au sein d'un ECR comportant au minimum deux groupes (l'un traité par placebo, l'autre « non traité ») pose de nouveaux problèmes. Si cette façon de mesurer l'effet du placebo paraît intéressante au premier abord car elle semble permettre de mieux le distinguer des autres facteurs comme l'évolution « spontanée » de la maladie, elle ne résiste pas à de nouvelles critiques. Sur le plan éthique d'abord, étant donné la nécessité d'un groupe non traité, ce type d'études n'est a priori possible que pour des affections bénignes. Quels patients accepteraient d'être dans le groupe « non traité » en cas de maladies graves ? On peut cependant penser que dans ces situations, il n'est pas plus éthique de prendre un placebo. Les sujets volontaires soumis à ce type d'expérience pourraient malgré tout consentir librement à un tel schéma. Mais aussi et surtout sur le plan méthodologique : est ce que la différence entre les deux groupes représente bien la mesure de l'effet du placebo ? Même les propres auteurs de l'étude émettent des réserves quant à cette manière de mesurer l'effet placebo[1]. Comme le remarquent Caspi et Bootzin[2], il est étonnant qu'ils n'en aient pas tenu compte dans leur méta-analyse. L'un des problèmes réside dans le fait que les sujets sauront inévitablement dans quel groupe ils appartiennent. Le double-insu n'est plus possible et cette mesure est donc non protégée des biais liés à l'évaluation[3].

De plus, que représente la mesure du critère de jugement dans le groupe « non traité » ? S'agit-il vraiment de l'évolution « spontanée » de la maladie ? Quelle influence a le fait de ne pas recevoir de traitement quand on est malade ? On peut penser que le fait de ne pas prendre de traitement crée un phénomène de suggestion négative appelé « effet nocebo » qui modifie l'évolution « naturelle » de la maladie qui n'est alors plus du tout « spontanée ». C'est, derrière ce concept de « non traitement », toute la question de l'existence d'une évolution « spontanée »

---

[1] Hrobjartsson (1996) , (2002) ; Gotzsche (1994)

[2] Caspi et al. (2002)

[3] Hoffman et al. (2005). Hrobjartsson lui-même écrit : « *l'estimation non biaisée de l'effet de ces interventions est face à un problème insoluble, ces essais avec un groupe ne recevant pas un placebo ne peuvent être réalisés en double insu* ». Hrobjartsson (2002), p432 : « *...the unbiased estimation of the effect of any such intervention faces the unsolvable problem that trials with groups of patients not receiving placebo, ... cannot be conducted double-blind* » .

des maladies. Les patients « non traités » ne restent pas « sans rien faire » et si l'on peut attester que certaines maladies évoluent favorablement sans intervention médicale, il semble bien que leur évolution n'est que relative aux personnes qui en sont atteintes et à leur environnement[1]. L'absence d'intervention médicale ne signifie pas que les malades ne font « rien ». A ce sujet, l'exemple de l'étude Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) est tout à fait démonstratif[2]. Cette étude randomisée avait pour but de savoir s'il était possible de réduire l'incidence des décès dus à une affection coronarienne par une intervention spéciale (visant à réduire tous les facteurs de risque cardiovasculaire comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ou le tabagisme). Elle inclut 12866 sujets qui furent répartis au hasard en un groupe « actif » (intervention spéciale) et un groupe contrôle (soins usuels). A la fin de l'étude (7 ans), il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes. Pour expliquer ce résultat négatif, on incrimina entre autres la faible incidence (bien plus basse que prévue) des complications cardiovasculaires dans le groupe « soins usuels » qui diminuait donc la puissance statistique de l'étude, faisant tout simplement envisager que les patients du groupe contrôle n'étaient pas resté sans « rien faire » pendant ces sept années !

Enfin, que signifie les termes « spontané », « naturel » et « absence de traitement » quand on sait par exemple que l'annonce d'un diagnostic[3], le simple fait d'écouter un patient, l'examiner de lui porter de l'attention, ou de lui prescrire des examens complémentaires, peut être en soi thérapeutique parce que tout simplement rassurant ? Le simple fait de participer à un essai clinique peut être thérapeutique. Peut-on considérer que les patients du groupe « non traité » seront effectivement « non traités » dans la mesure où ils seront quand même régulièrement évalués, voire même davantage et mieux suivis qu'en pratique[4] ?

Hrobjartsson lui même écrivait en 1996 que les patients sur liste d'attente (groupe « non traité » en théorie) peuvent bénéficier d'un « effet placebo » significatif[5]. La mesure du critère de jugement du groupe « non traité » est donc

---

[1] Brody (1983)

[2] Voir Shapiro (1997) p169-170 et l'étude même: MRFIT Research Group. (1982), "Risk Factor changes and mortality results.", *Journal of American Medical Association*, 248, 1465-1477

[3] Brody (1980)

[4] Einarson et al. (2001), p 1277 ; Lemoine (1996), p186-188

[5] Hrobjartsson (1996), p347.

plutôt une mesure de référence avec un effet placebo minimisé. En effet, en théorie, il faudrait que le groupe « non traité » n'ait aucun contact avec les soignants. Mais dans ce cas aucune mesure n'est possible. C'est pour cela qu'Hrobjartsson suggère de remplacer le « *theoretical no-contact control group* » par « effet placebo minimisé » (« *placebo effect minimising group* »*)* et le groupe traité par placebo par « effet placebo maximisé » (« *placebo effect maximising group* »)[1].

Néanmoins, même si elle n'est pas totalement protégée des biais et qu'elle ne représente en fait que l'un des aspects de « l'effet placebo » (prise d'un remède), il faut reconnaître que la différence entre un groupe recevant un placebo et un groupe ne le recevant pas, peut nous donner une meilleure indication sur l'existence de l'effet d'un placebo que la mesure du critère de jugement proposée par Beecher. Le problème est que cette mesure ne représente pas « l'effet placebo » dans son ensemble mais seulement l'effet de la pris d'un placebo. De plus, les études incluses dans la méta-analyse de Hrobjartsson et Gotzsche n'avaient pas pour but de mesurer l'effet du placebo. Elles incluaient en fait trois groupes (traitement actif, placebo et liste d'attente) et avaient pour objectif principal de mesurer l'effet du traitement actif. Cela peut avoir une influence sur l'intensité de « l'effet placebo »[2]. En effet, la procédure double-insu, en modifiant l'attente des patients inclus dans l'étude, peut modifier l'intensité de l'effet placebo car dans ce cas, les patients ne savent pas s'ils reçoivent ou non un traitement considéré comme efficace[3]. Au contraire, les études qui sont conçus pour mettre en évidence l'effet d'un placebo ou l'un de ses facteurs arrivent plus souvent à leurs fins[4].

5.3 Preuves expérimentales en faveur de l'existence de « l'effet placebo »

Dans ce paragraphe nous voulons simplement exposé quelques études expérimentales rigoureuses (randomisées) ayant montré l'effet du placebo ou de ses facteurs explicatifs.

---

[1] Hrobjartsson (1996), p348

[2] Price et al. (2008) ; Hoffman et al. (2005)

[3] Miller et al. (2009)

[4] Vase et al. (2002)

5.3.1 **Etudes comparant un groupe placebo et un groupe « non traité »**

Deux études nous paraissent avoir démontrées clairement l'existence d'un effet du placebo « médicamenteux ». Il s'agit des études de Vase *et al.*[1] et de Verne *et al*.[2] que nous avons mentionnées au chapitre 2 (p108) et qui évaluaient l'effet d'un suppositoire de lidocaïne et d'un suppositoire placebo dans la douleur de l'intestin irritable. Bien évidemment, ces deux études ne sont pas les seules à avoir montré qu'un placebo peut être plus efficace que l'absence de traitement. La première est probablement celle de Levine *et al.* en 1979 dans la douleur dentaire post-opératoire[3]. Les travaux de l'équipe du professeur Benedetti le confirment également[4]. De même, de nombreux essais cliniques randomisés ont montré qu'une « fausse » acupuncture (« *sham device* »), c'est à dire non conforme à la théorie chinoise, pouvaient, en comparaison avec un groupe de sujets sur liste d'attente, soulager les patients de leur douleur chronique qu'elle soit lombaire[5], articulaire (gonarthrose)[6], migraineuse[7], ou liée au syndrome de l'intestin irritable[8]. D'ailleurs, D'ailleurs, dans cette dernière pathologie, Kaptchuk *et al*. ont montré également que l'effet placebo pouvait être plus important si le faux dispositif était associé à une consultation plus longue et plus empathique.

5.3.2 **Un placebo peut être plus efficace qu'un autre placebo**

Dans un plan expérimental intéressant, Kaptchuk *et al.* ont voulu montrer que deux placebos peuvent avoir des effets différents[9]. Ils ont testé, chez 270 patients atteints de douleur des bras, l'effet d'une « fausse acupuncture » [*sham device*] (aiguilles qui ne pénètrent pas la peau) contre une gélule de placebo [*pill*

---

[1] Vase et al. (2003)

[2] Verne et al. (2003)

[3] Levine et al. (1979).

[4] Benedetti (1996) ; Amanzio et al. (1999)

[5] Voir par exemple : Haake et al. (2007)

[6] Witt C, et al. (2005), « Investigation of the acupuncture's efficiency compared with minimal acupuncture and with no acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee. » *Lancet*, 366,136-143.

[7] Linde K et al. (2005), «Acupuncture for patients with migraine. A randomized controlled trial». *Journal of American Medical Association*, 293, 2118-2125

[8] Kaptchuk et al. (2008b)

[9] Kaptchuk et al. (2006)

placebo] dans deux situations différentes. Dans tous les cas, les patients étaient informés qu'ils avaient une chance sur deux de recevoir un traitement efficace (condition habituelle de l'ECR). L'étude était en simple insu car les médecins ou les acupuncteurs savaient quel traitement était administré. Dans la première partie de l'étude (les quinze premiers jours de l'étude) les patients ne pouvaient en fait pas recevoir de traitement « actif ». Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes. Dans la deuxième partie, les patients pouvaient recevoir un traitement « actif », soit une « vraie acupuncture » pour le groupe traité initialement par acupuncture, soit un comprimé d 'amytriptiline pour le groupe traité initialement par la gélule placebo. Il y avait quatre groupes (vrai acupuncture, fausse acupuncture, placebo, amytriptiline). Dans cette dernière situation, la fausse acupuncture s'est montrée plus efficace que la gélule de placebo.

De la même manière, des études ont mis en évidence l'effet de certains facteurs impliqués dans la genèse d'un effet placebo comme le nom de la molécule[1] ou même le prix d'un placebo[2] !

5.3.3 **Etudes sans prescription de placebo : le schéma « open-hidden »**

Une autre méthode de mesure de « l'effet placebo », ou du moins de l'un de ses facteurs explicatifs, est la comparaison entre un groupe recevant le médicament de façon « ouverte » [*open*], c'est à dire par une personne soignante à la vue du patient, et un groupe recevant le « principe actif » à l'insu du patient [*hidden*], c'est à dire sans que ce dernier ne s'en aperçoive (par un dispositif expérimental mécanique délivrant une injection intraveineuse pré-programmée ou commandée à distance[3] ou caché dans un jus d'orange[4]). Le terme anglais utilisé est « hidden administration » pour désigner ce mode d'administration « cachée ». L'équipe du Professeur Benedetti est celle qui a le plus développé cette approche de l'effet placebo[5]:

---

[1] Braithwaite et al. (1981)

[2] Un placebo cher étant plus efficace qu'un placebo « bon marché » : Waber et al. (2008)

[3] Levine et Gordon (1984)

[4] Ross et al. (1962)

[5] Colloca L et al. (2004) ; Benedetti (2008) ; Finniss et al. (2010)

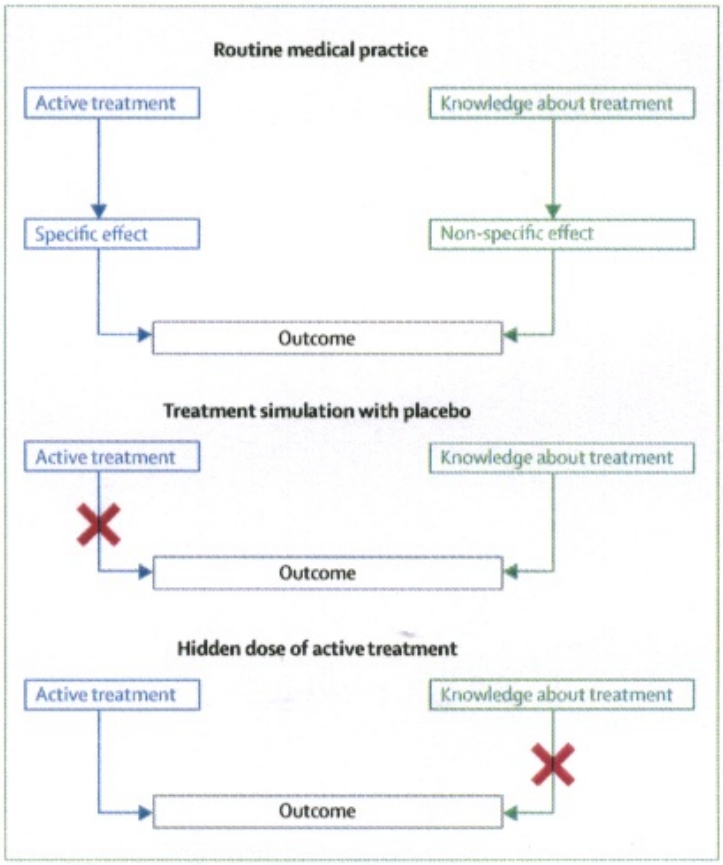
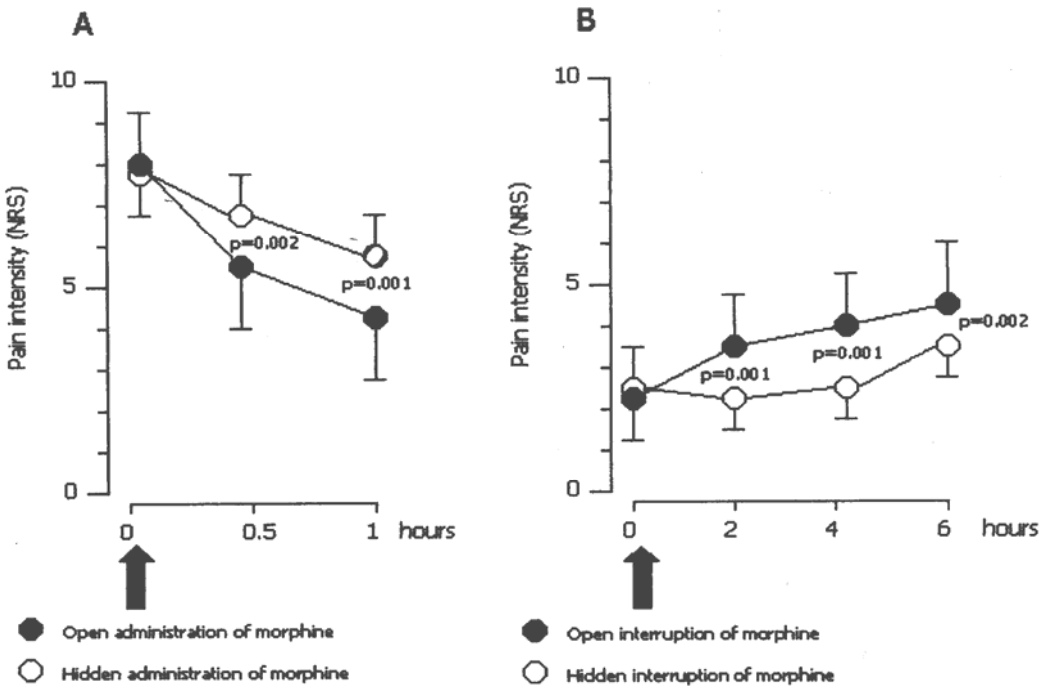


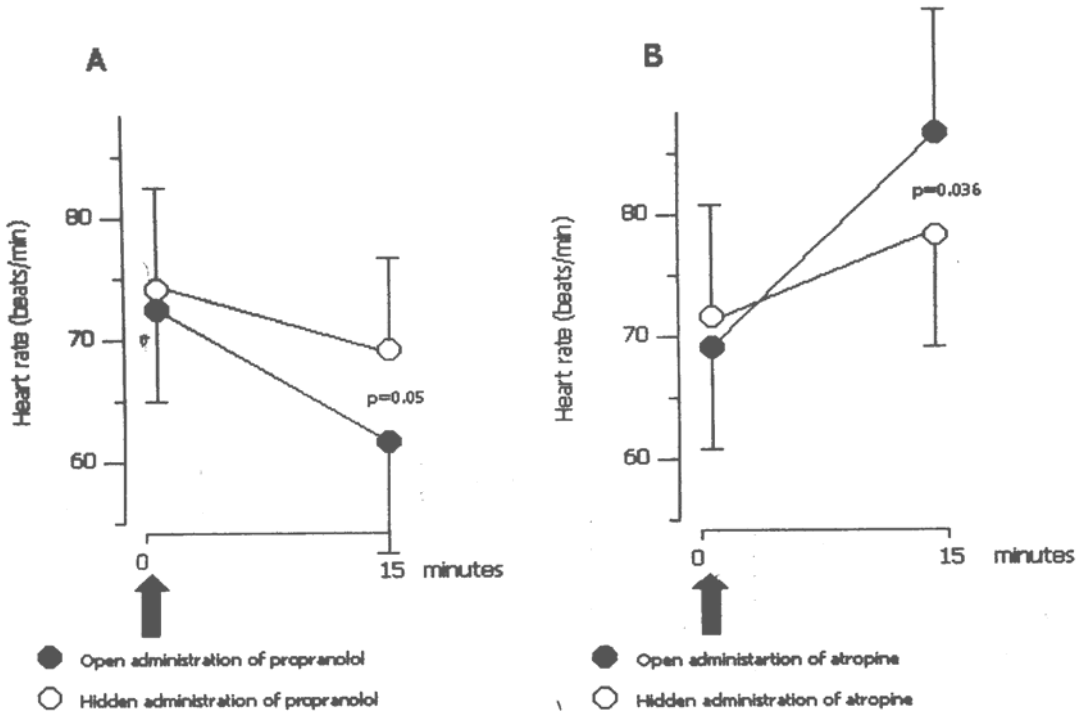
***Figure* 3: Rationale of the open-hidden study design**
In routine clinical practice, any treatment has a specific and a non-specific effect. The non-specific effect might come from the knowledge that a treatment is being given. The effectiveness of the active treatment can be assessed either by eliminating its specific effect (placebo study) or by eliminating the non-specific effects (hidden treatment). Reproduced from reference 94.

Avec ce type d'expérience Amanzio *et al.* montrent par exemple que les patients réclament deux fois plus d'antalgiques dans un contexte post opératoire quand ils sont délivrés en l'absence d'une personne soignante et par un dispositif technique à leur insu que lorsqu'ils sont délivrés par une personne soignante[1]. En utilisant ce même protocole expérimental avec administration cachée dans plusieurs études : dans l'anxiété, la douleur post-opératoire, la maladie de Parkinson et chez des volontaires sains (fréquence cardiaque), Benedetti *et al.* confirment ainsi l'existence de « l'effet placebo » (sans prescription de placebo) ou donc plutôt l'un de ses facteurs explicatifs : le fait de se savoir traiter[2] :

[1] Amanzio et al. (2001)

[2] Benedetti et al.(2003) ; Voir aussi : Benedetti (2008) p247-250


A
B
10
5
0
Pain intensity (NRS)
p=0.002
p=0.001
0
0.5
1
hours
p=0.001
p=0.001
p=0.002
0
2
4
6
hours
Open administration of morphine
Hidden administration of morphine
Open interruption of morphine
Hidden interruption of morphine


A
B
80
70
60
Heart rate (beats/min)
p=0.05
0
15
minutes
p=0.036
0
15
minutes
Open administration of propranolol
Hidden administration of propranolol
Open administartion of atropine
Hidden administration of atropine

Dans ces figures, on voit bien par exemple que l'administration de morphine en ouvert est plus efficace que l'administration cachée (environ 1,5 points /10 sur une échelle visuelle analogique). De même l'injection de propanolol (B-Bloquant) en ouvert diminue davantage la fréquence cardiaque que l'injection cachée)

6 Mais l'effet placebo est plus que l'effet « du » placebo

Ainsi il semble bien que l'existence de ce qu'on appelle l'effet placebo ne puisse être nié. Mais effectivement, au vu de ces plans expérimentaux, il apparaît que l'on ne peut mesurer l'effet placebo « vrai », dans son ensemble et de façon « absolue ». Il semble qu'on ne puisse éventuellement mesurer que des **variations** de certains facteurs explicatifs de l'effet placebo. Comme le mentionnait Hrobjartsson lui même, il faut pouvoir mettre en évidence l'effet de ce facteur par une différence entre deux groupes, l'un où il est maximisé, l'autre où il est minimisé[1]. De plus, avec les études de type [hidden – open], il semble bien que l'on peut mesurer un « effet placebo » sans prescription de placebo[2], ce qui paraît paradoxal. Hrobjartsson souligne que l'effet placebo peut exister sans prescription de placebo : « *le placebo n'est pas une condition nécessaire ni suffisante pour générer un effet placebo, les facteurs impliqués dans la relation médecin-malade peuvent être déterminants* »[3]. En effet, les soulagements de douleur ou de différents maux peuvent tout à fait être observés sans la prise de remède ou de placebo. Comme Howard Brody l'a bien souligné, le fait de porter un diagnostic médical bénin devant un trouble peut être en soi rassurant et donc apaiser l'anxiété qui en découlait.[4] Balint lui même écrivait : « *le médicament le plus fréquemment utilisé en médecine générale est le médecin lui-même et il n'existe aucune pharmacologie de ce médicament essentiel.* »[5]. Pourquoi appeler « effet placebo » ces constations banales et fréquentes en médecine ? Dans le cas de la prescription d'un placebo, l'effet observé après son administration (l'effet « **du** » placebo), parce qu'il est censé s'expliquer par des facteurs « non spécifiques » entendu comme « communs »

[1] Hrobjartsson (1996), p348

[2] Price (2001)

[3] Hrobjartsson (1996): « *The administration of a placebo is neither a necessary nor a sufficient condition for the initiation of a placebo effect*. ». Notre traduction

[4] Brody et al. (1980) et Brody (1997)

[5] Balint (1996), p9

à toutes les thérapeutiques qu'il soit psychologique (suggestion, espoir, attentes, relation médecin-malade, conditionnement) ou symbolique devient alors **l'effet placebo**, celui qui explique tout ce que la pharmacologie n'explique pas, et dès lors n'explique plus rien.

Dans la Cornell Conference on Therapy de 1946, il est uniquement question des effets « **du** » placebo et non de l'effet placebo en général. En effet, le terme « effet placebo » n'y apparaît pas distinctement. C'est en fait le physiologiste Stewart Wolf de la Cornell University de New York qui en 1950 parlera le premier « d'effets placebos » (entre guillemets) pour la première fois dans ces études sur l'inversion de l'effet de certains médicaments (ipeca et prostigmine) agissant au niveau de l'estomac (p108)[1] par des suggestions verbales. Il est donc le premier auteur à opérer le glissement entre les termes suggestion verbale et « effet placebo » alors qu'il n'a pas utilisé de placebo dans son expérience. Le terme « effet placebo » commence ainsi à être employé dans la littérature médicale dans deux sens distincts: l'un pour remplacer les termes de suggestion verbale, l'autre pour parler des *effets* du placebo proprement dit[2]. Ainsi dans l'article de 1955 le plus cité sur l'effet placebo, « ***The powerful placebo*** »[3], Beecher va justement fusionner les deux termes. Dans sa discussion, il opère le même glissement que Wolf en passant de l'effet **des** placebos à l'effet placebo en général. Il décompose ainsi l'effet d'un médicament en deux parties distinctes qui s'additionnent (p1606): « *The total « drug » effect is equal to its « active effect » plus its* ***placebo effect*** ». Ici Beecher parle bien de l'effet placebo dans le cas d'une substance pharmacologiquement active (et non de l'effet des placebos). Harry Gold en 1946 n'avait quant à lui pas opérer ce mélange entre effet placebo et suggestion (p1723) : « *The improvement which results is, in part, the consequence of a specific action and, in part, that of the element of suggestion.* »[4]. Cette confusion qui apparaît au premier abord anecdotique explique en fait selon nous les nombreux problèmes de définition concernant les placebos et l'effet placebo et surtout celle de la confusion des sens entre l'effet placebo en général et l'effet « **du** » placebo en particulier. Dans tous les

[1] Wolf (1950)

[2] Lasagna et al (1954)

[3] Beecher (1955)

[4] Wolff et al. (1946), p1723

cas, on peut dire qu'à partir de 1955, le concept « d'effet placebo » en général (remplaçant celui d'effet « **du** » placebo « médicamenteux ») est né.

7 Mécanismes explicatifs de l'effet placebo

7.1 Les facteurs « non-spécifiques » de la thérapeutique

En plus d'être un oxymoron, le terme « effet placebo » est aussi un syntagme, c'est à dire l'accolement de deux mots : « effet » et « placebo » pour signifier de manière implicite et évidente que le placebo à un effet. Or si l'effet placebo prétend regrouper tous les effets « psychophysiologiques » liés au fait de soigner, il doit non seulement regrouper les effets observés après la prise d'un placebo mais aussi ceux qui apparaissent sans cette prescription. C'est ainsi qu'est apparue rapidement dans la littérature médicale des études montrant que l'effet placebo pouvait exister sans prescription de placebo ce qui est bien évidemment paradoxal et source de confusion[1]. La définition de l'effet placebo continua de se dissocier de celle du placebo quand on distingua et étudia séparément les différents facteurs pouvant contribuer à un soulagement ou à une guérison indépendamment du médicament. Ces facteurs furent nommés « **facteurs non spécifiques** »[2] en opposition au facteur « spécifique » qu'est l'effet pharmacologique et surtout parce qu'ils sont « communs » à tous les traitements.[3] Ces facteurs sont décrits et regroupés en 1961 par Jérôme Frank qui a établi une liste de facteurs communs aux psychothérapies[4].

Nous proposons la traduction de François Roustang[5] :

- Une relation thérapeutique entre un client et une aide socialement reconnu. Le thérapeute est perçu comme ayant une formation spéciale, au moyen de quoi il ou elle a la maitrise de techniques spéciales ; cette perception augmente la foi en la compétence de l'aide
- La prise du traitement en un lieu spécialement étudié, tel qu'un hôpital, une clinique, un centre de santé universitaire, ou un cabinet (...)

[1] Brody (2000), p 85.

[2] Rinkel (1963) ; Rickels (1968) ; Joyce (1989), pp57-82.

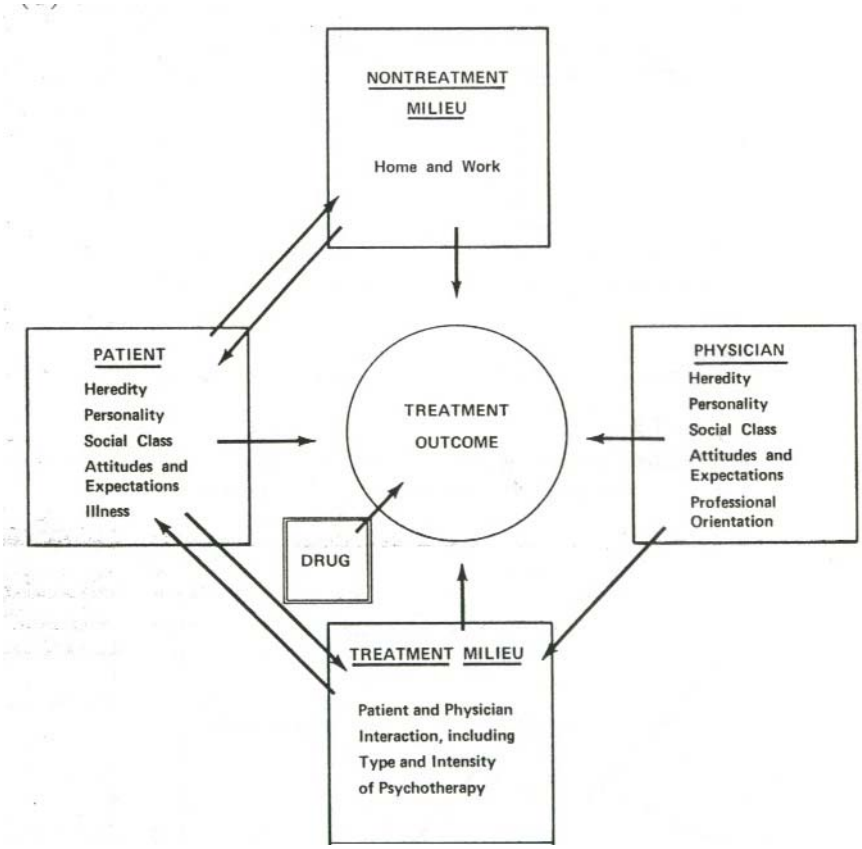
[3] Voir par exemple les travaux de Franck (1961) et ceux de Grencavage et al. (1993)

[4] Frank (1961), p 47

[5] Roustang (2000), p 195

- Une théorie sur laquelle est fondée la thérapie (…)
- L'usage d'un rituel ou d'une procédure thérapeutique.

Le psychiatre Karl Rickels en 1968 en fait l'inventaire dans le schéma suivant :



A côté des caractéristiques du médicament (couleur, forme, goût, etc…), on notait l'importance des facteurs liés au contexte ainsi que ceux liés au médecin et à sa relation avec son malade[1]. On étudiait ainsi les différents facteurs « non spécifiques » dans des études contrôlées[2] parfois avec prescription de placebo parfois sans. A titre d'exemple, Thomas[3] a étudié l'effet d'une « consultation positive » sur l'amélioration subjective à 2 semaines, de 200 patients présentant des symptômes pour lesquels aucun diagnostic ferme n'a été établi (toux, mal de gorge, céphalée, …) et qui représenteraient, selon lui, 40 à 60% des consultations de

[1] Voir Brody (1997) et Di Blasi Z et al. (2001)

[2] Voir par exemple : Uhlenhuth EH et al. (1966) ; Egbert et al.(1964)

[3] Thomas (1987)

médecine générale. Deux groupes recevaient une « consultation positive » : diagnostic établi clairement et réassurance sur l'amélioration de l'état de santé dans quelques jours. L'un des deux groupes ne recevait pas de traitement, le docteur disant : *« Je pense qu'aucun traitement n'est nécessaire mais vous irez mieux dans quelques jours »*. L'autre recevait un traitement placebo avec la phrase suggestive : *« Ce traitement sera certainement efficace ».* Les deux autres groupes recevaient une « consultation négative » : pas de diagnostic clair et aucune réassurance n'était donnée : *« Je ne suis pas certain du diagnostic mais si cela ne va pas mieux dans quelques jours, revenez me voir ».* De même, l'un ne recevait aucun traitement : *« Puisque je ne connais pas le diagnostic, je ne vous donne aucun traitement ».* L'autre recevait un traitement placebo (3mg de thiamine) avec cette phrase : *« Je ne suis pas sûr que le traitement que je vous donne aura un effet »*. 64% des patients ayant reçu la « consultation positive » se sont améliorés contre 39% des patients ayant reçu la « consultation négative », la différence étant significative (p=0.001). En revanche, la comparaison groupe traité – groupe non traité n'a pas montré de différence significative (53% vs 50% p=0.5). L'auteur en concluait une preuve de l'efficacité de « l'effet médecin » avec ou sans placebo sur l'amélioration des symptômes « mineurs ».

Nous avons pour notre part montré à la suite de DiBlasi *et al.*[1], dans une revue de la littérature que de nombreux facteurs impliqués dans le relation soignant-soigné, comme l'empathie, l'écoute active, la réassurance pouvaient être efficace[2]. Il s'agit en fait ni plus ni moins de certains « facteurs curatifs communs »[3] aux psychothérapies expliquant en grande partie leurs efficacités. Si ces facteurs relationnels participent de façon évidente à l'amélioration de l'état de santé d'un malade, la limite entre les facteurs explicatifs de l'effet placebo, « l'effet médecin » et les facteurs curatifs communs aux psychothérapies est particulièrement floue. Avec cette extension à « l'effet médecin », l'effet placebo allait réunir tous les facteurs liés à l'environnement thérapeutique ainsi que l'acte thérapeutique en lui-même avec ses composantes non seulement psychologiques mais aussi symbolique.

[1] Di Blasi et al. (2001)

[2] Voir : Moreau et al. (2006) ; Moreau (2008)

[3] Chambon O, Marie-Cardine M (2003) p25-29

7.2 Mécanismes expliquant l'effet d'un placebo

Nous allons maintenant décrire les principales théories explicatives de l'effet **d'une thérapeutique qualifiée de** placebo, c'est à dire de l'effet observé après la prise d'un placebo. Selon Benedetti, il existe deux explications principales à l'effet d'un placebo (figure 3) :

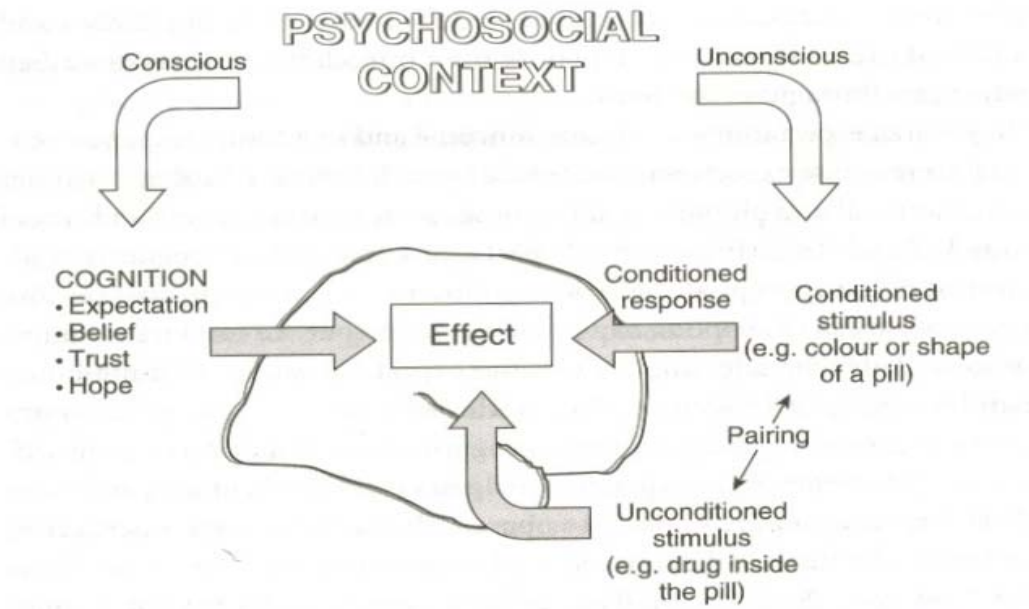


Fig. 2.4 The psychosocial context around the treatment may act on the patient's brain through unconscious and conscious mechanisms. Conscious mechanisms involve complex cognitive factors, such as expectation and anticipation of benefit, belief in the treatment, and trust and hope. Unconscious mechanisms involve classical conditioning whereby, after repeated pairings between a conditioned contextual stimulus (e.g. the colour and the shape of a pill) with an unconditioned stimulus (the pharmacological agent inside the pill), the conditioned stimulus alone can produce an effect (a conditioned response).

Figure 3

Il distingue d'une part les mécanismes cognitifs conscients [*conscious mechanisms*] regroupant « l'expectancy » (que l'on peut traduire par « attentes ») mais aussi les croyances ou l'espérance et d'autre part, les mécanismes neurophysiologiques inconscients [*unconscious mechanisms*] représentés par les effets du conditionnement. Par exemple, selon lui, contrairement aux procédures de

conditionnement, les attentes de soulagement (« expectancies ») n'ont pas d'effet sur les sécrétions hormonales[1].

7.3 L'*expectancy* ou le rôle des attentes

La prise d'un placebo dans un contexte de soin suscite normalement une **attente** de soulagement, c'est une évidence. Pour décrire ce phénomène, Irving Kirsch a proposé le terme « d'expectancy »[2]. C'est selon Benedetti, le principal mécanisme de l'effet des placebos. Selon François Roustang, « expectancy » pourrait se traduire en français par expectative mais en français, le mot expectative comporte un doute et l'attente peut être vaine ou trompeuse alors qu'en anglais le mot « expectancy » est une attente fondée sur des promesses ou des probabilités, c'est à dire dont la réalisation est déjà entamée. Pour lui, la force de ce concept réside dans la prise en compte en même temps des trois dimensions de l'être humain (subjective, physiologique, et comportementales) : « *lorsque l'on est dans l'expectation, ce que l'on attend a déjà commencé à exister à la fois pour l'esprit, pour le corps et dans la relation au monde environnant.* »[3] . L'objet thérapeutique est considéré par celui qui l'utilise comme détenteur d'un pouvoir sur son mal. En ce sens, le patient ne prend jamais consciemment un « placebo », il a toujours l'espoir que ce traitement a une efficacité propre. Cette attente, liée au désir et à l'espoir de soulagement, et parce qu'elle est concrétisée par la prise de la thérapeutique dans un contexte de soin signifiant pour le malade, permet effectivement de le soulager. De nombreuses études attestent désormais ce phénomène[4], en particulier dans la douleur chronique[5] ou les effets indésirables des chimiothérapies anti-cancéreuses[6]. La question devient alors comment s'opère le soulagement induit par l'attente ?

---

1 Benedetti (2008), p38-39

2 Kirsch (1985).

3 Roustang (2000), p193

4 Crow et al. (1999)

5 Mondlock et al. (2001) ; Kalauokalani et al. (2001), Linde et al. (2007)

6 Sohl et al. (2009)

7.3.1 Les attentes du malade

L'explication la plus pertinente pour rendre compte des effets des attentes est celle d'une modification des comportements conscients ou inconscients. Selon Rotter, l'effet « attendu » (« *expectancies* ») a un impact sur la motivation et les comportements des personnes. En désirant aller mieux, les personnes qui prennent un traitement s'engagent elles mêmes dans des comportements favorables à leur santé et ces comportements sont renforcés par les résultats bénéfiques obtenus (« *reinforcement value* »). Il faut ici distinguer ces bénéfices réels de ceux qui pourraient être simplement le fait de justification. En effet, un malade qui investit (de son temps, de sa personne ou de son argent) dans une thérapeutique peut tout à fait, dans un souci de cohérence, témoigner d'une amélioration de son état de santé pour justifier son investissement[1]. Rotter a également développé la notion de « contrôle personnel » et de perception de contrôle (*locus of control*, que l'on traduit rapidement par « lieu de contrôle ») selon que l'on se considère comme contrôlant (« lieu de contrôle interne » : sentiment d'être à la base du contrôle et de son destin) ou contrôlé par notre environnement (« lieu de contrôle externe » : sentiment que la chance ou que des forces extérieures déterminent notre destin)[2] , qui est pour Kirsch une croyance dans les causes des résultats et pour ce qui est de la médecine, une croyance dans les causes de la guérison[3]. Cette théorie de l'apprentissage social suggère donc que le comportement est influencé par des facteurs psychologiques et des facteurs externes (contexte social ou environnemental). Sur le plan des mécanismes psychologiques, on distingue les croyances relatives à la capacité personnelle de produire certaines actions, ce que le psychologue Albert Bandura[4] nomme « *self efficacy* » *(*efficacité personnelle perçue ou auto-efficacité) et les croyances relatives au fait que les actions affectent ou non les résultats (*locus of control*). Ce sont deux facteurs psychologiques distincts dans la mesure où un individu peut croire que ce sont les comportements des hommes qui produisent les résultats (« locus of control » interne) et à la fois croire qu'il n'a pas ces capacités à

---

[1] Cette justification des comportements est à la base d'une théorie explicative de l'effet placebo développée par Totman : la dissonance cognitive. Voir à ce sujet Odgen (2008), p328-332

[2] Rotter (1966)

[3] « *a belief about causes of outcomes* » : Kirsch (1985), p5

[4] Bandura (1977)

agir (sentiment d'auto-efficacité personnelle faible). Dans ce cas, le sentiment de découragement est important et les comportements qui en découlent sont inefficaces voire aggravants. Or Albert Bandura a bien montré que l'efficacité personnelle constitue un bon prédicateur des comportements contrairement au locus of control[1]. Dans une étude sur la douleur, les sujets ont été répartis en trois groupes : groupe formé au contrôle de la douleur, groupe placebo présenté comme antalgique, et groupe sans intervention[2]. On mesurait l'efficacité personnelle à tolérer la douleur, à réduire la douleur et la tolérance à la douleur.

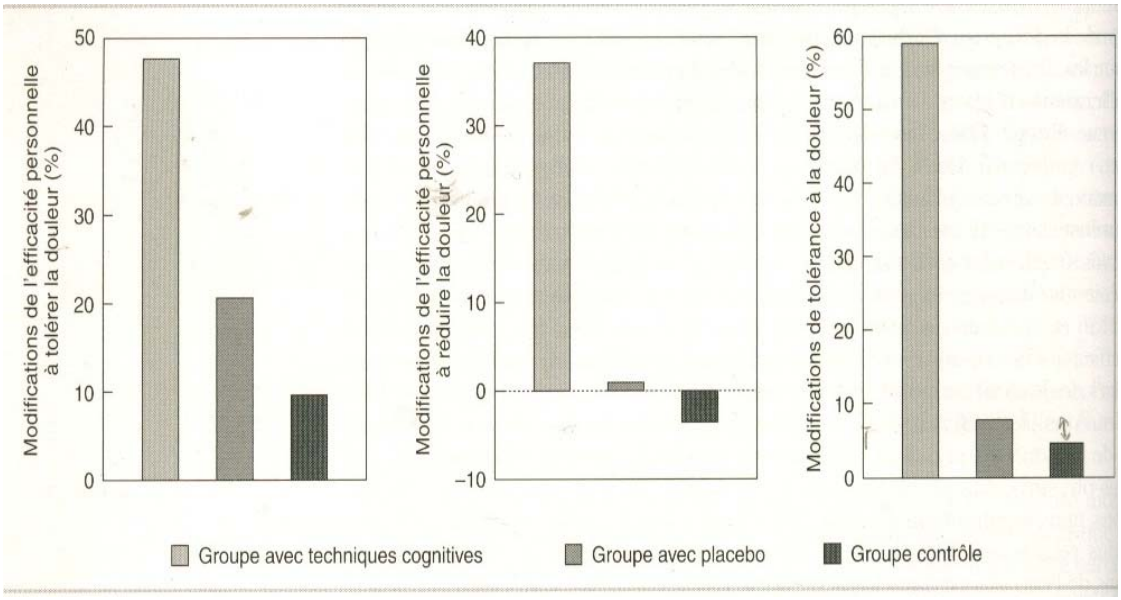


Figure 4

Dans tous les cas, les sujets du groupe formé au contrôle de la douleur ont augmenté leurs croyances d'efficacité à supporter et à réduire la douleur (figure 4). Le placebo a eu un impact différent sur l'efficacité perçue à supporter la douleur et sur l'efficacité perçue à réduire son intensité. Les sujets ont cru qu'ils étaient plus aptes à résister à la douleur avec l'aide d'un médicament « antalgique » mais n'ont pas été renforcés dans leur croyance à réduire par eux mêmes la douleur. Cela s'est d'ailleurs traduit par une faible efficacité du placebo sur la tolérance à la douleur. Ces résultats suggèrent donc que plus les croyances en l'aptitude à résister à la

[1] Voir Bandura (2007), p 37

[2] Bandura et al. (1987)

douleur sont fortes, plus les sujets supportent longtemps la douleur, que ces croyances soient induits par des moyens cognitifs (formation au contrôle de la douleur) ou par un placebo. L'intensité de l'effet du placebo est prédictible à partir de la façon dont les placebos affectent les croyances en l'efficacité à endurer la douleur. Ils suggèrent aussi le fait que la prise du placebo est moins efficace que la formation cognitive, probablement par le fait que les sujets deviennent plus passifs et moins engagés dans leur contrôle de la douleur. Les placebos peuvent donc agir par l'intermédiaire des croyances d'efficacité, augmentant les capacités perçues de contrôle; les personnes se comportant ensuite d'une manière qui produit les effets bénéfiques. Pour étayer ce lien entre le sentiment d'efficacité personnelle et l'amélioration de l'état de santé, un exemple indirect et opposé nous est donné par le lien entre les états dépressifs, caractérisés par un faible sentiment d'efficacité personnelle, et la survenue de nombreuses maladies[1]. On sait en effet que la dépression augmente la susceptibilité aux maladies par le biais d'une réduction de la fonction immunitaire[2].

Ainsi, la prise d'un placebo parce qu'elle suscite un espoir de soulagement ou de guérison entraîne aussi la modification de comportement, qui s'il est adapté peut produire un effet positif sur la santé. La meilleure illustration nous est donnée par le fait que les patients adhérents à leur traitement (observants) vont mieux que ceux qui ne sont pas adhérents (non-observants), que ce traitement soit actif ou qu'il soit un placebo ! Ce phénomène est en particulier démontré sur des critères comme la mortalité[3] ! Cet effet n'est pas lié aux facteurs psychosociaux ou cliniques (comme par exemple que les non-adhérents fument plus...) mais parce que, en prenant le médicament ou le placebo, le patient s'attend à aller mieux et s'engage lui même dans des comportements de santé (comme une modification de l'hygiène de vie) qui amènent à une amélioration des résultats cliniques[4]. L'observance dans ce cas peut être considérée comme une sorte de mesure des attentes du patient.

---

[1] Bandura (2007), p416

[2] Voir par exemple : Irwin M. (2001), « Depression and immunity ». In : Ader R, Felten DL, Cohen N (eds*). Psychoneuroimmunology vol 1*, San Diego, Academic Press, p383-398

[3] Horwitz et al (1990) ; Simpson et al. (2006)

[4] Horwitz et al. (1993)

A l'inverse, il est aussi probable la prise d'un placebo puisse générer des comportements nuisibles à la santé et explique ainsi des aggravations sous placebo (effet nocebo).

De plus, prendre un traitement considéré comme actif suscite également un investissement de la part du patient et explique aussi en partie le changement de comportement qui peut en découler et le résultat attendu. L'exemple le plus évident est celui de l'investissement financier : celui où le placebo antalgique cher est plus efficace qu'un placebo antalgique bon marché[1]. Totman a élaboré sa théorie de la dissonance cognitive des placebos dans ce sens : l'effet placebo ne serait dès lors qu'une justification de la prise d'une décision ou d'un comportement, comme celui d'investir financièrement dans une thérapie coûteuse[2].

7.3.2 Les attentes des soignants

Enfin, les attentes des soignants jouent un rôle important dans l'amélioration de l'état de santé des patients. Gracely *et al.* ont étudié l'influence de la connaissance du traitement par les médecins sur l'analgésie dentaire[3]. Il s'agissait d'un essai clinique randomisé en double-insu chez 60 patients ayant subi une extraction dentaire. Les patients étaient prévenus qu'ils pouvaient recevoir soit un placebo, soit du fentanyl (un analgésique opiacé), soit de la naloxone (un antagoniste opiacé) et que ces médicaments pouvaient soit n'avoir aucun effet, soit diminuer la douleur soit l'augmenter. Ils étaient répartis aléatoirement en deux groupes : un groupe PN où ils ne pouvaient recevoir que le placebo ou la naloxone (aggravant la douleur) et un groupe PNF où ils pouvaient recevoir les trois traitements. Ils ne savaient pas dans quel groupe ils étaient affectés. Les médecins, eux, savaient dans quel groupe était affecté chaque patient mais ne savaient pas la nature du traitement réellement administré. A 60 minutes, les patients traités par placebo dans le groupe PNF (susceptible de recevoir le « vrai » antalgique) ont présenté moins de douleurs que les patients traités par placebo du groupe PN (ne pouvant pas recevoir de traitement

[1] Waber et al. (2008)

[2] Voir Ogden (2008)

[3] Gracely et al. (1985)

antalgique). Les auteurs concluaient que la connaissance du traitement par les médecins et les attentes qui en découlaient influençaient l'analgésie par placebo. Cette influence s'opérait de façon non verbale par des comportements subtils conscients ou non. En effet, les soignants font plus « attention » et prennent davantage soin des patients envers qui ils espèrent eux même un soulagement.

Ce lien entre « attente » et « attention » est encore plus clair dans les sciences de l'éducation. Il s'agit de l'effet connu sous le nom de « Rosenthal ou Pygmalion ». Dans une étude, Rosenthal et Jacobson ont fait passer à des enfants un test de QI au début de l'année scolaire[1]. Des enfants choisis au hasard ont été étiquetés « intellectuels en herbe ». Les expérimentateurs ont donné à chaque enseignant le nom de ces enfants qui, leur a-t-on expliqué, devraient faire preuve de progrès remarquables au cours de l'année à venir d'après leurs scores au test. Mais bien évidemment, la différence entre ces enfants n'existait que dans l'esprit des enseignants. Huit mois plus tard, Rosenthal et Jacobson ont constaté que les notes étaient plus élevées chez les enfants considérés comme « intellectuels en herbe » comparé aux autres enfants. A partir de cette étude, Rosenthal a proposé une explication en quatre points de ce phénomène[2]. Les sujets conditionnés de telle sorte qu'ils s'attendent à avoir une bonne image d'étudiants se comportent à leur égard comme suit :

- Ils créent une ambiance socio-émotionnelle chaleureuse (climat)
- Ils réagissent davantage aux résultats de ces étudiants spéciaux (*feedback*)
- Ils leur enseignent plus de contenus et plus de contenus difficiles
- Ils leur donnent davantage la possibilité de répondre et de poser des questions

Ces points nous rappellent ceux des facteurs communs de l'efficacité des psychothérapies proposés par Frank que nous avons décrits plus haut.

[1] Rosenthal et Jacobson (1966)

[2] Rosenthal (1973), p247-252

7.4 Action sur le stress, l'anxiété et les émotions

La maladie est en soi une source d'anxiété, un événement stressant. La prise d'un placebo, parce que celui-ci est considéré comme potentiellement efficace, permet à la personne malade de retrouver un certain contrôle de la situation. Le sentiment de maitrise étant restauré il s'en suit d'une façon assez logique un apaisement émotionnel, une réduction de cette anxiété et du stress perçu (Benedetti, p 41). Ce mécanisme explique probablement une partie des effets observés après la prise de placebo[1]. Les recherches sur le stress ont bien montré que le stress perçu et l'incapacité de contrôler les stresseurs peuvent être à l'origine de nombreux troubles, autant psychologiques que physiologiques[2]. A contrario, le sentiment de pouvoir contrôler efficacement les évènements stressants évite leurs conséquences néfastes. Par exemple, l'acquisition de compétences à gérer le stress peut améliorer le fonctionnement immunitaire. Ces aptitudes améliorent la vulnérabilité immunologique aux évènements stressants récurrents chez des individus sains[3] et améliorent la fonction immunitaire chez les patients cancéreux avec métastases[4].

De même, on connaît bien les rapports qui existent entre douleur et anxiété[5]. Le fait de diminuer l'anxiété permet de diminuer la douleur. Par ce biais, on comprend pourquoi un placebo pourrait avoir une certaine efficacité sur la douleur. Vase *et al.* ont bien montré que l'administration d'un placebo permet aussi de diminuer l'anxiété chez les patients atteints d'un syndrome de l'intestin irritable[6]. En revanche, ce mécanisme global n'explique pas pourquoi l'efficacité analgésique du placebo peut être localisée. Dans une étude réalisée par Montgomery *et al.*[7] et reproduite par Benedetti *et al.*[8], la crème placebo n'a en effet soulagé la douleur qu'à l'endroit où elle était appliquée.

---

[1] Wager (2005)

[2] Voir par exemple : Thurin et Baumann (2003)

[3] Kiecolt-Glaser et al. (1985); (1986)

[4] Gruber et al. (1988)

[5] Voir par exemple : Ogden (2008), p 293-315

[6] Vase et al. (2003)

[7] Montgomery et al. (1996)

[8] Benedetti et al. (1999)

7.5 Le conditionnement

Un autre modèle explicatif des effets des placebos est celui du conditionnement classique (pavlovien)[1]. L'expérience répétée de traitements efficaces, appelés alors « *stimuli inconditionnels* », est associée avec des environnements (hôpital par exemple), des personnes (les soignants), des objets (comprimé ou injection) ou des comportements (avaler un comprimé) qui n'ont pas d'efficacité spécifique et constituent alors des « *stimuli conditionnels* ». Par leur répétition, ces stimuli inconditionnels, qui habituellement sont neutres, deviennent capables de déclencher un effet biologique et une efficacité symptomatique. Ce phénomène qui a été mis en évidence surtout chez l'animal[2] dans des domaines comme l'immunologie[3], existe aussi chez l'homme, en particulier dans la douleur[4]. En effet, le soulagement expérimenté après la prise d'un traitement antalgique efficace est comme « gardé en mémoire » par l'organisme. La prise d'un antalgique lors d'un nouvel épisode de douleur est dès lors anticipé par l'organisme qui réagit de façon approprié, et dans ce cas précis, dans le sens d'une diminution de la douleur. Ce phénomène a été mis en évidence de façon claire par les études expérimentales de Benedetti et ses collègues, et on peut le distinguer partiellement de celui de l'*expectancy*[5]. Pour ce qui est de la douleur, l'effet du placebo est plus intense si le placebo est administré après l'injection d'antalgique efficace[6] . Ce phénomène est en fait lié aux capacités des organismes pourvu d'un système nerveux capables d'anticiper biologiquement et comportementalement des situations diverses, raison pour laquelle il a bien été établi chez l'animal. Il s'agit d'une capacité d'adaptation de ces organismes vivants. On le retrouve bien évidemment dans de nombreuses situations[7], y compris dans la modification de l'effet des substances pharmacologiques. La prise d'un placebo n'est dès lors qu'une situation particulière.

---

[1] Voir Benedetti (2008), Wickramasekera (1985), Siegel (2002)

[2] Herrstein (1962) ; Voir : Dantzer (1989), Ader (1997), Siegel (2002)

[3] Ader (1997)

[4] Voudouris et al. (1989) ; Montgomery et al. (1997).

[5] Amanzio et al. (1999)

[6] Benedetti (2008)

[7] Le fait que l'insuline soit sécrétée à l'approche d'une prise alimentaire est un exemple parmi tant d'autres...

7.6 Ces mécanismes ne sont pas indépendants

La notion d'*expectancy* est intéressante car elle est un point commun par lequel passent d'autres mécanismes d'actions décrits pour expliquer les effets du placebo, comme le désir ou les motivations, l'espoir, et la « suggestion »[1] car les attentes peuvent être non seulement suscitées par des suggestions verbales mais aussi en l'absence de suggestion proprement dite[2]. Kirsch rapproche aussi la notion d'expectancy de celle de prophétie auto-réalisatrice (*self fulfilling prophecies*)[3] décrite en sciences sociales par Merton (1949)[4] selon laquelle le fait de croire qu'un qu'un événement va se réaliser fait effectivement advenir cet événement par le biais d'une modification des comportements[5]. Elle est aussi une explication de l'efficacité l'efficacité symbolique. Pour Brody ou Moerman, la valeur symbolique de l'acte thérapeutique précèderait les autres mécanismes. L'objet placebo se comporte alors comme un signifiant porteur d'une signification (la guérison). L'efficacité de la thérapeutique est alors dépendante du contexte et de la culture dans laquelle se situe le malade. Un objet placebo signifiant pour une culture donnée peut tout à fait n'avoir aucun sens pour une autre culture. On comprend ainsi la pléthore de placebos « impurs » disponible dans la thérapeutique occidentale dominée par la pharmacologie. En effet, parce qu'ils contiennent des molécules pharmacologiques actives et qu'ils ressemblent ainsi aux médicaments efficaces, ces remèdes sont considérés à tort comme puissants. Dans une culture basée sur d'autres thérapeutiques, les placebos ne ressembleront pas aux placebos « médicamenteux ». Dans cette perspective, l'objet placebo est une sorte de « langage » qui produit ce qu'il entend réaliser. Pour François Roustang, le placebo est également assimilable à

---

[1] Dans le sens que lui a donné Berheim : « *l'acte par lequel une idée est éveillée dans le cerveau et acceptée par lui* »

[2] Bien que Bernheim expliquait par exemple qu'il pouvait obtenir les mêmes résultats par suggestion verbale que ceux observés par des objets thérapeutiques tels que les aimants : Berheim (1886), deuxième partie, p 12. Reste à savoir s'il on peut parler de « suggestion » dans ce dernier cas

[3] Kirsch (1985), p10-12

[4] Dans son ouvrage *« Social theory and social structure* » traduit en français sous le titre « *Elements de théorie et de méthode sociologique* ». Le concept de prophétie autoréalisatrice permet à Merton d'expliquer en partie la crise de 1929 : la croyance en une catastrophe boursière induisant la vente des actions contribua à amplifier la crise….

[5] Voir à ce sujet : Jones (1977) et une réflexion intéressante sur ces prophéties auto-réalisatrices en soins intensifs : Wilkinson D. (2009), « The self-fulfilling prophecy in intensive care ». *Theoretical Medicine*, 30, 401-410. L'auteur montre que les soignants sont nécessairement imprégnés de jugement sur le pronostic des patients et que cela peut influencer leur prise en charge.

un rite qui opère ce qu'il signifie[1]. Mais, précise-t-il, un rite n'est efficace que si l'on veut bien y adhérer, que si on lui donne ce pouvoir : « *en acceptant le placebo comme véritable remède, le patient accepte d'être pris dans le système de croyances, et y adhère !* »[2].

En fait, cette valeur symbolique d'un remède n'est pas considérée comme un mécanisme explicatif à proprement parler dans la mesure où elle n'est qu'un facteur parmi d'autres pouvant être responsable d'une attente de soulagement ou de guérison. De plus, même si Benedetti et ses collègues ont montré que l'expectancy et le conditionnement pouvaient agir par des mécanismes différents[3], il semble que la séparation entre le conditionnement et l'expectancy ne soit pas si facile à établir. En effet, un stimulus inconditionnel induit également une attente de soulagement et les deux mécanismes semblent interagir dans la plupart des cas[4]. D'ailleurs, il est intéressant de noter que Kissel et Barrucand abordent la notion d'expectation non pas dans le chapitre « suggestion » mais bien dans le chapitre « conditionnement ». En citant Tolman[5] et sa théorie de l'expectation [*sign-gestalt-expecations*], ils soulignent l'importance des motivations et des fonctions symboliques :

« *...il y aurait en effet, dans le conditionnement, création de structures de type « Gestalt », de sorte que l'apparition de certains évènements amèneraient le sujet à attendre la survenue d'autres évènements et à les préparer par certraines attitudes, ou même par des réactions organiques actives.* »[6]

Ces « structures », appelées « s*ign-gestalt-expectations* » par Tolman,

« *doivent être conçues comme ayant trois parties: un signe, un signifié, et une voie de comportement allant du signe au signifié. Une sign-Gestalt implique que*

---

[1]Voir aussi la notion d'efficacité performative décrite par Austin. JL (1962), *How to do things with words*, Oxford University Press. (Trad Fr : (1970) *Quand dire, c'est faire*. Paris, Seuil). La théorie des actes de parole est l'une des sources de l'anthropologie de l'énonciation *(anthropology of performance)*. Austin appelle *verbes performatifs* les verbes dont l'énonciation revient à réaliser l'action qu'ils expriment et qui décrivent une certaine action du sujet parlant. *Je dis, je promets, je jure* sont des verbes performatifs parce que, en prononçant cette phrase, on fait l'action de dire, de promettre, de jurer. Les unités de base de signification dans l'usage des langues naturelles sont des actes de discours du type appelé *actes illocutoires* tels que des assertions, questions, promesses, ordres, excuses et offres. La plupart des actes illocutoires sont de la forme F(P) où F est une force illocutoire et P un contenu propositionnel qui se formule comme un énoncé performatif. Dans cette perspective, on peut dire que le placebo se comporte comme un « verbe performatif » qui réalise l'action qu'il signifie.

[2] Roustang (2000)

[3] Voir Amanzio et al. (1999)

[4] Montgomery et al. (1997)

[5] Tolman EC. (1949), « There is more than one kind of learning. » *Psychological Review*, 56, 144-155

[6] Kissel et al. (1964), p62

l'organisme s'attend à ce que « ceci » (c'est à dire le signe), déterminant telle ou telle conduite (c'est à dire la voie du comportement), doit mener à « cela » (c'est à dire le signifié) »[1]

7.7 Ces mécanismes modifient les neuromédiateurs

La prise d'un placebo entraîne des réactions neurobiologiques. La plupart des recherches concernent la placebo analgésie et l'étude des mécanismes opioïdes ou non opiodes. La découverte des endorphines (opioides) en 1973, ces molécules sécrétées par l'organisme pour réduire la douleur, a permis d'expliquer biologiquement la placebo analgésie. En effet, la naloxone, un antagoniste des opiodes, étant capable d'inhiber la placebo analgésie, il en a été conclu que celle-ci était médiée par des mécanismes opioides[2]. La littérature est abondante sur le sujet et on sait aujourd'hui que d'autres molécules endogènes interviennent (comme la cholecystokinine antagonisée par le proglumide). De plus, selon Amanzio et Benedetti, seule l'attente d'analgésie serait médiée par les opioides endogènes. Le conditionnement pourrait être dépendant d'autres mécanismes biologiques impliquant bien d'autres voies neuro-hormonales[3]. Enfin, de nombreux travaux en neurologie fonctionnelle montrent que les placebos sont capables de stimuler des aires cérébrales spécifiques des réponses observées. Par exemple, dans la dépression, les placebos stimulent les mêmes aires cérébrales que les psychothérapies ou les antidépresseurs[4].

Benedetti fait la synthèse des connaissances sur ces médiations neurobiologiques dans cette figure[5] :

[1] Kissel et al. (1964), p62

[2] Le premier travail qui le démontra fût celui de Levine, Gordon et Field en 1978. : Levine et al. (1978)

[3] Amanzio et al. (1999)

[4] Encore une fois sur ce point, nous renvoyons à l'ouvrage de Benedetti (2008), voir aussi Haour (2008)

[5] Benedetti (2008), p253

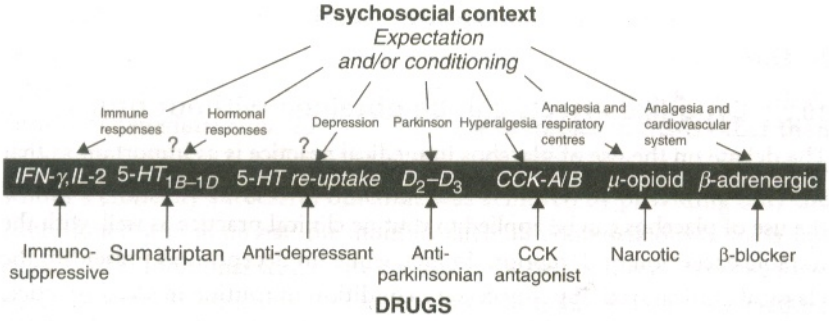


Fig. 10.5 The psychosocial context surrounding the therapy activates (through expectation and/or conditioning mechanisms) a number of biochemical/receptor pathways in different diseases and therapeutic interventions; the involvement of serotonin (5-HT) receptors in hormonal responses and depression is not definitive. These receptors are the same to which different drugs bind, thus indicating that cognitive and affective factors are capable of modulating the action of drugs. This interference between psychosocial context and drug action has profound implications for our understanding of drug action—when a drug is given, the very act of administering it (the psychosocial context) may perturb the system and change the response to the drug. CCK, cholecystokinin;5-HT, 5-hydroxytryptamine; IL, interleukin; IFN, interferon. From Benedetti 2008 with permission from Annual Reviews, Copyright 2008.

7.8 Existe-t-il des placebos répondeurs ?

Puisque le placebo n'a pas d'action en lui même et que son pouvoir est dépendant du contexte biopsychosocial qui entoure son utilisation, il est normal d'envisager la possibilité que seules certaines personnes réagissent au placebo. La notion de « placebo-répondeurs » [*placebo response*], c'est à dire un changement produit par un placebo **chez un individu** (et non un groupe de sujets)[1], a été l'objet de nombreux travaux dans les années 1960-1970, en particulier sur les traits de personnalité (suggestibilité, expressivité émotionnelle, etc...). On trouva de nombreux traits favorisant la réponse placebo. Mais les difficultés méthodologiques, tant sur le plan des mesures des traits de personnalité que sur la mesure de l'effet placebo, rendront difficile la validation de ces résultats. Si bien, que l'on prétendit que toute personne pouvait être « placebo répondeur » à un moment donné et « non-répondeur » dans une autre situation[2]. Certains auteurs, comme Roustang, ou Aulas ont même prétendu que le fait de croire à l'efficacité du placebo présenté comme tel n'était pas une condition indispensable à l'efficacité du placebo, c'est à dire que le mensonge n'était pas nécessaire à l'efficacité du placebo. Pour cela ils font référence

[1] Hoffman et al. (2005), p250

[2] Fisher et Greenberg (1997)

à une seule étude, celle de Park et Covi[1], de qualité méthodologique discutable et dont la généralisation des résultats nous semble critiquable. Cependant depuis quelques années, ce thème sujet est de nouveau l'objet d'études plus rigoureuses sur le plan méthodologique. Geers *et al.* démontrent clairement grâce à des plans expérimentaux à plusieurs groupes randomisés que certains traits de personnalité (comme le degré d'optimisme/pessimisme) et certaines situations expérimentales interagissent avec la réponse placebo[2]. De même, Colloca *et al.* montrent que la réponse placebo dépend en partie des expériences thérapeutiques pasées selon qu'elles sont positives ou négatives[3]. Enfin, la susceptibilité au placebo pourrait avoir des bases neurobiologiques. Les sujets répondeurs présenteraient une plus importante activation des zones et circuits cérébraux impliqués dans le « système de récompense dopaminergique »[4].

8 L'effet placebo ou l'effet du « contexte biopsychosocial »

Devant des sensations désagréables telles que la faim, le froid ou la douleur, dans les premiers instants de sa vie, l'enfant a fait l'expérience que seul un tiers (en l'occurrence ses parents) pouvait le soulager, l'apaiser, donner un sens à ces sensations et dès lors susciter en lui des attentes de soulagement. Seul ce tiers peut lui donner l'espoir d'un soulagement. C'est de cette association initiale, renforcée par l'utilisation occasionnelle de thérapeutiques culturellement déterminées, qu'est probablement apparue la nécessité de recourir à un soignant et à une thérapeutique donnée pour lutter contre le mal et garder espoir. Pour résumer, la thérapeutique se comporte comme un « signal » de guérison. Elle est ainsi inévitablement porteuse de sens et d'espoir. Elle induit un sentiment de contrôle, d'auto-efficacité, des modifications de comportements, des changements d'état émotionnel ainsi que des modifications biologiques conditionnées ou non. Le placebo, s'il est présenté comme une thérapeutique, est alors le support de ces effets. Il est bien inerte d'un point de

[1] Park et la. (1964). En effet, il s'agissait de tester l'effet du placebo présenté comme tel à 14 patients atteints de schizophrénie. Il n'y avait bien évidemment pas de groupe non traité.

[2] Geers et al. (2005) ; (2007)

[3] Colloca et al. (2006)

[4] Scott et al. (2007)

vue pharmacodynamique, mais il ne l'est pas quand il s'inscrit dans l'acte thérapeutique qui concerne avant tout l'existence d'un homme malade.

L'existence de l'effet placebo semble ainsi valider le modèle biopsychosocial appliquée à la thérapeutique[1]. Ce modèle, conceptualisé par le psychiatre George Engel[2] et à l'origine de la discipline appelée « Psychologie de la Santé » (*Health Psychology*)[3] créée en 1979 par l'American Psychological Association, conçoit la maladie et la santé comme le résultat d'interactions entre les facteurs biologiques et psychosociologiques. Les recherches sur l'effet placebo les plus récentes aboutissent à ce modèle explicatif[4] :

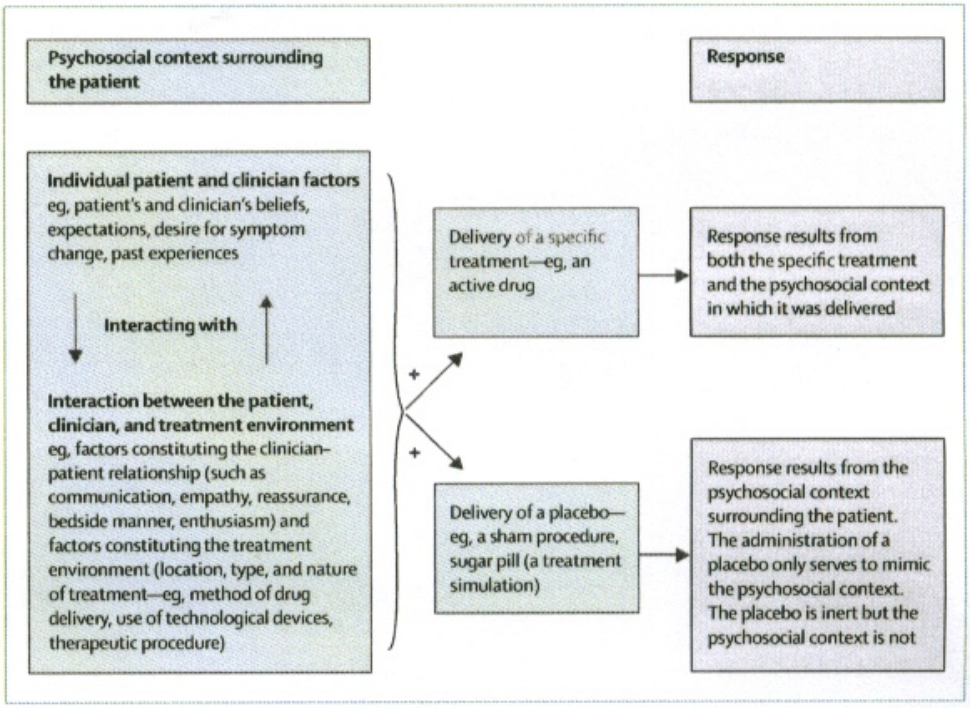


Figure 1: **Contribution of the psychosocial context surrounding the patient (or placebo component of a given treatment) to the overall response**

[1] White et al. (1985), p 443

[2] Engel GL (1962) ; (1977)

[3] Fischer (2002)

[4] Finniss et al. (2010), p687

9 Sortir de la prison du terme « effet placebo »

Les controverses sur les définitions et la mesure de l'effet placebo ainsi que les nombreuses explications possibles montrent clairement les confusions qui règnent autour de ce phénomène. Il est difficile de définir l'effet placebo de façon satisfaisante, incluant tantôt le placebo, l'excluant d'autres fois ; mélangeant tantôt l'effet de « vrais » facteurs thérapeutiques, et des « faux » dispositifs de soins. Elle montre également que ce qu'on appelle l'effet placebo n'est pas forcément lié à la prescription de placebo et que ce terme sert simplement à nommer (et non expliquer) l'effet observé après la prise d'un placebo. Il en découle une confusion entre les notions d'effet placebo en général et celle d'effet « **du** » placebo en particulier. C'est la raison pour laquelle certains auteurs préfèrent parler actuellement d' « événements situationnels »[1] ou d'« effets contextuels »[2] , voire même de « meaning response »[3] supprimant finalement toute référence au terme « placebo ». Mais cela montre surtout qu'il n'est peut être pas intéressant d'employer le terme « effet placebo », qui renvoie simplement à l'utilisation du placebo dans les ECRs pour comprendre les effets « psychophysiologiques » ou « symboliques » liés à l'acte thérapeutique ou à la thérapeutique en elle même. En fait, le « phénomène placebo » semble s'expliquer par de très nombreux facteurs ou de nombreux concepts qui ne constituent un ensemble cohérent que par opposition à l'effet pharmacologique ou à l'effet « spécifique » de la thérapeutique déterminée par l'ECR contre placebo. Comme le soulignent des auteurs comme Philippe Pignarre[4], Jean Benoist[5] , ou même Anne Harrington[6], cette référence au placebo dans les essais cliniques ne nous empêche-t-elle pas de comprendre en profondeur ce phénomène ? Ne serait-il pas temps de sortir de la « prison » dans laquelle nous enferme le terme « placebo »[7] ? Le placebo est-il un concept vraiment nécessaire[8] ? nécessaire[8] ? En effet, Finniss *et al.* Dans un dernier article sur le sujet aboutissent à

[1] Allaz et al. (1992)

[2] Di Blasi et al. (2003) ; Voir aussi Miller et al. (2008)

[3] Moerman (2002c).

[4] Pignarre (2001)

[5] Benoist (2008)

[6] Harrington (2002)

[7] Howick (2009)

[8] Thalabard JC (2008)

à la conclusion qu'il n'existe par « un » effet placebo mais que ces « effets placebos » sont nombreux et empruntent des voies d'action très différentes. En d'autres termes, et pour l'écrire le plus simplement possible, le contexte psychosocial dans lequel s'inscrit un patient quand il reçoit un traitement peut être en lui même un facteur thérapeutique[1].

Le professeur Ernst écrit que la recherche sur l'effet placebo a été largement négligée pendant les trente dernières années[2] et Pignarre précise dans le même sens que « *si nous savons très peu de choses certaines sur l'effet placebo, c'est que nous lui avons consacré trop peu d'études, ce qui ne fait que traduire les limites de nos intérêts et de notre curiosité.* »[3]. Ce manque d'étude objective selon Di Blasi *et al* est lié au fait que la recherche clinique est focalisée sur l'évaluation des traitements pharmacologiques, dépendante de l'industrie pharmaceutique, et disqualifie les autres facteurs impliqués dans la guérison[4]. Pignarre écrit à ce propos :

« *le nombre d'études réalisées dans ce sens et les budgets qui leur sont consacrés n'ont évidemment rien de comparable avec les budgets dépensés par l'industrie pharmaceutique pour réaliser des essais de ses candidats médicaments contre placebo.* »[5]

Il semble bien que l'effet placebo « embarrasse » la thérapeutique pharmacologique : « *Les médicaments modernes s'inventent en assumant le risque d'être démentis par l'effet concurrent du placebo* » mais une fois l'épreuve contre placebo réussie, l'effet placebo est refoulé, discrédité :

« *La masse des études contre placebo ne nous donne pas une théorie expliquant l'effet placebo, car toutes ces études sont construites sur la négation de cet effet. Il n'est là qu'en négatif, comme référence niée au moment même où il apparaît.*»[6].

Comme nous l'avons vu dans la première partie, l'effet placebo est en fait considéré comme un facteur de confusion, un bruit de fond nuisible pour la détection de l'effet pharmacologique selon Anne Harrington[7]. Cela explique la

[1] Finniss et al. (2010)

[2] Ernst et al. (1996b)

[3] Pignarre (1995), p49

[4] Di Blasi (2001)

[5] Pignarre (2003)

[6] Pignarre (1995), p53

[7] Harrington (2002), p43

formule simpliste « c'est l'effet placebo » qui est employée pour disqualifier les thérapeutiques jugées efficaces par les patients et certains médecins mais jugées « irrationnelles » car n'ayant pas fait preuve de leur efficacité par l'ECR[1]. Dès lors, elles sont rejetées hors de la « médecine scientifique » dans le cadre des thérapeutiques magiques exercées par des « charlatans ». En constatant que seuls les médecins parlent d'effet placebo pour expliquer d'éventuelles guérisons ou d'amélioration, Pignarre en vient même à écrire que l'effet placebo n'existe pas en dehors du laboratoire qu'est l'ECR en double-insu[2]. C'est dans cet esprit qu'il critique ceux qui écrivent que l'effet placebo est un effet physiologique qui commence à être « fort bien connu » et utilisent cette formule qui sonne comme argument d'autorité scientifique alors que comme nous l'avons vu, l'effet placebo est très difficile à étudier, à définir et est loin d'être élucidé :

« *l'effet placebo est une notion impatiente qui se révèle à l'usage plutôt un obstacle à la compréhension tant de la médecine moderne que des autres formes de médecine, comme par exemple les médecines traditionnelles...* » [3].

En effet, ce n'est pas parce qu'on le nomme qu'on le connaît « bien ». Jean Benoist applique quant à lui la même réserve à la notion « d'efficacité symbolique ». Cette notion selon lui n'est pas loin de :

« *certains aspects de la pensée sur « l'effet-placebo », et même pas si loin non plus de la « vertu dormitive de l'opium ». Toutes explications qui ne semblent expliquer que parce qu'elles donnent un nom apparemment précis à ce qui demeure flou.* »[4].

Ainsi, avec Anne Harrington, nous partageons l'idée qu'il faut reconnaître la valeur positive et thérapeutique de l'effet placebo[5]. Il est plus pertinent pour la thérapeutique de le considérer comme un allié que comme une source de bruit. Pour cela, il faut distinguer l'effet placebo des facteurs explicatifs de cet effet, qui sont effectivement souvent « communs » à plusieurs thérapeutiques, dans la mesure où ils sont liés à l'acte thérapeutique en lui même et aux personnes soignantes qui les

---

[1] « La formule « *c'est l'effet placebo » est passé dans le langage courant pour qualifier les médecines non savantes dont nous ne sommes pas capables d'expliquer certains résultats surprenants…* » : Pignarre (1995), p10

[2] Pignarre (2001), p136

[3] Pignarre (2001), p136

[4] Benoist (2008), p204. De même, François Roustang quant à lui, précise que « *si l'effet placebo est un mystère, c'est d'abord et avant tout l'étroitesse de vue de la science pharmacologique qui en est responsable.* » : Roustang (2000), p188

[5] Harrington (2002), p44-45

délivrent. Le concept d'effet placebo est peut être très opératoire quand il est considéré comme un facteur de confusion dans l'ECR qui cherche à évaluer l'effet spécifique d'une thérapeutique mais il perd de son utilité lorsque l'on se place dans une optique soignante où il est probablement plus intéressant de connaître les facteurs thérapeutiques potentiellement efficaces.

Par exemple, que penser de l'efficacité (apaisement psychologique mais aussi amélioration symptomatique et biologique) de la tenue d'un journal où l'on y écrit ses difficultés émotionnelles[1]? Va-t-on parler dans ce cas de « facteurs placebo » ou tout simplement de « facteurs psychologiques ». L'approche intégrative et éclectique de la psychothérapie[2,] comme l'approche centrée sur le patient[3] (« *patient centered medicine* ») essaient justement d'identifier ces facteurs « psychologiques » afin de les optimiser en pratique[4]. Il n'est dès lors pas question « d'effet placebo » dans ces approches ! Ainsi, pour comprendre et expliquer les phénomènes qui se cachent derrière l'effet placebo, il nous semble plus pertinent finalement d'éviter le terme « placebo »[5].

10 Conclusion

Avec l'effet placebo, c'est toute la médecine psychosomatique qui est interrogée. Quelle est son importance en termes de santé, de survenue de maladie et de guérison ? De notre point de vue, même en médecine générale, le modèle biomédical qui conçoit la maladie avant tout comme un dysfonctionnement biologique ou l'esprit et le corps sont bien séparés, reste dominant ; en témoignent les études médicales orientés sur la maladie d'un côté, et les spécialisations professionnelles face au déclin de la médecine générale de l'autre. Le champ sanitaire est ainsi partagé entre une médecine physique et une médecine psychique, si bien que l'on peut affirmer qu'il existe de nos jours au moins deux médecines pour un malade[6.] Cette séparation, que certains auteurs font remonter au XVIIIème siècle

[1] Smyth et al. (1999), Siegel (1999)

[2] Chambon O, Marie-Cardine M (2003)

[3] Stewart et al. (2003)

[4] Moreau (2008)

[5] Mais pour notre travail, à partir de maintenant, nous utiliserons malgré tout ce terme pour ce qu'il représente et ce qu'il signifie. Nous le mettrons simplement entre guillemets : « effet placebo »

[6] Voir Morasz (1999), p10

siècle avec la création de lieux différents pour soigner la souffrance de l'esprit (asile) et la souffrance du corps (Hôtels-Dieu), va permettre la création de disciplines opposées (médecine somatique et psychiatrie) reposant sur des modèles différents. Même si de nombreux médecins, psychologues ou anthropologues insistent sur la prise en charge globale des patients, tenant compte de leur vécu, de leur histoire, de leurs représentations, force est de constater qu'en pratique, la séparation psyché-soma persiste dans la prise en charge thérapeutique : un malade sera soigné par un spécialiste d'organe pour sa maladie et on lui conseillera encore de consulter un psychologue pour sa souffrance morale ou son mal être. La médecine « somatique », centrée sur la maladie, n'est pas encore parfaitement convaincue de la nécessité de prendre en charge globalement la personne malade. Au contraire, l'idée dominante est celle qu'une spécialisation dans chaque domaine permet une meilleure efficacité globale. Pour que la médecine « somatique » accepte et pratique une médecine de la personne en optimisant les facteurs thérapeutiques « communs » (ceux qui expliquent l'effet placebo), il faut pouvoir lui démontrer la pertinence d'un modèle différent en matière d'efficacité thérapeutique.

A cause d'une part, des nombreux problèmes conceptuels concernant sa définition et à cause de nombreux problèmes méthodologiques qui entachent sa mesure, il n'est pas facile de connaître précisément l'influence réelle de la prescription de placebo en thérapeutique. La littérature sur l'effet placebo peut nous donner à croire que le placebo est puissant. Lorsque l'on analyse les études expérimentales sur le sujet, et en particulier depuis les travaux de Hrobjartsson et de Gotzsche, on peut avoir le sentiment contraire. Comment convaincre la médecine et sa thérapeutique centrée sur la maladie que la prise en compte la personne dans sa globalité et des « facteurs thérapeutiques communs » est non seulement souhaitable d'un point de vue humaniste (pour le soin) mais aussi, de façon pragmatique, indispensable à l'efficacité thérapeutique (pour la guérison) ? C'est ce que nous allons essayer d'aborder dans cette quatrième et dernière partie sur l'efficacité thérapeutique.

Chapitre 4

L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE « GLOBALE »

> « N'avons-nous pas oublié que nous sommes en situation thérapeutique et que ce qui importe, tant à l'arrivée qu'au départ, pour le patient, c'est la « guérison ». Il s'agirait donc bien de mesurer des critères finaux de « guérison », plutôt que des critères intermédiaires d'efficacité. »
>
> Pascal Maire (1998), p18

1 La notion d'efficacité thérapeutique

L'ECR en double-insu contre placebo est une expérimentation conçue pour tester l'hypothèse nulle selon laquelle il n'y a pas de différence entre le traitement évalué et le placebo, et ce, pour un critère de jugement donné. L'ECR ne peut donc répondre qu'à la question : ce traitement a-t-il un effet équivalent à celui du placebo pour ce critère de jugement ? Devant un résultat positif au sein d'un ECR en double-insu évaluant une thérapeutique contre un placebo (c'est-à-dire statistiquement significatif), la seule conclusion possible est qu'on ne peut pas dire que cette thérapeutique n'a pas d'effet[1]. Cela ne signifie par pour autant que la thérapeutique est efficace. L'efficacité est en fait une notion plus complexe que l'effet mesuré au sein de l'ECR. Comme nous l'avons vu, cet effet mesuré par la différence entre le groupe traité et le groupe recevant un placebo, et qui est considéré comme l'effet spécifique du traitement, est en fait contextuel ; c'est-à-dire qu'il dépend de l'expérimentation, de ces critères de sélection des patients, de sa durée, etc…Dans tous les cas, la notion d'efficacité ne peut se réduire à cet effet mesuré[2]. Le problème de la signification clinique de l'effet démontré et mesuré dans les ECRs

[1]C'est-à-dire que l'on peut rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence entre les deux groupes) avec la probabilité du test de signification statistique « p » de se tromper. Voir : Healy (2009), p296

[2] Voir Ashcroft (2002)

est un bon exemple[1]. Cela est l'objet de controverses importantes dans la littérature médicale. En effet, avec une forte puissance statistique (et donc un grand nombre de sujets), un ECR peut mettre en évidence des petites différences significatives sur le plan statistique entre le groupe traité et le groupe recevant le placebo. Mais est-ce que cette différence est cliniquement pertinente ? Par exemple, quelle est la signification clinique d'une diminution d'un risque cardiovasculaire absolu de 0.06 %[2] ? Dans le domaine de la douleur évaluée sur des échelles visuelles analogiques côtés de 0 à 10, que signifie la diminution moyenne et statistiquement significative de 0.5 point sur cette échelle ? De même, que signifie la diminution moyenne de 2 points sur 62 dans l'échelle de dépression de Hamilton obtenue avec les antidépresseurs dans les ECRs[3] ?

Un résultat positif dans l'ECR en double-insu est un bien un fait, mais son interprétation relève toujours d'un jugement de valeur. L'ECR ne permet pas une démarcation entre les effets cliniquement pertinents des autres. Cette signification clinique dépend de nombreux paramètres comme la gravité de la maladie, sa fréquence, l'existence d'alternatives thérapeutiques, etc…. Elle est donc toujours relative et l'objet d'une valorisation. Ainsi, la notion d'efficacité isolée n'a pas de sens, elle suppose plusieurs compléments qu'il est utile de rappeler.

1.1 L'efficacité, sur quels critères ?

Tout d'abord, l'efficacité concerne toujours un critère précis et un objectif thérapeutique donné. On distingue généralement les critères cliniques et pertinents pour les malades comme la douleur, ou la morbi-mortalité, des critères biologiques ou physiques intermédiaires (*surrogate endpoint*), comme le niveau de pression artérielle. Une thérapeutique peut tout à fait avoir démontré un effet au sein d'un ECR sur un critère intermédiaire sans être efficace sur des critères cliniquement pertinent qui sont pourtant associés. Selon les principes de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence-Based Medicine*), il est prudent de ne pas extrapoler trop rapidement les résultats observés sur un critère intermédiaire à des critères

[1] Simon S. (2006), « Mountain or Molehill ? The clinical importance of the results », p55-76

[2] Etude JUPITER : Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. (2008), « Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. » *N Engl J Med* ,359, 2195-2207

[3] Voir : Kirsch (2009)

cliniquement pertinents[1]. Un bel exemple est celui des anciens antidiabétiques oraux (tolbutamide et phenformine) qui diminuaient bien la glycémie mais qui augmentaient le risque de mortalité cardiovasculaire[2]. Ces résultats ont d'ailleurs été à l'origine de l'une des plus grandes controverses au sujet des essais cliniques randomisés[3].

1.2 L'efficacité, dans quelle condition ?

Ensuite, la notion d'efficacité est toujours relative à certains malades ou à certaines situations (comme le pronostic). En effet, un traitement bénéfique chez certaines personnes peut être tout à fait inefficace chez d'autres, voire dangereux chez d'autres (enfants, sujets âgés, etc..). On peut citer comme exemple l'effet des antidépresseurs dans la dépression. Leur effet bénéfique dépend de la sévérité initiale de la dépression[4]. Chez les malades atteints d'épisode dépressif peu sévère, leur effet n'est pas démontré. Le fait que l'effet d'un traitement dépend de l'état initial du patient (risque de base) est à l'origine de ce que Jean Pierre Boissel appelle le « modèle d'effet » des traitements, c'est-à-dire que leur effet est souvent d'autant plus important que le risque de base est élevé[5].

1.3 L'efficacité, par quels mécanismes ?

Il n'est pas suffisant de démontrer l'effet d'un traitement, il faut aussi savoir pourquoi ce traitement a cet effet. L'ECR n'est en fait qu'un test expérimental qui valide ou réfute une hypothèse. Il ne permet en aucun cas d'expliquer pourquoi la thérapeutique évaluée à cet effet bénéfique ou ne l'a pas. En effet, expliquer revient toujours à élucider les mécanismes d'action de la thérapeutique et donc faire appel aux sciences biologiques et physiologiques.

---

[1] On trouvera des exemples d'extrapolation dangereuses dans : Rothwell (2005), p88 et Lacchetti C et al. (2008)

[2] UGDP : a study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes : II. Mortality results. Diabetes 1970 ; (S2) : 785-830

[3] Voir Marks (1999), « Anatomie d'une controverse : l'étude University Group Diabetes Program », p278-319

[4] Kirsch I, et al. (2008). Voir à ce sujet Gansel et al. (2008)

[5] Boissel (2000a)

1.4 L'efficacité, par rapport à quoi ?

Enfin, il faut noter que l'effet des traitements dans l'ECR est toujours mesuré de façon relative en comparaison avec la mesure du critère de jugement sous placebo. Il est intéressant de constater que la recherche clinique, dans sa méthodologie, a pour but de « soustraire » l'effet placebo afin de le neutraliser et mettre en évidence l'effet pharmacologique « spécifique » alors que la pratique médicale essaie au contraire d'amplifier cet effet placebo afin d'amplifier, au final, l'effet thérapeutique global. Avec cette simple « soustraction » de l'effet placebo pour révéler l'effet pharmacologique, on assiste à une sorte de « refoulement » de l'effet placebo comme si celui-ci dérangeait et venait perturber la « science » pharmacologique, parce que difficile à contrôler, rappelant le « côté obscur », le versant irrationnel, ancestral et magique de la médecine. Pourtant, qu'est-ce qui est le plus important pour le malade, l'effet spécifique de la thérapeutique, **sans** l'effet placebo ou son efficacité « globale », c'est à dire **avec** l'effet placebo ?

2 L' « efficacy paradox » : quels critères de guérison faut-il choisir?

Dans les situations sensibles aux « facteurs placebos » nous voudrions interroger la réduction de l'efficacité d'une thérapeutique à son effet mesuré dans l'ECR en double-insu par la différence entre le groupe « traité » et le groupe placebo. Si on ne peut pas séparer les causes impliquées dans la guérison parce qu'elles interagissent et rétroagissent entre elles, est-ce qu'il ne serait pas plus judicieux de considérer comme critère l'efficacité de la thérapeutique globale, c'est à dire **avec** les autres facteurs impliqués dans la guérison, dont l'effet placebo, plutôt que **sans** [1]?

Pour la médecine « scientifique », l'important est de savoir si la thérapeutique est plus efficace qu'un placebo. Mais si un médicament est supérieur au placebo et qu'on ne peut pas attribuer en toute rigueur cette supériorité à sa part pharmacologique « pure », « spécifique », pourquoi le comparer alors à un placebo ? Définir l'efficacité thérapeutique comme supériorité au placebo est-il judicieux ?

[1] Voir Paterson et al. (2005)

Prenons l'exemple de Ernst[1] :

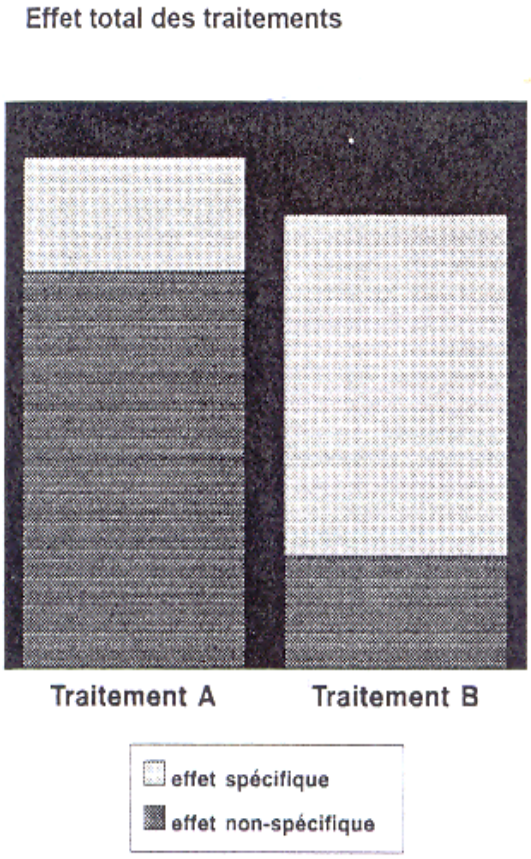


Fig. 1. – Rapports entre effets spécifiques et non-spécifiques Prenons un traitement (complémentaire) A avec un large effet non-spécifique (par exemple, un effet placebo puissant) mais un faible effet spécifique : l'effet total peut être plus considérable que celui d'une thérapie conventionnelle B, qui a un puissant effet spécifique mais un faible effet non-spécifique. Dans des essais contrôlés (contre placebo), A n'était « pas supérieur à son placebo », tandis que B était « supérieur à son placebo ». Néanmoins, A est plus efficace que B !

[1] Ernst (1997)

Harald Walach quant à lui nomme ce problème par le terme « *efficacy paradox* »[1] :

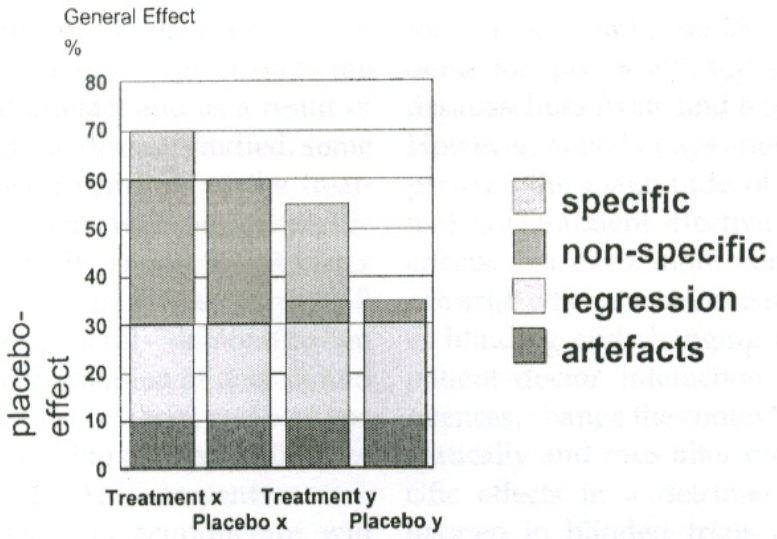


FIG. 1. Thought experiment illustrating the efficacy paradox. See explanation in text.

Dans cet exemple fictif, il montre comment le terme d'efficacité peut avoir deux significations distinctes selon que l'on s'intéresse à l'effet spécifique ou à l'effet global. Soient deux thérapeutiques (x et y) testées au sein d'ECR dans une même situation (par exemple la douleur chronique). Le traitement y a un effet spécifique de 20 % alors que le traitement x a un effet spécifique de 10 %. Cependant, le traitement x a une plus grande efficacité globale (70% vs 55 %) tout simplement parce qu'il a une efficacité « non-spécifique » plus importante (dans l'exemple, x a un effet « non-spécifique » de 30 %, alors que y a un effet « non-spécifique » de 5 %). Pire, le placebo x semble plus avoir un effet global supérieur au traitement y (60% versus 55 %).

Que faut-il choisir en pratique ? Une thérapeutique qui montre sa supériorité au placebo mais qui améliore peu l'état clinique des patients ou bien une thérapeutique qui est équivalente au placebo et améliore très nettement l'état clinique des patients ? En effet, deux thérapeutiques peuvent avoir des effets différents sur le pronostic d'une maladie, tout en étant équivalentes au placebo dans l'ECR. En médecine « soignante », seul compte le résultat final. Dans cette optique

[1] Walach (2001)

et dans le cas de patients présentant des douleurs chroniques, les soignants utiliseront toutes les thérapeutiques possibles même si elles sont considérées comme des placebos (Mésothérapie, Electrothérapie, Ultra-sons, etc…) : l'important est de soulager. Dans une médecine étroitement[1] « scientifique », les praticiens n'utiliseront en théorie que les thérapeutiques plus efficaces que leurs placebos dans les ECRs.

Kaptchuk *et al.* appellent ce problème celui du « méga-effet placebo »[2]. En référence à Alvan Feinstein, ils attribuent le terme « *fastidious* » au modèle qui considère l'efficacité d'une thérapeutique comme la somme des effets spécifiques et non-spécifiques (et donc parfaitement séparables) obtenue dans les ECRs[3]. Ils nomment :

- VSE : (« *verum specificity efficacy* ») l'efficacité spécifique du verum
- NSE : (« *nonspecific efficacy* ») les effets non-spécifiques
- TOE : (« *total outcome effect* ») l'effet total du traitement

Dans cette conception, l'efficacité thérapeutique « globale » est donc représentée par l'addition des deux effets : TOE = VSE + NSE

Kaptchuk *et al.* envisagent alors deux cas de figure :

Celui habituel où la thérapeutique « ***t*** » est plus efficace que le placebo « ***p*** » :

(1) VSEt + NSE t > NSE p

Celui de l' « efficacy paradox » ou de «méga-effet placebo »:

(2) NSE p > VSE + NSE t

[1] Car une médecine vraiment scientifique doit tenir compte de tous les faits scientifiques, et donc ceux concernant l'effet placebo.

[2] Kaptchuk *et al* (1996), p43. Voir aussi Caspi et al. (2002), p446

[3] Feinstein A. (1985), *Clinical Epidemiology : the architecture of clinical research*, WB Saunders Co. 1985

Cette efficacité « paradoxale » s'illustre bien dans les essais cliniques randomisés évaluant l'acupuncture. Dans la plupart des cas, la vraie acupuncture, conforme à la théorie chinoise, n'est pas plus efficace que la « fausse » acupuncture[1]. Lorsqu'il existe une efficacité de la « vraie » acupuncture en comparaison avec la « fausse », les études ne sont pas totalement protégées des biais[2]. Elles ne sont pas en double-insu car la « fausse » acupuncture consiste dans des piqures sur des points non conformes à la théorie chinoise. Si les malades ne savent pas s'il s'agit d'une « vraie » ou d'une « fausse » acupuncture, en revanche, les médecins savent bien dans quel groupe ils se situent. Les effets positifs de la « vraie » acupuncture dans ces essais cliniques ne sont pas confirmés lorsque l'on utilise des aiguilles qui ne pénètrent pas la peau (« *telescopic needles* »)[3]. Dans ce cas, le double-insu est réalisable et les essais cliniques ne montrent pas de bénéfice de la « vraie » acupuncture. Cependant, ce n'est pas la « vraie » acupuncture qui nous intéresse ici mais bien la « fausse ». Dans tous ces essais cliniques incluant un groupe « non-traité » en liste d'attente, la « fausse » acupuncture est plus efficace[4] ! A titre d'exemple : l'acupuncture est largement utilisée pour soulager les patients qui présentent des douleurs chroniques. Un essai clinique randomisé publié en 2007 a évalué la vraie acupuncture contre une fausse acupuncture (faux points) et contre des soins usuels chez des patients souffrant de lombalgies chroniques depuis plus de 8 ans[5]. A 6 mois, près d'un patient sur deux était soulagé par la vraie comme la fausse acupuncture. Alors que seul un quart environ des patients traités par les soins usuels (antalgiques et rééducation) était amélioré. Ainsi, avec cette expérimentation, nous touchons le cœur de notre réflexion. Sur le plan scientifique, la théorie expliquant l'efficacité de l'acupuncture semble réfutée. Les « faux » points soulagent autant

[1] Madsen MV, *et al*. (2009), «Acupuncture treatment for pain : systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture group.» *BMJ*, 338, a3115

[2]Voir Diener HC, *et al*. (2006), «Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine : a multicentre randomised controlled clinical trial.» *Lancet Neurology*, 5, 310-316 et Linde K, et al. (2009), «Acupuncture for migraine prophylaxis.» *Cochrane Library*, Issue 4.

[3]Voir à ce sujet: Singh S, Ernst E. (2008), «The Truth about acupuncture.» In : *Trick or Treatment. The undeniable facts about alternative medicine.* WW Norton and Cie, New York p81. Les auteurs demandent d'ailleurs que soit reconsidérés les essais cliniques randomisés qui n'utilisent pas ces « aiguilles factices » ainsi que les méta-analyses Cochrane qui donnent l'impression que la « vraie » acupuncture peut être plus efficace que la « fausse »....

[4] Moffet H. (2009), « Sham acupuncture may be as efficacious as true acupuncture : a systematic review of clinical trials.» *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 15 (3), 213-216

[5]Haanke et al. (2007)

que les vrais. Sur le plan médical, les scientistes diront que l'acupuncture n'est pas efficace. Les soignants se demanderont comment reproduire cette efficacité, même s'il s'agit d'un effet placebo « optimisé », puisque par rapport aux soins usuels (comportant l'utilisation de « vrais » antalgiques dont l'efficacité spécifique est établie), vraie et fausse acupuncture ont permis un soulagement chez plus de patients[1].

Mais un problème se pose alors : celui du mensonge. Comment obtenir ce résultat favorable sans tromper les malades sur la nature du traitement qu'ils reçoivent ? En effet, dans les études sur l'effet placebo, le « mensonge » est souvent utilisé pour optimiser les attentes des sujets. D'autre part, la confiance dans le médecin est un élément primordial de la relation thérapeutique. D'ailleurs, le patient doit en théorie disposer des informations relatives au soin qu'il reçoit pour pouvoir donner son consentement de façon libre et éclairée.

Une première réponse communément admise consiste alors à essayer d'augmenter ce qu'on appelle l'effet placebo par tout les moyens (et donc principalement par une relation soignant-soigné de qualité) excepté la prescription de placebo[2]. Le problème est que le placebo et son administration a une efficacité symbolique propre comme l'a montré l'expérience de Kaptchuk *et al.*[3] Dans le cas de l'acupuncture, comment optimiser l'effet placebo sans réaliser au minimum une « fausse » acupuncture ? L'efficacité d'une thérapeutique a besoin d'un support théorique et technique, voire d'un rituel, pour se révéler. L'imagination a toujours besoin d'un contexte, de croyances ou de représentations. Probablement que les patients auraient été moins soulagés sans l'acupuncture, fusse-t-elle dans les règles de l'art ou pas.

Une autre réponse est celle de Finniss *et al.* Elle consiste dans le fait de dire la vérité tout simplement, c'est à dire que l'effet observé s'explique par « l'effet placebo » :

---

[1] On remarquera que ces essais cliniques sur l'acupuncture rappellent fortement l'évaluation du magnétisme animal de Mesmer 200 ans avant. De la même manière, le magnétisme n'était pas efficace, c'était « l'imagination » , mais la question reste la même : comment susciter l'imagination ?

[2] Voir par exemple Guy Coichard (2008) : « *Effet placebo, oui ! Placebo, non !* », p77

[3] Kaptchuk *et al.* (2008)

« *Je vous recommande d'essayer l'acupuncture. Plusieurs grandes études ont montré que l'acupuncture traditionnelle n'est pas meilleure qu'une acupuncture, mais ces deux procédures peuvent améliorés les patients qui ont des lombalgies chroniques en comparaison à ceux qui n'essaient pas ou qui ne prennent que le traitement médical conventionnel. Même si le type d'aiguilles ne semble pas faire de différence, il est possible que l'acupuncture agisse par des mécanismes psychologiques qui stimulent l'autoguérison, et connus sous le terme « effet placebo »* »[1].

Cela signifie alors de modifier sa perception de « l'effet placebo » qui n'est plus à considérer alors comme un phénomène négatif, une tromperie ou un effet qui ne concerne que les personnes sensible à la suggestion. Finalement, Finniss *et al.* en arrivent à la conclusion que l'on pourrait tout à fait prescrire un placebo en connaissance de cause si l'on explique au patient les mécanismes d'action du placebo (par exemple, via la sécrétions d'endorphines). Mais ils avouent que les conséquences de ce discours sur l'effet placebo restent largement inconnues. Les deux études ayant évalué l'effet d'un placebo présenté comme tel ne permettent pas de conclure à cause de leurs défauts méthodologiques (pas de groupe non traité)[2].
Enfin, il faut signaler qu'en pratique, les médecins ne prescrivent que très rarement des placebos « purs » présentés comme tels. Soit ils prescrivent des médicaments qui ont bien une action biologique mais qui n'ont pas démontré leur efficacité dans le trouble considéré faute d'ECR probant (que l'on nomme en général placebo « impur »), soit ils prescrivent des thérapeutiques qui n'ont pas d'action biologique ni d'efficacité prouvée mais simplement parce qu'elles ont la réputation d'être efficace.

Finalement, avec l'existence de ce qu'on appelle « l'effet placebo » faute de mieux, on se retrouve dans une situation paradoxale où l'effet observé n'est pas lié causalement aux propriétés du placebo (puisque par définition, il n'en a pas) mais où l'effet ne peut être obtenu **sans** ce placebo.

Ces exemples nous amènent donc à réfléchir sur la notion même d'efficacité thérapeutique. Est-elle une amélioration de l'état de santé par rapport à soi même ou par rapport à d'autres personnes ? Par rapport à un placebo (p (G/T) > p (G/placebo)) ou par rapport à l'absence de cette thérapeutique (p (G/T) > p (G/-T)) ? Quel est finalement le plus important, les résultats ou la méthode d'évaluation de ces

[1] Finniss et al. (2010), p 692. Notre traduction

[2] Park *et al.* (1964), Aulas *et al.* (2003)

résultats ? Avec Kaptchuk *et al.*[1], nous pensons qu'il faut revenir à une définition pragmatique et « bayesienne » de l'efficacité thérapeutique, celle de Howard Brody et des philosophes de la causalité, à savoir qu'une thérapeutique est efficace si elle augmente la probabilité de guérison ou de soulagement d'un individu par rapport à son absence, et donc indépendamment de l'explication de cette efficacité (spécifique ou non). Cette définition « bayesienne » nous amène probablement à concevoir l'efficacité d'une thérapeutique plutôt en terme d'utilité et donc d'un point de vue plutôt pragmatique. Face à la maladie et à la souffrance, pourquoi discréditer à priori une thérapeutique qui n'a pas d'effet spécifique démontrée mais qui soulage par ce qu'on appelle « l'effet placebo » ? Au nom de ce que la thérapeutique serait une science et que seul compterait l'effet spécifique, pourquoi se priver d'une thérapeutique optimisant l'« effet placebo » ?

Le problème reste alors à bien définir ce qui peut être utile en pratique. Car si nous acceptons des traitements qui sont équivalents à leurs placebos au sein des ECRs, le risque est d'accepter toutes les substances ou tous les dispositifs qui se prétendent efficaces. Nous ne pensons pas qu'un tel relativisme soit bénéfique pour les malades. Deux conditions selon nous sont indispensables pour qu'une thérapeutique équivalente à son placebo dans l'ECR puisse être utilisée en pratique soignante. La première est que cette thérapeutique doit avoir prouvée sa supériorité à un autre traitement ou au minimum à l'absence de traitement (liste d'attente). En effet, si cela semble être le cas pour l'acupuncture dans quelques symptômes ou maladies, cela reste moins évident pour de nombreuses autres thérapeutiques qui n'ont jamais été évaluées de cette manière. Le fait d'être équivalente à un placebo dans un ECR ne signifie pas que la prétendue thérapeutique ait un quelconque effet. Les résultats de la méta-analyse de Hrobjatrsson et de Gotzsche sont là pour nous le rappeler et permettent de tempérer l'importance de l'efficacité des placebos[2]. La deuxième condition nécessaire est que la thérapeutique équivalente au placebo doit aussi démontrer qu'elle ne comporte pas de risque iatrogène. En effet, l'optimisation de « l'effet placebo » ne peut être légitime que si la thérapeutique n'est pas dangereuse pour les malades. Il s'agit de connaître son rapport bénéfice/risque. Théoriquement, si son risque tend vers zéro, le rapport bénéfice/risque tend vers

[1] Kaptchuk (1996), p 62

[2] Hrobjatsson et al. (2001)

l'infini, ce qui permet de l'utiliser en pratique même si son efficacité « spécifique » est minime voire nulle, car ce qui importe selon nous au final pour les patients, c'est bien l'efficacité « globale ».

3 L'efficacité thérapeutique « globale »

Le problème de l'« *efficacy paradox* » souligne donc bien les deux conceptions de l'efficacité qui s'opposent actuellement en médecine et en thérapeutique et que nous avons illustrées dans l'introduction de notre travail (p 1) : d'un côté l'efficacité « spécifique » de la thérapeutique, c'est-à-dire sans les autres facteurs impliqués dans la guérison, et de l'autre, l'efficacité « globale ». Il permet de comprendre pourquoi de nombreuses thérapeutiques sont utilisées alors même que leur efficacité « spécifique » n'est pas démontrée. Selon nous, dans une perspective soignante et donc dans les troubles symptomatiques, c'est-à-dire ressenti par le patient (comme la douleur), l'efficacité spécifique doit être subordonnée à l'efficacité thérapeutique « globale ». En définissant une thérapeutique par son efficacité spécifique (et donc par sa supériorité au placebo dans l'ECR), la médecine se prive de nombreuses thérapeutiques efficaces (par rapport à l'absence de traitement). Nous pensons que face à la maladie, à la douleur ou à la souffrance, il est dommageable d'écarter des traitements pour la seule et simple raison qu'ils n'agissent que par ce qu'on appelle « l'effet placebo ».

Dans ces situations en particulier (douleur, souffrance, maladie « vécue »), nous adoptons ainsi le point de vue de Canguilhem sur la thérapeutique. Dans *Le Normal et Le Pathologique*, celui-ci a développée une critique de la conception de la thérapeutique comme simple application de la science, conception qui découle de la thèse selon laquelle les phénomènes pathologiques sont identiques aux phénomènes normaux aux variations quantitatives près. En effet, les liens historiques qui existent entre science et médecine contredisent la subordination de la thérapeutique à la science du physiologique : la médecine et la thérapeutique préexistent à la science parce que ce sont d'abord elles qui sont appelée par la conscience de la maladie :

« *Nous pensons qu'il n'y a rien dans la science qui n'est d'abord apparu dans la conscience, et qu'en particulier, dans le cas qui nous occupe, c'est le point de vue du malade qui est au fond le vrai. (…) C'est donc bien toujours en droit, sinon actuellement en fait, parce qu'il ya des hommes qui se sentent malades qu'il ya une*

médecine, et non parce qu'il y a des médecins que les hommes apprennent d'eux leurs maladies. » [1].

La thérapeutique apparaît donc non seulement comme le moment où la science vient confronter ses résultats avec la réalité vivante, mais aussi et surtout comme le moment où la science prend naissance et trouve là sa raison d'être[2].

Ensuite, la notion de thérapeutique est obligatoirement liée à celle de maladie. Si le pathologique se définit par rapport à la physiologie aux variations quantitatives près, la thérapeutique vise alors à ramener les fonctions biologiques à la normale. Elle n'est pas qu'une application de la science. En revanche, si le pathologique se définit aussi comme une expérience négative, la thérapeutique jouit alors d'une valorisation positive particulière de la part du malade car elle est l'objet qui lutte contre sa maladie et qui lui redonne l'espoir de guérison. En ce sens, l'efficacité thérapeutique comporte nécessairement une part de subjectivité liée au jugement de valeur qui lui est attribuée. Nous la distinguons ainsi de l'effet mesuré au sein de l'ECR qui a une certaine objectivité (il s'agit d'une probabilité). Cet effet statistiquement significatif ne dit rien sur sa signification clinique. Celle-ci un toujours l'objet d'un jugement de valeur. Un même effet, une même diminution de risque, n'ont pas le même sens selon la gravité et la fréquence de la maladie ou l'existence de traitements alternatifs[3].

Pour Canguilhem, si la maladie est conçue comme un fait, et non comme une valeur, la thérapeutique est sans devenir. Elle est sans histoire tant qu'elle est conçue indépendamment du point de vue du sujet valorisant ou dévalorisant ces états de vie, indépendamment du point de vue du malade[4]. Il n'y a de thérapeutique que pour un individu qui a une histoire, c'est-à-dire pour un sujet.

C'est donc en prenant en compte le sujet, son histoire, avec ses représentations et croyances et son contexte que l'on pourra optimiser les facteurs « non

---

[1] Ibid, p53-54

[2] Lefève (2000), p107

[3] En effet, une diminution du risque absolu d'infarctus du myocarde de 0.001 (un pour mille) peut avoir ou non une importance clinique selon la valeur que l'on accorde ou non à l'infarctus du myocarde et selon sa prévalence. D'ailleurs cette mesure n'a pas non plus le même sens chez un sujet de 40 ans comme chez un sujet de 80 ans. Dans les deux cas on peut dire que le traitement a bien un effet, mais son efficacité n'a pas la même valeur selon les cas….

[4] Lefève (2000), p109

spécifiques » des thérapeutiques. Un exemple particulièrement intéressant nous est donné par la prise en compte des préférences du patient au sujet de son traitement. Il a été démontré dans la prise en charge des troubles musculo-squelettiques que celles-ci peuvent avoir une influence sur l'effet des traitements, qu'il soit global ou « spécifique »[1]. Le fait de tenir compte des préférences du patient au sujet de son traitement améliore les comportements de santé ainsi que l'observance et évite aussi ce qu'on appelle « l'effet nocebo » (effets indésirables non liés aux propriétés des traitements).

Ainsi, nous pensons que cette efficacité thérapeutique « globale » s'inscrit mieux dans un modèle biopsychosocial de la maladie et de la thérapeutique[2].

4 Le modèle biopsychosocial appliqué à la thérapeutique

Une histoire vraie, pour finir…

Un homme de 45 ans, marié, deux enfants et cadre dans une entreprise est décédé d'un infarctus du myocarde. Il n'avait pas d'antécédents familiaux cardiovasculaires. Il prenait bien son traitement anti-cholestérolémiant, ainsi que son traitement anti-hypertenseurs que son médecin lui prescrivait depuis cinq ans. Deux ans auparavant sa mort il avait été écarté de son poste car il n'avait pas les objectifs recommandés. Selon sa femme, depuis ce temps, il n'était plus « le même ». Il avait perdu son enthousiasme habituel, ses capacités « d'aller de l'avant », son « élan vital ». Il se disait stressé et présentait des insomnies responsables d'une fatigue importante la journée. Sa cholestérolémie comme sa pression artérielle étaient devenues « normales » grâce aux traitements, et pourtant il est mort.

Cette histoire vient interroger le modèle biomédical de la médecine. Ce patient prenait bien ses traitements pour contrôler ses facteurs de risque cardiovasculaires. Ceux-ci étaient même revenus à la « normale ». Les médecins centrés sur la maladie (ici sur les facteurs de risques cardiovasculaires classiques) ont bien fait leur travail, et cependant cet homme est mort d'un infarctus du

[1] Preference Collaborative Review Group. (2008)

[2] White et al. (1985), p431-448

myocarde. Il est vrai que l'on ne peut pas prédire avec certitude l'efficacité des traitements, celle ci est comme nous l'avons déjà dit, de nature probabiliste. En fait, les traitements prescrits ne font que diminuer une probabilité de maladie et de mortalité (ce qui n'est pas si mal, il faut le souligner). Le problème dans cette histoire, c'est que personne ne s'est préoccupé de la vie de cet homme qui présentait manifestement une dépression et un stress professionnel important. Or, selon l'étude INTERHEART réalisée dans 52 pays, ces facteurs « psychosociaux » sont des facteurs de risque cardiovasculaires tout aussi important que les autres[1]. Le risque relatif (odds ratio) de 4 facteurs psychosociaux (dépression, stress perçu, faible sentiment d'auto-efficacité (*locus of control*), et évènements de vie stressants) avoisine 2,67 est du même ordre que celui du diabète par exemple (odds ratio = 2,37). Bien évidemment, nous n'avons pas la prétention d'affirmer que si ce malade avait été soigné aussi sur ces aspects psychologiques, il ne serait pas mort. Nous voulons simplement montrer à travers cette histoire qu'une médecine centrée sur des aspects biologiques de la personne n'optimise pas son pouvoir thérapeutique global.

Notre philosophie de la médecine et donc de la thérapeutique repose donc explicitement sur un modèle biopsychosocial de la maladie et de la santé[2] :

« *...en s'appuyant sur ce modèle, la démarche médicale, au niveau du diagnostic, par exemple, peut être envisagée comme une phase où sont pris en compte et évalués les différents facteurs, ainsi que leur impact sur l'état de santé d'un individu (...). Ensuite, si l'on considère le traitement sous cet angle, cela signifie qu'on se préoccupera davantage de la prise en charge thérapeutique d'un patient dans sa globalité et l'adaptation du traitement à son cas, plutôt qu'une simple explication de protocoles thérapeutiques. Enfin, dans cette même perspective, la relation patient-soignant serait basée, elle aussi, sur cette approche du patient dans sa globalité et constituerait, de ce fait, un élément spécifique d'efficacité thérapeutique. (...), la mise en œuvre de ce modèle requiert au préalable de la part des praticiens, une reconnaissance de l'importance et du rôle des facteurs psychiques et sociaux, ceci afin d'en tenir compte dans l'établissement d'un traitement approprié.* »[3]

---

[1] Yusuf S, et al. (2004), « Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet,* 364, 937-952. Pour une revue exhaustive, voir aussi : Rozanski A, et al. (1999), « Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. » *Circulation,* 99, 2192-2217 et en français : Bounhoure JP, Bui E, Schmitt L. (2010), *Stress, dépression et pathologie cardiovasculaire*. Issy Les Moulineaux, Elsevier Masson

[2] Engel (1962) ; (1977)

[3] Fisher (2002), p9

Ce modèle, comme son nom l'indique, intègre dans une même approche les différentes dimensions de l'homme malade dans son milieu. Il tient compte non seulement de la biologie et de son dysfonctionnement (génétique, métabolique, etc…) mais aussi des facteurs psychologiques (*locus of control*, personnalité, etc..) et sociaux (soutien social, activité professionnelle, etc…). Surtout, sur le plan thérapeutique, il met en avant les facteurs qui conditionnent l'état de santé. Il s'agit de promouvoir et de stimuler les capacités d'autoguérison de la personne (*self-healing*), les facteurs « salutogènes » décrits par le sociologue Aaron Antonovsky [1923-1994][1] (gestion du stress, *coping*, faire face, résilience, etc…). En résumé, l'efficacité « globale » passe à la fois par la lutte contre la maladie mais aussi par la mise en œuvre des facteurs favorisant la conservation de la santé. Nous retrouvons ici l'idée développée par Canguilhem dans son article « *Une pédagogie de la guérison est-elle possible ?* »[2], c'est-à-dire l'idée selon laquelle la thérapeutique a finalement pour but de réapprendre à vivre, même avec une maladie qui ne guérit pas, et ce en optimisant les facteurs psychosociaux « non-spécifiques ».

De plus, ce modèle biopsychosocial intègre bien les trois sens de la maladie[3] connus en anglais sous le nom de *illness*, (sens subjectif et existentiel, maladie vécue, « se sentir malade »), *disease* (sens médical et objectif, maladie biologique, « avoir une maladie ») et *sickness* (sens subjectif et social, conséquences sociales de la maladie, « être un malade »), avec l'idée sous-jacente que soigner l'aspect « illness » et « sickness » de la maladie est non seulement indispensable, car c'est le but premier de la médecine (soigner, prendre soin), mais efficace sur le devenir du « disease ». La communauté médicale reste à convaincre de la pertinence de ce modèle. Un médecin neurologue comme Fréderic Dubas[4] plaide par exemple pour ce modèle en citant la médecine générale comme un modèle pour la médecine en général. Mais le modèle biomédical restera dominant tant que la séparation entre le corps, l'esprit et le milieu imprègnera implicitement notre vision de l'Homme.

---

[1] Antonovsky (1979), (1990) ; Cornillot (2009)

[2] Canguilhem (1978)

[3] Voir : Hofmann B. (2001), « On the Triad Disease, Illness, and Sickness», *Journal of Medicine and Philosophy*, 6, 651-673

[4] Dubas (2005)

Nous espérons que notre travail, en montrant que cette séparation n'a même pas lieu d'être en thérapeutique, niveau qui concerne avant tout l'Homme malade (et non ses structures organiques ou biochimiques), réhabilite dans la médecine occidentale l'Homme dans sa globalité, c'est-à-dire avec la prise en compte de son histoire, de son milieu et de sa culture, et cela sans nécessairement faire appel aux médecines « alternatives »[1].

[1] La médecine occidentale s'étant démarquée des « autres médecines » par le fait qu'elle produirait des médicaments efficaces indépendamment de celui qui les délivre…Voir à ce sujet Pignarre (2005)

CONCLUSION

> « Nous devons conserver les deux extrémités de la chaîne descriptive : d'un côté, le remède et sa dynamie ; de l'autre, les nombreux facteurs qui le relativisent. La dissolution des « absolus thérapeutiques » et du réalisme pharmacométrique ne doit pas nous conduire vers les philosophies obscures de la guérison ou de la totale contingence. La discussion de la soustraction expérimentale (…) doit nous aider à mieux retrouver le remède, objet difficile de notre réflexion. Mais si la critique doit purifier cette notion, cachée sous la magie ou le plus fâcheux réalisme, il ne faut pas la fondre dans la flamme du négativisme »
>
> François Dagognet (1964), p47

1 Il n'est pas possible de parvenir à l'objectivité curative dans les troubles sensibles « à l'effet placebo »

Après avoir montré les problèmes que pose l'effet placebo à la méthodologie de l'ECR et donc à l'évaluation objective de l'effet des thérapeutiques, nous arrivons à la même conclusion que celle de François Dagognet ou Philippe Pignarre. **Dans les situations sensibles à « l'effet placebo »**, il n'est effectivement pas possible de parvenir à l'objectivité curative, non seulement au niveau individuel, mais aussi au niveau de l'ECR : « *la séparation entre effet pharmacologique et effet placebo est (...) une faculté de la pensée, mais ne peut jamais être un exercice pratique*... »[1]. L'effet mesuré au sein de l'ECR contre placebo et en double-insu est une construction expérimentale dépendant non seulement des facteurs d'interactions connus (âge, sexe, gravité de la maladie ou risque de base, pharmacogénétique, etc..) mais aussi de ce qu'on nomme « l'effet placebo ». Le problème vient du fait que l'« effet placebo » de l'expérimentation n'est pas identique à celui de la pratique soignante. Dès lors, il apporte une certaine indétermination irréductible dans la mesure de l'effet d'une thérapeutique, qu'il soit « spécifique » ou « global ». Il est quelque part logique que l'objectivité curative soit difficile dans les situations où la subjectivité est importante comme dans les troubles éprouvés, ressentis, ou

[1] Pignarre (1997), p 68

symptomatiques. Dans le cadre des ECRs, la modification de l'effet pharmacologique par « l'effet placebo » (interaction ou amplification) vient questionner le fait que l'on peut isoler l'effet pharmacologique « spécifique ». La différence observée entre les deux groupes est la résultante de l'interaction entre les deux effets, sans que l'on puisse déterminer précisément la part de chaque effet : l'effet de l'un est dépendant de l'effet de l'autre. Dans ces situations sensibles à l'effet placebo, le modèle additif de l'effet thérapeutique qui consiste à penser l'effet global d'une thérapeutique comme la somme de l'effet spécifique et des autres effets est donc clairement à interroger. Ce qui est remis en cause n'est pas l'existence d'un effet « spécifique » mais bien la possibilité d'isoler un effet « en soi », débarrassé de l'effet placebo[1], et de le déterminer précisément.

Il nous semble qu'on ne peut effectivement pas enfermer le remède dans une équation simple et déterminée car :

« *dès qu'un remède est dispensé, il perd obligatoirement sa belle neutralité, sa claire objectivité. (…) L'être du médicament n'existe qu'en raison de ses effets ou de ses vertus. (…) Il n'existe donc pas de réel curatif débarrassé de sa magie ou de ses nuances individuelles »*[2]. *(…) Même l'expérimentation qu'inspire une philosophie assez simple ne peut pas cacher les oscillations qui condamnent un substantialisme trop réaliste ou trop absolu .C'est pourquoi, il nous semblera difficile de pouvoir ou vouloir affirmer : telle drogue, à telle dose, sera suivie rigoureusement et exactement de tels effets* »[3]

C'est bien ce constat qui, pour Dagognet, vient à jamais « sauver » le remède d'un « matérialisme élémentaire », d'un « substantialisme » figé, et des « croyances ontologiques » : pour lui, le médicament n'est pas un objet au sens strict[4], il n'est pas une « substance » dans le sens où celle-ci se définit en principe par son homogénéité et sa solidité :

« *…que la substance échoue à travers cette ruse- ruse visée par l'objectivisme têtu du pharmacodynamicien comme recommandée par celui qui veut une médication clairement définie – ne nous désole pas, au contraire : nous n'avons pas caché nos préférences méthodologiques pour un remède malléable, cerné d' « à-peu-près », et qui inclut en lui les effets de la relation « médecin-malade », ainsi que la nébuleuse inextricable des croyances, des attentes, bref un ensemble hétérogène, sinon indémêlable. Nous nous félicitons de ce qu'un objet – l'un des plus éminents et souverains- puisse ne pas être un objet : l'humain vient toujours se loger au creux*

[1] Cacot (1987)

[2] Dagognet (1964), p42

[3] Dagognet (1964), p43.

[4] Dagognet (1996), p 80

de ce qu'on tient pour uniquement matériel (...). C'est une raison de plus pour que la technique du placebo conduise à un échec : il tend à détacher de la substance ce qui lui est attaché (consubstantiellement). »[1]

Ainsi, nous pouvons dire avec Philippe Pignarre qu'« *Il est en effet impossible de connaître l'action purifiée de molécules sur des êtres humains* »[2]. Il devient alors fallacieux de diviser l'effet d'une thérapeutique en deux parts distinctes (effet pharmacologique/effet placebo), qui correspond toujours à notre conception cartésienne et dualiste des phénomènes[3]. L'interaction statistique entre l'effet pharmacologique et l'effet placebo observée dans certaines expérimentations ne peut que se comprendre que si ces deux effets ont un mécanisme d'action commun, et donc s'ils interagissent également sur le plan biologique. En effet, comment un facteur de l'effet placebo pourrait-il amplifier ou inhiber l'effet pharmacologique autrement que parce qu'il a lui même une action biochimique ? L'interaction entre les deux effets prouve leur action commune au niveau biologique. Elle réconcilie et unit le « psycho-somatique », alors que l'addition les divisait. On sait, depuis les travaux de Levine et Gordon en 1978[4] et depuis l'avènement de la neuro-imagerie fonctionnelle, que l'effet placebo modifie certaines sécrétions biochimiques de l'organisme, et certaines aires cérébrales. Ce point de convergence entre l'effet pharmacologique et l'effet placebo rend dès lors la division « spécificité / non spécificité » non justifiée[5]. Par exemple, De La Fuente-Fernandez *et al*[6] montrent que le placebo d'apomorphine entraîne une sécrétion endogène de dopamine au niveau du cerveau (dans le striatum), mesurée par tomographie à émission de positons (PET-Scan), et que celle-ci est responsable de l'amélioration motrice des patients parkinsoniens de l'étude. La libération de dopamine endogène étant plus

---

[1] Dagognet (1996), p78-79

[2] Pignarre (1996), p131-138

[3]Comme le pensent Lindahll et al. (1982) : « *Il nous semble qu'il n'est pas valide ni pertinent de diviser les effets thérapeutiques en deux parties somatiques et psychiques, ce qui correspond au concept d'âme et de corps ». « This reasoning also leads to the conclusion that is misleading to attempt to divide therapeutic effects into two parts (somatic and psychic effects) which would then correspond to the concepts of body and soul.* ». Notre traduction.

[4]Ces chercheurs montrèrent que l'effet analgésique du placebo était inhibé par l'injection de naloxone, un antagoniste des opiacés (morphiniques), ce qui indiquait que l'effet placebo analgésique était médié par les endorphines (molécules sécrétées par l'organisme pour atténuer la sensation de douleur)

[5] Benedetti (2002) ; Caspi et al. (2002)

[6] De La Fuente-Fernandez et al. (2001) ; (2002)

importante chez les sujets qui perçoivent le bénéfice du placebo, suggérant une relation entre la libération de dopamine endogène et l'amplitude de la réponse placebo. La réponse placebo se traduit donc par une sécrétion de dopamine endogène et repose sur un mécanisme biochimique comparable à celui du médicament. Mais surtout, l'étude a mis en évidence une interaction biologique entre l'effet biologique du placebo et l'effet de l'apomorphine sur la concentration de dopamine endogène au niveau des récepteurs dopaminergiques du striatum. En effet, elle montre clairement que l'effet placebo ne s'additionne pas simplement avec l'effet de l'apomorphine.

En conclusion, dans la question de l'objectivité curative, nous distinguons donc les situations sensibles à « l'effet placebo » des autres car la procédure d'objectivation (l'expérimentation) induit un effet placebo spécifique qui peut modifier la mesure et l'intensité de l'effet du traitement évalué. Il s'agit d'un élément de variabilité supplémentaire à prendre particulièrement en compte dans ces situations. En définitive, s'il on tient compte de « l'effet placebo », l'effet global d'une thérapeutique peut se formaliser ainsi[1] :

Effet global = Effet « spécifique » (P1) + Effet placebo (P2) + Interaction [P1 x P2]

Dans les troubles peu modifiés par l'effet placebo, on peut considérer que l'interaction [P1 x P2] est nulle. Dans ce cas précis, l'effet « global » de la thérapeutique est voisin de son effet « spécifique » et la conception additive de l'efficacité thérapeutique semble valide. Il faut souligner ici que les études ayant cherché une rupture du double-insu et des interactions entre l'effet pharmacologique et l'effet placebo sont rares et concernent avant tout les médicaments antalgiques et psychotropes. De plus, même dans ces situations thérapeutiques, il existe des études

[1]Nous sommes bien conscients qu'il faudrait évidemment rajouter d'autres interactions (avec en particulier le risque de base ou les caractéristiques pharmacogénétiques des sujets…) mais pour notre sujet, cette simplification suffira…

qui n'ont pas montré de telles interactions[1]. Dans ces conditions, il est difficile d'extrapoler les résultats de ces études à toute la pharmacologie clinique et à toutes les maladies.

Il reste donc à savoir d'une part quels troubles et quelles maladies sont sensibles à « l'effet placebo » et d'autre part quelles composantes en particulier sont les plus pertinentes, les plus importantes à prendre en considération. La question reste ouverte à cause des nombreux problèmes qui entachent la mesure de l'effet des facteurs thérapeutiques impliqués dans l'effet placebo (voir chapitre 3, p136). Depuis une dizaine d'années, des travaux relatant des recherches de plus en plus rigoureuses sur l'effet placebo apparaissent. L'ouvrage de Fabrizio Benedetti en fait la synthèse[2]. Avec certaines précautions méthodologiques, on peut mentionner la preuve de l'existence d'un « effet placebo » dans de nombreuses pathologies ou de nombreux symptômes. Certes, l'effet placebo est plus facile à identifier dans les troubles symptomatiques raison pour laquelle certains auteurs pensent qu'il n'existe que dans les troubles « ressentis », c'est à dire sur la composante subjective de la maladie (*illness*)[3]. Mais la preuve de son existence (en comparaison avec « l'absence de traitement ») a été rapportée aussi dans des maladies plus « organiques » comme la maladie de Parkinson[4], sur des critères biologiques comme la CRP (protéine de l'inflammation)[5], ou encore sur les fonctions immunitaires[6]. De même, il faudrait aussi connaître quel facteur thérapeutique « commun » peut avoir une influence sur l'effet thérapeutique. En dehors des facteurs psychologiques comme les facteurs relationnels, la modification des attentes ou sur le conditionnement, on sait que certains facteurs plus symboliques (comme le nom du médicament ou son prix) peuvent modifier l'effet pharmacologique du médicament.

---

[1] Voir par exemple : Landauer AA, Pocock DA. (1984), « Stress reduction by oxprenolol and placebo controlled investigation of the pharmacological and non-specific effects.», *British Medical Journal*, 289, 592 et De Craen AJM, et al. (2001), « Impact of experimentally-induced expectancy on the analgesic efficacy of tramadol in chronic pain patients : a 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind trial.» *Journal of Pain Symptom Management*, 21, 210-217.

[2] Benedetti (2008)

[3] Voir par exemple : Spiro (1986) ou Miller et al. (2009)

[4] De La Fuente-Fernandez (2001)

[5] Hashish I, et al. (1988), « Reduction of postoperative pain and swelling by ultrasound treatment : a placebo effect», *Pain*, 33, 303-311

[6] Ader et al. (2001)

Enfin, plus globalement, les travaux issus de l'approche centrée sur le patient[1], de la psychologie de la santé[2] ou sur le stress[3] tendent à montrer qu'agir sur les facteurs psychosociaux peut avoir une influence positive sur la maladie dans ses trois aspects (*disease*, *illness*, *sickness*). Un exemple d'effet sur un trouble que l'on peut qualifier de « *disease* » nous est donné avec la cicatrisation cutanée ralentie par le stress psychologique[4]. L'optimisation des facteurs « non spécifiques », donc de l'effet placebo » P2, et en conséquence de l'interaction P1 × P2 semble donc possible dans de nombreuses pathologies, même organiques.

2 L'ECR en double-insu contre placebo est nécessaire mais pas suffisant

Même s'il est difficile d'isoler et de déterminer l'effet spécifique des thérapeutiques car celui-ci est toujours contextuel, cela ne doit pas nous conduire vers un relativisme global servant à éviter toute évaluation scientifique de l'effet thérapeutique des remèdes, comme le pense Dagognet lui même[5]. Que la thérapeutique soit un « objet valorisé » et symbolique, et que son effet soit variable en fonction de « l'effet placebo », ne signifie pas pour autant qu'il est impossible de la définir avec une certaine objectivité ni de prédire son effet. Nous pensons qu'il est plus pertinent de définir une thérapeutique par sa capacité à augmenter la probabilité de guérison ou de soulagement (et donc par sa mesure en quelque sorte « objective ») que par la seul témoignage des patients ou l'avis des experts.

Il nous paraît donc important de rappeler ici que l'ECR bien conduit, respectant les critères de qualité méthodologique (et en particulier le double-insu) est le meilleur outil permettant de réfuter l'hypothèse nulle d'absence d'effet pharmacologique spécifique. Si nos critiques contribuent à un **rationalisme**

---

[1] Voir par exemple : Moreau (2008) ; ou Ismail K, et al. (2004). « Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. », *BMJ*, 363, 1589-1597

[2] Fisher (2002) et aussi Bruchon-Schweitzer M. (2005). *Psychologie de la santé : modèles, concepts et méthodes*. Paris, Dunod

[3] Thurin et al. (2003)

[4] Voir par exemple : Walburn J, et al. (2009), « Psychological stress and wound healing in humans: A systematic review and meta-analysi ». *Journal of Psychosomatic Research*, 67, 253-271

[5] Dagognet (1964), p47 et p60

raisonnable[1] en révélant certaines difficultés et certaines limites dans la conception additive de l'efficacité thérapeutique inhérente à la méthodologie de l'ECR, et ce, dans certaines situations sensibles à « l'effet placebo », elles ne remettent pas en cause l'approche rationnelle de l'évaluation des traitements. Elles viennent simplement souligner le fait que ce qu'on nomme « l'effet placebo » peut poser des problèmes méthodologiques dans l'évaluation de certaines thérapeutiques et qu'il est nécessaire d'approfondir nos connaissances en la matière. Il faut connaître scientifiquement les facteurs de variabilité de l'effet d'une thérapeutique, que ces facteurs soient biologiques, psychologiques ou symboliques. La compréhension de l'efficacité thérapeutique ne peut se faire sans celle de « l'effet placebo ». Comme nous l'avons vu, l'ECR, même imparfait, est le moyen le plus perfectionné et le plus sûr actuellement pour **approcher** l'objectivité curative et le pouvoir « spécifique » des médicaments et des thérapeutiques. Même si ce pouvoir reste une « approximation », une probabilité, il s'agit toujours d'une connaissance utile. S'approcher de ce pouvoir potentiel sera toujours plus positif et plus constructif que n'en rien dire du tout : « *l'usage du placebo, dans la détermination du dynamisme pharmacologique, fournit une approximation utile et ingénieuse* »[2], cette opération constitue une « *opération positive* »[3]. En ce sens, on peut dire qu'il est possible de parvenir à une certaine objectivité curative, si l'on considère que l'effet des traitements est de nature probabiliste et que sa variabilité est structurelle. Pour cela il nous semble qu'il faut différencier l'effet mesuré dans l'ECR de l'efficacité thérapeutique, celle-ci étant toujours l'objet d'un jugement de valeur.

Avec l'ECR, on peut dire que la Raison progresse face à la complexité des phénomènes thérapeutiques et des médicaments en particulier. C'est la prise en compte de la variabilité des maladies, leurs évolutions parfois spontanément favorables ainsi que leur sensibilité à des effets psychologiques ou symboliques qui a conduit les médecins à perfectionner sans cesse la méthodologie de « leur outil d'évaluation ». C'est également la prise en compte de la complexité des phénomènes thérapeutiques qui les a conduits à ne pas se satisfaire des études sur l'animal et des

---

[1] Dont Canguilhem se faisait l'écho : « *Nous pensons, quant à nous, qu'un rationalisme raisonnable doit savoir reconnaître ses limites et intégrer ses conditions d'exercice.* » : Canguilhem -1965, p12-13.

[2] Dagognet (1964), p36

[3] Dagognet (1964), p36

études de physiopathologie en laboratoire et de chercher des « preuves » de l'efficacité des traitements directement chez l'homme malade. L'effet pharmacologique clinique, différent de l'activité pharmacologique, s'est vu petit à petit « cerner » par la méthodologie de plus en plus précise de l'ECR, si bien qu'actuellement les résultats des ECRs sont considérés comme de véritables faits indiscutables[1] du plus haut niveau de preuve jamais atteint en thérapeutique. Grâce aux ECRs, le concept d'EBM (*Evidence-Based-Medicine*), ou médecine factuelle, a pu naître et a permis à la médecine de devenir « scientifique » indépendamment des autres disciplines scientifiques de laboratoires. Toutes les plus belles théories pharmacologiques affirmant l'efficacité d'une molécule sur des arguments biochimiques et physiopathologiques devront fort heureusement passer le test expérimental de l'ECR qui reste le moyen de les valider ou de les réfuter. Pour nous, il s'agit d'un progrès car désormais l'ECR évaluant les thérapeutiques sur des critères cliniquement pertinents pour les malades justifie mieux l'utilisation de ces thérapeutiques en pratique soignante que les seuls arguments biochimiques ou physiopathologiques[2].

On notera ici que l'ECR est actuellement l'objet d'une critique émanant des philosophes des sciences comme Nancy Cartwright[3], John Worral[4] ou Jeremy Howick[5]. Ces auteurs s'appliquent à dénoncer la suprématie des études randomisées au sein de la hiérarchie des preuves expérimentales en montrant par exemple que les thérapeutiques les plus efficaces (comme par exemple la chirurgie dans l'appendicite) n'ont pas été prouvées par les ECRs. Leurs arguments concernent avant tout les situations où la variabilité des maladies est nulle, ce qui est finalement très rare[6]. Dans ce cas, nous avons souligné avec les promoteurs de l'ECR que l'utilisation de ces thérapeutiques est évidemment légitime. On notera cependant que

---

1 Cucherat (2000)

[2] Voir à ce sujet Froment (2001)

[3] Cartwright (2007) et (2009)

[4] Worral (2007)

[5] Howick (2008)

[6] Par exemple, un tiers des infections bactériennes « graves » (pulmonaires, urinaires ou bactériémie) chez les enfants guérissent spontanément, ce qui rend l'évaluation de l'efficacité des antibiotiques nécessaire : Craig JC, et al. (2010), « The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children : prospective cohort study of 15781 febrile illnesses. *British Medical Journal*, 340, c1594

même dans ces situations, il n'est pas inintéressant ni inutile de comparer les traitements empiriquement validés avec d'autres approches[1]. Mais il est clair que l'ECR évaluant les traitements contre placebo concerne avant tout les thérapeutiques des troubles variables dont l'efficacité est incertaine. De même, ces auteurs soulignent les limites bien connues de l'ECR (problème de validité externe (extrapolation des résultats) ou le fait que la randomisation seule n'est pas suffisante pour établir des preuves fiables). Nous ne pouvons qu'être d'accord avec l'exposition de ces limites. Néanmoins, leurs critiques ne remettent pas en cause le fait que l'ECR en double-insu reste le meilleur outil pour approcher et évaluer l'effet « spécifique » des thérapeutiques. Leurs arguments ne résistent pas aux problèmes que posent les études non randomisées et au non contrôle des biais, et en particulier celui des facteurs de confusion inconnus. On notera à ce propos qu'ils ne proposent aucune autre méthode d'évaluation. Nous ne pouvons pas prendre le risque de fonder les décisions sur des études observationnelles (épidémiologiques) seules alors que de nombreux exemples dans l'histoire de l'évaluation des médicaments en montrent le danger ou le caractère erroné[2]. De plus, contrairement aux apparences, les ECRs de bonne qualité sont encore très rares[3] et les décisions thérapeutiques individuelles ou de santé publique sont encore loin d'être fondées sur les données issues des ECRs comme l'a noté à juste titre Gerd Gigerenzer à propos du dépistage du cancer du sein[4].

---

[1] Dans le cas de l'appendicite par exemple, on peut comparer dans un ECR la chirurgie versus l'antibiothérapie : Hansson J, et al. (2009), « Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendicectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. » *Br J Surg*, 96, 473-481

[2] Voir p17

[3] Par exemple dans l'évaluation de nombreux vaccins ou des traitements pharmacologiques du diabète non-insulino dépendant, en 2010, aucun traitement n'a prouvé son efficacité dans un ECR en double-insu sur des critères cliniquement pertinents ! Sur ce sujet, voir : Boussageon R. (2010), « Diabète de type 2 : avantages et limites de l'EBM », *Revue Médicale Suisse*, in press. On notera que cela ne dérange pas les médecins « penseurs », tels que Abastado (2007), qui ne voient dans l'ECR qu'un outil de « normalisation » des pratiques s'opposant à une médecine du « sujet »...Il semble qu'ils s'attaquent davantage à une idée sous-jacente à l'évaluation quantitative qu'à une réalité existante, puisqu' à notre avis, l'Evidence Based Medicine est encore loin d'être une réalité. Sur ce point, voir : Melander, *et al.* (2003), « Evidence b(i)ased medicine—selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications ». *British Medical Journal*, 326,1171-1173

[4] Gigerenzer (2009). Il existe en effet une controverse sur l'intérêt d'un dépistage de ce cancer. L'utilité de ce dépistage jugée sur un critère comme la mortalité totale reste à prouver selon Jorgensen *et al.* (2010), Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *British Medical Journal*, 340:c1241

Néanmoins, comme nous l'avons montré avec le problème de « *l'efficacy paradox* », l'ECR en double-insu contre placebo reste insuffisant pour la thérapeutique. Nous ne pouvons nous contenter de l'effet « moyen et spécifique ». Il est important de considérer l'efficacité « globale » des traitements et pas seulement leurs effets spécifiques. Pour cela, il faut aussi évaluer les thérapeutiques de façon pragmatique en les comparant entre elles et pas nécessairement à un placebo.

3 Définitions

Arrivé aux termes de notre réflexion, nous pouvons ainsi proposer quelques définitions.

- Une **thérapeutique T** est un objet ou une procédure qui augmente de façon cliniquement significative la probabilité de guérison **G** ou de soulagement (ou qui diminue la probabilité de complications **C** dans le cas d'une thérapeutique préventive) par rapport à l'absence de son administration, pour un ou plusieurs critères de jugement cliniquement pertinents $\mathbf{J_{1,2,3,etc}\ldots}$, chez certains individus **I** atteints de la maladie **M** dans une situation (contexte) donnée **S**.

  - En terme formel : **T** est thérapeutique du critère **J** chez certains sujets **I** atteints de la maladie **M** dans le contexte donné **C** si et seulement si:
    p (**G/T**) > p (**G/ -T**) pour la guérison ou le soulagement et
    p (**C/T**) < p (**C/-T**) pour la prévention des complications de **M**.

  - Cette probabilité est donc établie par les ECRs évaluant la thérapeutique sur des groupes d'individus en comparant, au minimum, deux groupes : l'un recevant la thérapeutique **T**, l'autre ne la recevant pas.

  - Dans le cas où la maladie est toujours mortelle (variabilité de l'évolution de la maladie nulle), il n'est pas éthique d'évaluer la thérapeutique **T** en

comparaison avec son absence. Dans ces situations particulières, la preuve objective de l'efficacité thérapeutique de **T** n'est pas nécessaire et son utilisation empirique est légitime

- Une thérapeutique peut ne pas être efficace chez tous les individus et dans toutes les situations. C'est le fait qu'elle ait prouvée son efficacité sur au minimum un critère de jugement donné **J** et chez certains sujets atteints de la maladie **M** dans une situation donnée **S** qui lui confère génériquement le qualificatif de « thérapeutique ». Elle n'a pas nécessairement d'efficacité pour un autre critère **J'** ou les mêmes individus dans une autre situation **S'**

- **T** est une thérapeutique « **non validée** » si elle remplit les conditions la définissant de façon générique comme « thérapeutique » dans une situation donnée **S** ou sur un critère de jugement **J** mais qu'elle est utilisée (intentionnellement ou par inadvertance) dans une autre situation ***S'***, ou chez des sujets atteints d'une autre maladie ***M'***, ou encore si son effet n'a pas été prouvé sur les critères de jugement ***J'*** pour laquelle elle est prescrite.

- Le qualificatif **« placebo** » doit se limiter aux objets ou aux procédures « placebos » au sein des expérimentations évaluant les prétendues thérapeutiques. Le placebo est alors un objet ou une procédure ne contenant pas le principe considéré comme thérapeutique par une théorie donnée. Cette définition s'applique donc au placebo « médicamenteux » « pur » (*pill placebo*) : objet ressemblant en tout point au médicament évalué mais ne contenant pas la molécule pharmacologique. Elle s'applique aussi aux faux dispositifs thérapeutiques (*sham device*). Pour l'acupuncture par exemple, le faux dispositif consiste à insérer les aiguilles sur des points non mentionnés par la théorie chinoise de l'acupuncture ou à utiliser des aiguilles qui ne pénètrent pas la peau. Pour la chirurgie « placebo », il s'agit simplement de mimer l'intervention chirurgicale en incisant la peau mais sans réaliser l'intervention. En revanche, même dans le cas des ECRs, le terme placebo ne peut s'appliquer à l'évaluation des psychothérapies. Dans ce cas, le comparateur est 'une procédure simplifiée d'entretien psychothérapeutique ne contenant pas les

- Un « **équivalent placebo** » est un objet ou une procédure contenant un principe considéré comme thérapeutique par une théorie donnée Ψ mais dont l'efficacité est identique à celle du placebo pour un critère de jugement donné J dans les ECRs.

Pour être qualifié de « thérapeutique », un placebo ou un « équivalent placebo » doit présenter les critères mentionnés dans la définition d'une thérapeutique.

- **L'effet placebo** est uniquement l'effet produit par un placebo (expérimental) ou un par un « équivalent placebo » (effet « du » placebo ou de l' « équivalent placebo »). Il ne peut être prouvé qu'en comparaison avec l'absence de prise de placebo au sein d'un essai clinique randomisé. S'il est prouvé, il permet de définir le placebo ainsi évalué comme thérapeutique. Cet effet n'est pas à confondre avec ses facteurs explicatifs qui peuvent agir indépendamment de la prise ou de l'administration du placebo. Ces facteurs sont d'ailleurs présents lors de l'administration d'une thérapeutique efficace comme le montrent les expérimentations « *open-hidden* » de Benedetti. L'effet placebo s'explique par la conjonction de différents facteurs symboliques (c'est à dire ayant une signification ou un sens pour l'individu qui le reçoit), de facteurs psychologiques (conditionnement, attentes, suggestion, relation médecin-malade) et de facteurs contextuels (environnement, etc..) suscitant des réactions neurobiologiques de l'organisme et des réactions psychologiques ou comportementales de la personne. Les effets de ces facteurs peuvent se mesurer par variations au cours d'expérimentations adaptées et s'ils expliquent et déterminent l'effet observé après la prise d'un placebo (l'effet « du » placebo »), ils peuvent être efficaces sans la prise de ce placebo. C'est la raison pour laquelle nous ne pouvons parler d' « effet placebo » pour l'effet des facteurs psychologiques intervenant dans les psychothérapies et dans la relation médecin-malade. Ces facteurs sont certes communs à beaucoup de situations thérapeutiques mais cela ne fait pas d'eux des

« placebos » pour autant. Il convient de les étudier pour eux mêmes. Enfin, ces facteurs sont inséparables de l'acte thérapeutique.

- L'effet thérapeutique « **spécifique** » de **T**, est l'effet lié causalement aux propriétés attribuées à **T** et expliquées par une théorie **ψ** donnée. Il ne peut être prouvé et mesuré que dans un ECR contre placebo en double-insu, c'est-à-dire au sein d'une expérimentation la mieux protégée des biais et où les facteurs de confusions sont les mieux contrôlés.

  - Une thérapeutique peut ne pas avoir démontré un effet spécifique et être malgré tout utile en pratique soignante.

  - Une thérapeutique peut avoir démontré un effet spécifique au sein d'un ECR et être inutile même pour la situation S où elle a démontré son effet, si par exemple elle comporte des risques toxiques supérieures à ses bénéfices

Nous pensons donc qu'une thérapeutique doit se définir 1) objectivement par une quantification : la mesure de l'**effet** au sein d'un ECR et 2) par un jugement de valeur : **l'efficacité thérapeutique** qui inclut la notion de **signification clinique**. Selon nous, il s'agit de deux conditions nécessaires et liées entre elles, la seconde n'ayant de sens que si la première est validée. Par ailleurs, la notion de signification clinique, si elle se fonde sur l'effet mesuré dans l'ECR, la surpasse. L'importance accordée à l'effet mesuré est relative, dépendante de la fréquence et de la gravité de la maladie, ainsi que de l'existence d'alternatives thérapeutiques. De plus, l'efficacité thérapeutique doit ne concerner que des critères cliniquement pertinents pour les personnes (*patient oriented outcomes*) comme la douleur, la qualité de vie ou encore la mortalité, se distinguant de l'effet concernant des critères biologiques (comme la glycémie), des critères d'imagerie (comme la taille d'une tumeur), ou des critères cliniques intermédiaires (comme le niveau de pression artérielle). Ce caractère cliniquement « pertinent » comporte donc nécessairement une part d'arbitraire, de subjectif ou de culturel, car ce qui est pertinent dans une situation donnée ne l'est pas toujours dans une autre. Un objet ou une procédure ayant

démontré sa supériorité à l'absence de son administration sur un critère de jugement non-cliniquement pertinent ne peut être qualifié de thérapeutique. On peut seulement dire que cet objet ou cette procédure a bien un effet sur le critère de jugement en question, sans parler de pouvoir thérapeutique.

Concernant l'effet de la thérapeutique mesuré dans l'ECR, nous choisissons donc une définition que l'on peut qualifier de « maximaliste » en comparaison à une définition « minimaliste » qui consiste à déclarer thérapeutique tout objet ou toute procédure démontrant une probabilité de guérison ou de soulagement supérieure à celle d'un placebo au sein d'un ECR en double-insu, c'est-à-dire dans une expérimentation la plus protégée des biais. Cette définition est minimaliste car elle ne valide au final que les thérapeutiques dont l'effet spécifique est démontré et exclut de son champ de nombreuses autres thérapeutiques qui pourraient être néanmoins utiles en pratique soignante. Ce n'est pas parce qu'un objet ou une procédure n'a pas démontré un effet spécifique (via un ECR contre placebo en double-insu) qu'elle ne peut prétendre au titre de thérapeutique, en témoignent les exemples des psychothérapies ou de la chirurgie. Dans le même temps, dans les situations où le double-insu n'est pas possible, cette définition n'apporte aucun critère de démarcation pour valider l'effet de ces thérapeutiques : elle tolère arbitrairement certains traitements et en exclut d'autres alors qu'ils pourraient bien avoir une efficacité identique[1]. Au contraire, la définition maximaliste que nous proposons inclut les thérapeutiques sans effet spécifique démontré, même si leur efficacité s'explique uniquement par un « effet placebo » optimisé. L'« effet placebo » n'est ici plus considéré comme un biais ou un artéfact à éliminer mais un allié. Dans la lutte contre la maladie et la souffrance, nous pensons qu'il vaut mieux réunir toutes les forces thérapeutiques, qu'elles soient efficaces spécifiquement ou par optimisation de l'« effet placebo ». Cette définition prend donc le risque d'utiliser des thérapeutiques dont l'effet est bien évalué par un ECR mais sans double-insu, c'est-à-dire par une étude non protégée des biais pouvant survenir après

[1] Par exemple, pourquoi accepter les Thérapies Cognitives Comportementales (TCC) dont l'efficacité à été validée certaines situations par des ECRs sans double-insu et rejeter l'acupuncture (fausse ou vraie) qui a aussi montré une supériorité aux traitements usuels dans des ECRs sans double-insu ? Les théories explicatives peuvent-elles suffire à démarquer les thérapeutiques qui ont un effet spécifique de celles qui n'en n'ont pas ?

la randomisation. Surtout, elle permet l'utilisation en pratique des traitements « équivalents placebos ».

Le problème qui se pose alors est celui des conditions qui rendent possible **l'utilisation** de ces traitements et qui permettent d'accepter le risque que leurs effets et efficacités soient en fait des artéfacts liés aux biais de suivi ou d'évaluation ou même uniquement « un effet placebo » ? Nous aimerions ici baliser l'emploi de ces thérapeutiques en pratique par deux conditions. La première est que ces objets ou procédures sans effet spécifique démontré ou « équivalents placebo » doivent avoir prouvé dans un ECR leur supériorité à l'absence de traitement (notre définition d'une thérapeutique) ou à d'autres thérapeutiques déjà validées. A notre connaissance, en dehors du cas particulier de l'évaluation de l'acupuncture dans les pathologies douloureuses chroniques, ces évaluations contre absence de traitement sont rares[1]. La deuxième condition est que les thérapeutiques « équivalents placebo » (dont l'effet s'explique alors par une optimisation de « l'effet placebo ») doivent ne présenter aucun risque iatrogène, aucun effet indésirable. En effet, leur utilité se conçoit uniquement parce qu'elles ont un rapport bénéfice/risque favorable : leur bénéfice est attesté par leur supériorité à l'absence de traitement et leur risque est négligeable voire nul. A cause de cette deuxième condition (*primum non nocere*), et parce qu'elles ont toujours une potentialité toxique, les substances pharmacologiques équivalentes au placebo dans les ECRs ne peuvent être utilisées en pratique même si elles pourraient être définies comme thérapeutique

4 L'efficacité thérapeutique est une « émergence »

Ainsi, il est nécessaire de s'intéresser aux facteurs de variations de l'effet des traitements à la fois pour une meilleure individualisation thérapeutique mais aussi pour une meilleure optimisation de « l'effet placebo ». Ce qui compte au final en thérapeutique, c'est de savoir si ce traitement sera efficace chez **un sujet donné**. La prise en compte de ces facteurs de variations (comme par exemple la préférence et les croyances des patients au sujet de leur traitement), qui est un domaine de recherche récent, permettrait de réhabiliter l'individu et le sujet dans la

[1] Il faudrait analyser les 234 études incluses dans la mise à jour de la méta-analyse de Hrobjartsson et de Gotzsche : Hrobjartsson A, et al. (2010), « Placebo interventions for all clinical conditions. », *Cochrane Database Syst Rev*, 10 Jan 20;(1):CD003974.

thérapeutique. Pour cela, il est nécessaire de concevoir l'effet des traitements non pas comme quelque chose d'invariant mais bien comme le résultat d'interactions multiples.

Pour « *naviguer entre les deux écueils* » tant redoutés par Dagognet en tenant compte à la fois du pouvoir potentiel du remède, de ses effets multiples possibles et des « nombreux facteurs qui le relativisent », nous pensons qu'il faut effectivement changer de point de vue. Si nous pouvons dire avec Dagognet que le remède n'existe pas **en lui-même**[1], qu'il est à jamais dépendant du contexte, du milieu, de l'acte thérapeutique, de celui qui le prescrit et de celui qui le reçoit, avec les croyances et les attentes qu'il suscite ; il n'est pas rien pour autant, il « existe » mais davantage en tant que **« relation »**[2]. Il nous faut considérer que ce n'est point le médicament qui « agit », mais l'homme vivant dans sa globalité (psyché-organisme-milieu) qui lui réagit ? Ne doit-on pas plutôt comprendre « l'action » du médicament comme une **« réaction »** globale de l'organisme, voire de la personne ? Selon nous, il convient de penser la thérapeutique comme « un signal » (ou une « information »), qu'il soit véhiculé par une molécule ou non, pouvant susciter une réaction de l'organisme dans le sens d'une guérison. Ces réactions peuvent être biologiques mais aussi comportementales. Pour ce qui est du médicament, celui-ci induit une réaction biologique à la fois par ses propriétés chimiques et par le fait qu'il suscite un espoir de soulagement ou de guérison. Ce point de vue nous permet de comprendre et de résoudre le problème de l'effet d'un placebo défini comme un objet « inerte ». Si l'on se place du point de vue de l'objet thérapeutique, il est difficile de comprendre l'effet d'un objet qui « n'a pas d'effet ». En revanche, si nous nous plaçons du point de vue de l'organisme qui réagit à des stimuli ou des « signaux thérapeutiques », il est plus facile d'appréhender cet effet placebo. Comme il n'existe pas d'effet thérapeutique en soi, il n'existe pas d'effet placebo en soi. Dans tous les cas, c'est l'organisme qui réagit. Il n'y a rien de vraiment nouveau dans cette vision de la thérapeutique.

---

[1] « *Il n'y a pas de remède « en soi », en dehors d'un contexte particulier…* » : Dagognet (1964), p52.

[2] Et il est clair qu'une relation nous semble « *plus délicate à cerner et appréhender qu'une donnée pure et simple…* », Dagognet (1964), p56

Déjà Claude Bernard écrivait :

« *L'examen le plus superficiel de ce qui se passe autour de nous nous montre que tous les phénomènes naturels résultent de la réaction des corps les uns sur les autres. Il y a toujours à considérer le* ***corps*** *dans lequel se passe le phénomène, et les circonstances extérieures ou le* ***milieu*** *qui* ***détermine*** *ou sollicite le corps à manifester ses propriétés. La réunion de ces propriétés est indispensable pour la manifestation du phénomène. Si l'on supprime le milieu, le phénomène disparaît, de même que si le corps avait été enlevé. Les phénomènes de la vie, aussi bien que les phénomènes des corps bruts, nous présentent cette double condition d'existence. Nous avons d'une part l'****organisme*** *dans lequel s'accomplissent les phénomènes vitaux, et d'autre part le* ***milieu cosmique*** *(…) Les conditions de la vie ne sont ni dans l'organisme ni dans le milieu extérieur, mais dans les deux à la fois. (…) Les phénomènes nous apparaissent ainsi comme des simples effets de contact ou de relation d'un corps avec son milieu. En effet, si par la pensée nous isolons un corps d'une manière absolue, nous l'anéantissons par cela même; et si nous multiplions au contraire ses rapports avec le milieu extérieur, nous multiplions ses propriétés.* »[1]

Tout en conservant l'idée que le remède a bien une action biochimique sur l'organisme et que le médicament véhicule inévitablement un « effet placebo » inséparable, il nous semble, qu'en matière d'efficacité thérapeutique clinique, il faut redonner la place aux réactions de l'organisme et de la personne dans la guérison. On doit passer de la formule « ce médicament guérit la maladie » (vision mécaniste et causaliste simple) à « le malade guérit de sa maladie avec, entre autres, le concours du médicament dans tel contexte » :

« … *entre guérison spontanée, guérison par effet placebo et (…) « guérison par une action biologique, pharmacologiquement induite », aucune limite précise ne peut être tracée. Il y a un continuum susceptible de changer avec chaque individu, chaque molécule et à chaque prise du médicament.* »[2].

Le médicament ingéré ou injecté n'est alors qu'un co-facteur, qu'un « initiateur » impliqué dans le processus complexe de guérison. Comme son effet (thérapeutique, nous insistons) bénéfique ne peut s'exercer que sous certaines conditions dépendantes du contexte et de l'organisme, il ne peut être considéré comme un facteur causal premier de la guérison :

« *L'acte thérapeutique n'est pas LA CAUSE de la guérison ; il ne fait qu'initier une réaction chimique ou déclencher la variation d'un équilibre physique, chimique, physico-chimique ou physiologique – agissant ainsi en facteur « perturbateur » qui met en mouvement toute une série de processus élémentaires faisant partie d'un système fortement organisé. Autrement dit, en thérapeutique*

[1] Bernard (1984), p117

[2] Pignarre (1997), p 35

aussi, la causalité est infiniment plus dans la structure du système que dans l'action de déclencher ! Aujourd'hui, on dira que, sur l'ensemble d'informations nécessaires au déroulement des processus physiologiques qui aboutissent à la guérison, la presque totalité se trouve intégrée au système représenté par l'organisme ; seule une quantité infinitésimale est contenue dans l'agent thérapeutique lui-même. L'explication de la propriété thérapeutique réside donc, non pas dans la structure chimique et physique du médicament, mais dans l'organisation du système exposé à l'action du remède. »[1]

Ainsi, une thérapeutique peut donner un effet global différent de la somme de ces effets pris séparément. En un mot « le tout est plus que la somme des parties » si ces effets sont synergiques, et le tout peut être moins que la somme des parties si ces effets sont antagonistes. Dès lors, c'est bien un phénomène « complexe » ou « émergent » qui se produit, dans le sens que le philosophe des sciences Eliot Sober lui donne[2]. L'effet final d'une thérapeutique est dès lors irréductible à ses composantes et ne peut s'appréhender que d'un point de vue global. L'idée de causalité et de déterminisme simple en médecine, issue des modèles de la bactériologie et des maladies de carence ne peut s'appliquer aux autres maladies et encore moins à la thérapeutique dans son ensemble[3]. Si la notion de multifactorialité remplace aujourd'hui celle de cause spécifique isolée dans l'étude des étiologies des maladies[4], il nous semble qu'elle doit aussi s'appliquer à la thérapeutique

---

[1] Petrovic (1983), p 225

[2]Nous utilisons ce terme dans le sens qu'Eliot Sober lui donne, c'est à dire que le résultat final d'une réaction est le fruit d'interactions et pas seulement d'addition de parties séparées. Voir Sober E. (2005), « Ni élan vital, ni réductionnisme ! », *Sciences et Avenir* , Hors-Série sur l'Emergence, 143, p12. Voir aussi Ricard (2003), p182.

[3] « *la doctrine de l'étiologie spécifique a représenté le moteur le plus puissant des progrès de la médecine au cours du siècle dernier. Mais actuellement, on se rend de plus en plus compte qu'elle ne permet pas d'expliquer totalement la plupart des phénomènes pathologiques tels qu'ils se présentent dans la nature, et, en particulier, ceux qui jouent le rôle le plus important dans la société moderne. D'une façon générale, les états pathologiques sont la conséquence de plusieurs facteurs agissant simultanément. (...) Les rapports simples de cause à effet, ne faisant intervenir qu'une seule variable, suffisent rarement à rendre compte des phénomènes pathologiques tels qu'ils se rencontrent dans la nature. L'ensemble du milieu et le « milieu intérieur » constituent un système à plusieurs facteurs, dont il faut étudier chaque élément sous l'angle non seulement de ses caractères propres, mais également de ses effets sur les autres éléments du système...* » : Dubos (1973), p306-309

[4] Voir par exemple : Moulin AM. (2003), « Etiologie. », In : Lecourt D (dir). *Dictionnaire de la pensée médicale*. Paris, PUF, p446-450. Voir aussi : Laplantine F. (1997), *Anthropologie de la maladie*. Paris, Payot, p320-325

Les faits que nous avons décrits plus haut devraient nous inciter à conclure que la doctrine de la spécificité a perdu totalement de sa valeur. Nous ne le pensons pas.

En effet :

« *la notion de cause multifactorielle n'est qu'un extension de la doctrine de la spécificité, extension qui rapproche quelque peu l'analyse scientifique de la complexité du monde réel.*»[1]. *(...) il paraît cependant plus approprié de dire que sa signification doit être élargie afin qu'elle porte non seulement sur les effets des agents extérieurs, mais également sur les facteurs qui règlent les réactions de l'organisme. Sous sa forme primitive, la doctrine de la spécificité était centrée sur les agents pathogènes extérieurs (microbes, poisons, carences alimentaires, radiations ionisantes) ; sous une forme plus moderne, elle concerne non seulement les effets directs de ces facteurs nuisibles sur les organes visés, mais également les réactions de l'organisme. La croyance ancienne en un pouvoir salutaire de la nature, la naturae vix medicatrix d'Hippocrate, correspond à l'idée qu'un organisme qui n'est pas atteint dans un organe essentiel peut réagir, par adaptation, à une lésion infligée de l'extérieur. Mais cette intuition générale, qui relève de la philosophie des sciences, n'entrera dans la médecine en tant que science exacte qu'à partir du moment où nous connaîtrons avec précision les mécanismes physiologiques, immunologiques et psychologiques par lesquels opèrent le « pouvoir de guérison » (...) Ainsi, la doctrine de la spécificité demeure la clé de toute compréhension des problèmes de pathogenèses (...).* »[2]

Mais

« *Nous avons des raisons d'espérer qu'une meilleure intelligence des systèmes multifactoriaux finirait pas entraîner la découverte d'une signification concrète et d'une utilité pratique pour des notions comme celles de naturae vix medicatrix, de « mécanismes de défense », de « constitution », de « facteurs telluriques », etc., auxquelles la médecine est fidèle depuis l'époque d' Hippocrate, mais qui sont restés trop vagues pour avoir une utilité pratique. (...) Considérée sous cet angle élargie, la doctrine de la spécificité contribuera à la mise au point de méthodes en vue de l'étude de la réaction de l'organisme dans son ensemble, autrement dit en vue d'une façon plus réaliste d'aborder la maladie.* »[3]

La prise en compte des éventuelles interactions entre l'effet pharmacologique et l'effet des « facteurs placebos » invite à une meilleure utilisation des thérapeutiques médicamenteuses, en considérant ces « facteurs placebo » comme nécessaire à l'efficacité des médicaments. Ainsi, en d'autres termes, cela signifie que le médicament est efficace sous certaines conditions qu'il s'agit de prendre en compte. La question passerait du « ***est-ce que ce médicament est efficace ?*** » à

[1] Dubos (1973), p309

[2] Dubos (1973), p308, c'est nous qui soulignons

[3] Dubos (1973), 309-310

« ***dans quelles conditions est-il efficace ?*** », ce qui d'une part, ouvrirait une voie vers une meilleure prise en compte (parce que nécessaire à l'efficacité du médicament) des « facteurs placebos », et en particulier ceux qui concernent la relation médecin-malade et d'autre part, redonnerait un sens positif au terme « effet placebo ». Cela éviterait le danger tant redouté par Dominique Lecourt :

« *le parti pris initial de cette médecine* (occidentale moderne) *consiste à s'en remettre exclusivement à la biologie pour traiter efficacement les maladies. Et c'est ce parti pris qui l'incite, par principe, à traiter les patients comme des « cas » tombant dans des regroupements statistiques. L'invention des médicaments modernes doit faire abstraction de l'ensemble des déterminations (affectives, culturelles, biographiques…) qui contribuent à l'individualisation de tout être humain dans sa singularité.* »[1].

Or, la possibilité qu'un « facteur placebo » potentialise l'effet pharmacologique, voire le rende « efficace » au point d'être détecté dans l'ECR, va contre l'idée que « *les médicaments modernes doivent être efficaces indépendamment du médecin…*» : la médecine sans médecins serait donc probablement beaucoup moins efficace.

Nous partageons la conclusion de White *et al.* dans leur ouvrage sur l'effet placebo :

« *An important methodological implication of the concept of emergent properties is that new, unpredicted effects may arise out of the interaction of component subsystems. It would follow from this formulation that factorial research strategies that uniquely allow for the examination of interaction effects may yield the discovery of new, potent combinations that cannot be predicted from consideration of the variables taken in isolation. Significant interactive effects may occur when two independent variables individually have negligible effects. Even when independent variables have effects, a statistically significant interaction indicates more than a summation of the variables taken independently.* »[2]

5 Pour une thérapeutique vraiment scientifique…

La thérapeutique réellement scientifique doit prendre en compte tous les faits et pas seulement ceux qui se limitent à l'effet spécifique des thérapeutiques démontrés au sein de l'ECR en double-insu. Si l'ECR en double-insu est un « étalon-

[1] Lecourt (2003), p 723

[2] White et al. (1985), p445

or » de la mesure de l'effet spécifique d'une thérapeutique, il ne doit en aucun cas être le « veau d'or » de la thérapeutique[1]. Avec les plans expérimentaux adaptés (plan factoriel, essais cliniques pragmatiques, comparaisons adéquates), on pourrait tout à fait avancer dans la voie de recherche des « facteurs placebos » à prendre « obligatoirement » en compte pour qu'une thérapeutique soit efficace, et le plus efficace possible. Le but recherché est bien évidemment de proposer une thérapeutique optimale en pratique à chaque patient, en fonction de son état actuel physique et psychologique, sa biographie, sa personnalité, ses représentations mentales de la maladie et de la thérapeutique, son mode de vie, son environnement, etc… étant donné finalement, au vu des interactions éventuelles, que la plupart de nos médicaments n'auraient un effet bénéfique qu'en tenant compte de ces facteurs. Cette recherche rejoindrait ainsi celle de l'étude récente des interactions sujet × traitement[2] ou celle des interactions aptitude × traitement (ATI) bien connue dans les sciences de l'éducation ou en psychologie[3].

Elle ferait partie de la « nouvelle méthode » que René Dubos proposait en 1973 :

« *En fait, il est presque certain que la médecine se perdra dans un océan d'inutilités si elle ne se soucie pas davantage des rapports entre l'organisme physique et la totalité de son milieu, d'une part, et le passé comme les aspirations de l'être humain, d'autre part. L'étude de ces problèmes suppose la mise au point de méthodes scientifiques infiniment plus complexes que celles qui constituent actuellement l'arsenal des sciences naturelles orthodoxes. Ce dont nous avons besoin, c'est, ni plus ni moins, une méthodologie nouvelle nous permettant de parvenir à un savoir objectif concernant la manifestation suprême de la vie : l'humanité de l'homme* » [4]

Ainsi, contrairement à ce que soutient Abastado dans un essai récent, le talent du guérisseur serait dès lors réintégré dans le domaine du rationnel[5] car la Thérapeutique consiste non seulement à utiliser des traitements contre la maladie

---

[1] Kaptchuk (2001)

[2] Gadbury GL. (2004), «Subject-Treatment Interaction.» In : Dekker M, ed. *Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics*. New York.

[3] Voir Cronbach LJ. (1975), « Beyond the two disciplines of scientific psychology». *American Psychologist*, p116-127.

[4] Dubos (1973), p9-10

[5] Celui-ci écrit en effet que « le talent du guérisseur n'est pas du domaine du rationnel » Abastado (2007), p70

mais aussi dans un même temps à amplifier les facteurs favorisant la santé[1]. Pour cela, elle doit se fonder à la fois sur un savoir, mais aussi sur un savoir faire et un savoir être ; ses trois aspects (prendre soin, soigner, guérir) étant indissociables. Leur réunion est le facteur principal et une condition nécessaire de l'efficacité thérapeutique de toute intervention médicale.

Le modèle « intégratif »[2] ou bio-psycho-social de la médecine et de la thérapeutique s'imposera alors comme une évidence, réconciliant ainsi la médecine soignante du sujet et la médecine fondée sur les preuves (EBM)[3]. Mieux encore, la médecine deviendra alors plus humaine en étant plus scientifique…

[1] Friedman (1993)

[2] Voir par exemple : Rakel D, (2007), *Integrative Medicine*, Philadelphia, Saunders Elsevier

[3] Comme le souhaitent de nombreux médecins tels que Robert Aronowitz (1998), Alain Froment (2001) ou Fréderic Dubas (2005). En effet, nous pensons que l'EBM qui se situe au niveau de l'homme (études « cliniques », c'est à dire « penché sur le malade »), à défaut de s'opposer à une médecine du sujet ou à une médecine soignante, la sert tout au contraire. Ce que ne fait pas la « biomédecine » ou la physiologie centrée uniquement sur des paramètres biologiques. Mais cette EBM que nous proposons tient compte des « autres faits », ceux que nous avons décrits dans ce travail...

BIBLIOGRAPHIE

Abastado P. (2007), *L'impasse du savoir. Essai d'épistémologie médicale*. Sèvres, EDK

Abel U, et al. (1999), « The role of randomization in clinical studies : myth and beliefs», Journal of Clinical Epidemiology, 52, 487-497

Aboulker JP. (2000), « Essai clinique : les racines de la méthode », *La Revue du Praticien*, 50, 829-832.

Ader R. (1997), « The role of conditioning in pharmacotherapy.» In : Harrington A. (ed, *The placebo effect. An interdisciplinary exploration*. Harvard University Press, 138-165

Ader R. (2000), « The placebo effect : If It's all in your head, does that mean you only think you feel better ? », *Advances in Mind-Body Medicine,* 16, 7

Ader R et al. (2001), «Does the placebo exist? » *Advances in Mind-Body Medicine*, 17, 291-312

Ader R, Felten DL, Cohen N (eds), (2001), *Psychoneuroimmunology vol 1*, San Diego, Academic Press

Allaz AF et al. (1992), « Du médicament placebo à l'effet placebo : l'effet placebo dans le contexte relationnel. », *Médecine et Hygiène*, 50, 1128-1130.

Altman DG. (1985), « Comparability of randomised groups ». *The Statistician*, 34, 125-136

Amazio M, Benedetti F. (1999) ; « Neuropharmacological dissection of placebo analgesia : expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. » *The Journal of Neuroscience*, 19, 484-494

Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. (2001), «Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids», *Pain*, 90, 205-215.

Antonovsky A. (1979), *Health, Stress and Coping*. San Francisco: Jossey-Bass.

Antonovsky A. (1990), « Personality and health : testing the sense of coherence model.». In : Friedman HS (Ed). *Personality and disease*. New York, Wiley, p155-177

Aronowitz R. (1998), *Making Sense of Illness. Science, Society and Disease*. Cambridge University Press. [Trad Fr.] (1999), *Les maladies ont-elles un sens ?* Le Plessis-Robinson, Institut Synthélabo

Armitage P. (1960), The construction of comparable groups. In : *Controlled Clinical Trials.* Hill BA (ed), Oxford, Blackwell scientific publications

Armitage P. (1982), «The role of randomization in clinical trials». *Controlled Clinical Trials*, 1, 345-352

Ashcroft R. (2002), « What is clinical effectiveness ?», *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 33, 219-233

Atlan H. (2001), L'argument d'efficacité : médecine scientifique contre nostalgie scientifico-mystique. In : *Vous avez dit santé ?* Abtroun Samy, Bordeaux , Le Bord de l'Eau, 89-94

Aulas JJ. (2002), « L'effet placebo et ses paradoxes ». *Science et pseudo-sciences*, 252, 8-23.

Aulas JJ. (2005), « Essai de décryptage. Placebo et effet placebo ». *Annales de Pharmacie Française*, 63, 401- 415

Aulas JJ. (2008). «Placebo et effet placebo dans l'histoire de la médecine». In : Maire P, Boussageon R. *Placebo. Le remède des remèdes*. Lyon, Jacques André, p23-34

Aulas JJ, Rosner I. (2003) « Effets de la prescription d'un placebo « annoncé »». *Encéphale*, 29, 67-71

Balint M. (1996), *Le médecin, son malade et la maladie*. Paris, Payot. (1ère édition sous le titre : *The doctor, his patient and the Illness* en 1957).

Bandura A. (1977). « Self-Efficacy: toward a unifynig theory of behavioral change ». Psychological Review*,* 84 : 191-215

Bandura A, et al. (1987), « Perceived self-efficacy and pain control : opioid and nonopioid mechanims. » *Journal of Personality and Social Psychology*, 53, 563-571

Bandura A. (2007). *Auto-efficacité. Le sentiment d'efficacité personnelle*. Traduction de Jacques Lecomte. Bruxelle, De Boeck

Barsky A, Saintfort R, Rogers M, Borus J. (2002), «Nonspecific Medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon ». *Journal of American Medical Association*, 287, 622-627

Beecher HK . (1955), «The powerful placebo ». *Journal of American Medical Association*, 159, 1602-1606.

Benedetti F et al. (1995), «Potentiation of placebo analgesia by proglumide.», *Lancet*, 346, 1231

Benedetti F. (1996), « The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia », *Pain*, 64, 535-543

Benedetti F, et al. (1999). « Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia . » *Journal of Neuroscience*, 19, 3639-3648

Benedetti F. (2002), « How the doctor's words affect the patient's brain.» *Evaluation and the Health Professions*, 25, 369-386.

Benedetti F, et al. (2003), « Open versus hidden medical treatments : the patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. », *Prevention & Treatment*, 6, article 1: http://journals.apa.org/prevention/volume6

Benedetti F. (2008), *Placebo effects. Understanding the mechanisms in health and disease.* Oxford University Press

Benichou J. (1993). « Interaction ». In : Caulin Ch, Chastang C, Dahan R. (eds). *Méthodologie de l'évaluation thérapeutique*. Paris, Masson, 187-193

Benoist J. (1990), « L'efficacité thérapeutique : entre le biologique et l'anthropologique ». *La revue du Praticien – Médecine Générale* 1990, N°84.

Benoist J. (2008), « Aspirine ou hostie ? Au delà de « l'efficacité symbolique » ». In : Maire P, Boussageon R (eds). *Placebo, le remède des remèdes*. Lyon, Jacques André, p197-208

Benson H, Mc Callie DP. (1979), «Angina pectoris and the placebo effect». *New England Journal of Medicine*, 1979, 25, 1424-1428

Bernard C. (1984), *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* (*1865*). Paris, Flammarion

Bernard C. (1987). *Principes de médecine expérimentale.* Paris, PUF. (*1947*)

Bernheim H. (1995), *Hypnotisme, suggestion, psychothérapie*, (*1903)*, Paris, Fayard

Bernheim H. (2005), *De la suggestion et de ses applications à la thérapeutique* (1886). Paris, L'Harmattan

Berger VW, et al. (2004), « Ensuring the comparibilty of comparison groups : is randomization enough ? », *Controlled Clinical Trials*, 25, 515-524

Berger VW. (2005), *Selection Bias and Covariate Imbalances in randomized clinical trials*, Hoboken, John Wiley & Sons

Berger VW, Alperson SY. (2009), « A general framework for the evaluation of clinical trial quality». *Rev Recent Clin Trials*, 4, 79-88.

Bergmann JF et al. (1994), « A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain ». *Clinical Trials and Metaanalysis*, 29, 41-47.

Bergmann JF. (2003), « Médicaments utiles et inutiles : notion de service médical rendu ». *EMC* (Elsevier SAS, Paris), Akos, 1-0155, 4p.

Bertele V, Garattini S. (1997), « Comment évaluer l'efficacité des médicaments ». *Pour la science*, 241, 128-134.

Berthelot JM et al. (2001), « Variations interindividuelles de la perception de l'effet placebo : enquête auprès de 300 patients hospitalisés en rhumatologie et 100 infirmièr(e)s. », *Revue du Rhumatisme*, 68, 74 -79.

Boissel JP, et al. (1999), « Aperçu sur la problématique des indices d'efficacité thérapeutique, (1) : Eléments de la problématique », *Thérapie*, 54, 203-207

Boissel JP. (2000a), *L'information thérapeutique*. Paris, Masson

Boissel P. (2000b), « Essais cliniques : avant propos ». *La Revue du Praticien*, 50, 827-828

Bootzin R, Caspi O. (2002), «Explanatory mechanisms for placebo effects : cognition, personality and social learning», In : Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engel LW (eds). *The Science of Placebo. Toward an interdisciplinary research agenda*, London, BMJ Books, p108-132

Boring EG. (2009), «Perspective : Artifact and Control». In : Rosenthal R, Rosnow RL (eds). *Artifact in behavioral research. A re-issue (1964).* Oxford University Press

Bossard N, Thalabard JC. (1999), «Une médecine thérapeutique reposant sur les preuves : l'essai clinique contrôlé comme « clé universelle » de la connaissance. In : Faure O (dir), *Les thérapeutiques : savoir et usages*. Lyon, Marcel Merieux, p 161

Bourdelais P. (1999), «Définir l'efficacité d'une thérapeutique : l'innovation de l'école de Louis et sa réception». In : Faure O (dir). *Les thérapeutiques : savoir et usages*. Lyon, Marcel Merieux, 107-122

Boureau F et al. (1988), « Effet placebo sur les douleurs métastatiques osseuses », *La Presse Médicale*, 17, 1063-1066

Boussageon R, et al. (2006), « La difficile mesure de l'effet placebo », *Thérapie*, 61, 185-190

Boussageon R, et al. (2008a), « Quelques réflexions sur le double-insu ». *L'Encéphale*, 34, 347-351

Boussageon R, et al. (2008b). «Critique du modèle additif de l'essai clinique randomisé », *Thérapie*, 63, 29-35

Bouvenot G. (2003), « Peut-on encore faire des essais cliniques contre placebo ? Etat de la controverse éthique et méthodologique ». *La Presse Médicale*, 32, 966-971

Bouvenot G, Eschwege E. (1991), « Effet placebo. Définition, conditions d'observation », *La Revue du Praticien*, 41, 1133-1135.

Bouvenot G, Eschwege E, Schwartz D. (1993), *Le médicament. Naissance, vie et mort d'un produit pas comme les autres*. Paris, Inserm Nathan

Bouvenot G, Vray M. (1999), *Essais cliniques : Théorie, pratique et critique*. Paris, Flammarion

Braithwaite A, et al. (1981), «Analgesic effects of branding in treatment of headaches». *British Medical Journal*, 282, 1576-1578

Brenner A. (2003), «Expérience». In : Lecourt D. *Dictionnaire d'histoire et de philosophie des sciences*. Paris, PUF, 400-404

Brody H. (1977), *Placebos and the philosophy of medicine. Clinical, conceptual and ethical issues*. Chicago, The University of Chicago Press

Brody H. (1980), «Diagnosis is treatment.», *Journal of Family Practice*, 10, 445-449.

Brody H. (1982), «The lie that heals: the ethics of giving placebo». *Annals of Internal Medicine*, 97, 112-118; Traduction Française : « Le mensonge qui guérit : l'administration de placebos est-elle éthique ? », *Journal International de Médecine*, 34, 319-327

Brody H. (1983), «Does disease have a natural history», *Medical Anthropology Quarterly*,14, 19-22.

Brody H. (1985), «Placebo effect : an examination of Grünbaum's definition ». In : White L, Tursky B, Schwartz GE. (1986), *Placebo. Theory, Research, and Mechanisms*. New York, Guilford Press, 37-58

Brody H. (1997), « The doctor as therapeutic agent : a placebo effect research agenda», In : Harrington A (ed). *The placebo effect. An Interdisciplinary Exploration*. Harvard University Press, 77-92.

Brody H. (2000), *The placebo response*, New York, HarperCollins.

Buchanan WW, et al. (2001), « Jugement clinique et médecine basée sur les preuves. » *Revue du Rhumatisme*, 68, 798-800.

Byington RP et al. (1985), « Assessment of double-blindness at the conclusion of the beta-blocker heart attack trial. », *Journal of American Medical Association*, 253, 1733-1736.

Bull JP. (1959), «The historical development of clinical therapeutic trial». *Journal of Chronic Diseases*, 10, 218-248.

Cabanis J.P.G. (1798), *Du degré de certitude de la Médecine*. Paris, Didot Firmin

Cacot P. (1987), « Effet pharmacologique pur et effet placebo. », *Act. Med. Int. Psy*., 56, 1393-1396

Ganguilhem G. (1965), *La connaissance de la vie.* Paris, PUF

Ganguilhem G. (1999), *Le normal et le pathologique* (1ère Ed 1966).Paris, PUF

Canguilhem G. (1978), Une pédagogie de la guérison est-elle possible ?. In : *L'idée de guérison*. Paris, Gallimard, *Nouvelle Revue de Psychanalyse*, 17, 13-26

Canguilhem G. (1979), « L'idée de médecine expérimentale selon Claude Bernard ». In : *Etudes d'histoire et de Philosophie des sciences*, Paris, Vrin, 127-142

Cartwright N. (2007), « Are RCTs the gold standard? », *Center for Philosophy of Natural and Social Science Discussion Papers Series*

Cartwright N. (2009), « What is this thing called « efficacy »? », In : Mantzavinos C (ed), *Philosophy of the Social Sciences*, Cambridge, University Press, 185-206

Caspi O, Bootzin R. (2002), «Evaluating how placebos produce change.», *Evaluation and the Health professions*, 25, 436-464.

Cassiers L. (1992), « Réflexions épistémologiques sur le placebo ». *Bulletin de l'académie de Médecine*, **47**, 192-208.

Cassiers L, Luts A. (1988), « Le placebo ou la question de l'effet du symbole sur la physiologie ».*Psychothérapies*, 2, 71-83.

Caulin Ch, Chastang C, Dahan R. (1993), *Méthodologie de l'évaluation thérapeutique*. Paris, Masson

Celerier MC. (1993), «Imaginaire et médicaments. Avant-propos.», *Revue de Médecine Psychosomatique*, 32, 9-10

Chambon O, Marie-Cardine M. (2003), *Les bases de la psychothérapie*. Paris, Dunod

Chast F. (1995), *Histoire contemporaine des médicaments*. Paris, La découverte

Chertok L, Stengers I. (1989), *Le Cœur et la raison*, Paris, Payot

Cochrane AL. (1977), *L'inflation médicale. Réflexions sur l'efficacité de la médecine*. Paris, Galilée

Cohen MR, Nagel E. (1934), *A introduction to logic and scientific method*. New York : Irvington

Collet JP. (2000), « Limite des essais cliniques ». *La Revue du Praticien*, 50, 833-837.

Colloca L et al. (2004), «Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease ». *Lancet Neurology*, 3, 679-684

Colloca L et al. (2006), « How prior experience shapes placebo analgesia », *Pain*, 124, 126-33

Cornillot P. (2009), « Problématisation de la santé », *Revue Française de psychosomatique*, 36, 101-114

Cromie BW. (1963), « The feet of clay of the double-blind trial », *Lancet*, 186, 994-997

Crow R et al. (1999). « The role of expectancies in the placebo effect and their use in the delivery of health care : a systematic review. » *Health Technology Assessment*, 3, 1-96

Cucherat M. (2000), « La recherche clinique est-elle une démarche scientifique ? Karl Popper et la recherche clinique. » *La Revue du Praticien*, 50, 1286-1289.

Cucherat M, Lièvre M, Leizorovicz A, Boissel JP. (2004), *Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale*. Paris, Flammarion

Cromie BW. (1963), «The feet of clay of the double-blind trial». *Lancet,* 186, 994-997.

Dagognet F. (1964), *La raison et les remèdes*. Paris, PUF

Dagognet F. (1996), L'objet valorisé. In : *Les dieux sont dans la cuisine. Philosophie des objets et objets de la philosophie*, Paris, Les Empêcheurs de penser en rond. Ed Synthélabo, 72-88

Dagognet F. (1998), L'expérimentation thérapeutique : pluralisme et structure. In : *Savoir et Pouvoir en médecine*, Le Plessis Robinson, Institut Synthélabo, 219-227

Dagognet F. (2003), « Thérapeutique, Médication ». In : Lecourt D. *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 1126-1130

Dagognet F, Pignarre P. (2005), *100 mots pour comprendre les médicaments. Comment on vous soigne,* Paris, Les empêcheurs de penser en rond/ Le Seuil

Dantzer R. (1989), *L'illusion psychosomatique.* Paris, Odile Jacob

Davies CE. (2002), «Regression to the mean or placebo effect? » In: Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engel LW. *The Science of Placebo. Toward an interdisciplinary research agenda*, London, BMJ Books, p158-166

De Craen AJM, Roos PJ, De Vries LA, Kleijnen J. (1996), «Effect of colour of drugs : systematic review of perceveid effect of drugs and their effectiveness». *British Medical Journal*, 313, 1624-1626

De Craen AJM et al. (1999), «Placebos and placebo effects in medicine : historical overview». *Journal of the royal society of medicine*, 92, 511-515

De Craen AJM, Tijssen JGP, De Gans J, Kleijnen J. (2000a), «Placebo effect in the acute treatment of migraine : subcutaneous placebos are better that oral placebos». *Journal of Neurology*, 247, 183-188

De Craen AJM, Moerman DE, Heisterkamp SH, Fytgat GNJ, Tijssen JPG, Kleijnen J. (2000b), «Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer.», *British Journal of Clinical Pharmacology*, 48, 853-860

De La Fuente-Fernadez R et al. (2001). « Expectation and dopamine release : mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. » *Science*, 293, 1164-1166.

De La Fuente-Fernandez R et al. (2002), «The placebo effect in neurological disorders*.», Lancet Neurology*, 1, 85-91

Delay J, Deniker P. (1961), *Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes*. Paris, Masson

Delay J, Pichot P. (1984), *Psychologie*, Paris, Masson

Devereaux PJ et al. (2003), « Double insu, vous êtes le maillon faible : au revoir ! » *EBM journal (Ed Française)*, 33, 5-6.

Di Blasi Z et al. (2001) , « Influence of context effects on health outcomes : a systematic review ». *Lancet*, 357, 757-762.

Di Blasi Z, Kleijnen J. (2003), « Context effects. Powerful therapies or methodological bias ?» *Evaluation and the Health Professions*, 26, 166-179.

Diehl HS, et al. (1938), «Cold vaccines. An evaluation based on, a controlled study». *Journal of American Medical Association*, 111, 1168-1173

Downing RW, Rickels K. (1978), « Nonspecific factors and their interaction with psychological treatment in pharmacotherapy », In : Lipton MA, DiMascio A, Killam KF (eds). *Psychopharmacology : a generation of progress*. New York, Raven Press, p1419-1427

Dubas F. (2005), *La médecine et la question du sujet. Enjeux éthiques et économiques.* Paris, Les belles lettres

Dubos R. (1973), *L'homme et l'adaptation au milieu*. Paris, Payot

Dubos R. (1980), *Préface.* In : Cousins N. (1980)*, La volonté de guérir*. Paris, Seuil

Egbert LD et al. (1964), «Reduction of post operative pain by encouragement and instruction of patients.», *New England Journal of Medicine*, 270, 825-827.

Einarson TE et al. (2001), 0Is the placebo powerless?», *New England Journal of Medicine*, 345, 1277.

Elwood M. (2007). *Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials*. Oxford Univeristy Press

Engel GL. (1962), *Psychological development in health and disease.* Philadelphia, W.B Saunders Compagny, p239-404

Engel GL. (1977), «The need for a new medical model: a challenge for biomedicine». *Science*, 196, 129-136.

Ernst E, Resch KL. (1995), « Concept of true and perceived placebo effects». *British Medical Journal*, 311, 551-553.

Ernst E. (1996), *Complementary Medicine: an objective appraisal*. Oxford, Butterworth Heineman

Ernst E, Herxheimer A. (1996b), « The power of placebo.», *British Medical Journal,* 313, 1569-1570.

Ernst E. (1997), «Pour une médecine complémentaire fondée sur la preuve.», *Annales de Médecine Interne*, 148, 472-476.

Ernst E. (2001), « Towards a scientific understanding of placebo effects». In : Peters D, ed. *Understanding the placebo effect in complementary medicine*, London, Churchill Livingstone, 17- 30.

Ernst E. (2008), « Placebo : new insights into an old enigma», *Drug Discovery Today*, 12, 413-418

Eschwège E, Bouvenot G, Doyon Françoise. (1990), *Essais thérapeutiques. Mode d'emploi*. Paris, Inserm

Fantini B. (1996), « Le concept de spécificité en médecine ». *Bulletin d'Histoire et d'Epistémologie des Sciences de la Vie*, 3, 104-113

Fantini B. (1999), « La microbiologie médicale ». In : Grmek MD, Fantini B (eds). *Histoire de la pensée médicale en occident. Tome 3. Du romantisme à la science moderne.* Paris, Seuil

Fagot-Largeault A. (1992a), « Les origines de la notion d'essai contrôlé randomisé en médecine ». *Cahiers d'histoire et de philosophie des sciences*, 40, 281-300.

Fagot-Largeault A (1992b), « Quelques implications de la recherche étiologique », *Sciences Sociales et Santé*, 10, 33-45

Fagot-Largeault A. (2001), « Expérimentation humaine ». In: *Nouvelle encyclopédie de bioéthique*. Bruxelles, De Boeck Université, 445-454.

Fagot-Largeault A (2003), « Preuve et niveau de preuve dans les sciences biomédicales », In : Changeux JP (dir). *La vérité dans les sciences*, Paris, Odile Jacob, 215-236

Federspil G, Berti T. (1999), « Les stratégies thérapeutiques ». In : Grmek MD, Fantini B. *Histoire de la pensée médicale en occident. Tome 3. Du romantisme à la science moderne.* Paris, Seuil

Feinstein AR. (1982) « An additional basic science for clinical medicine : II. The limitations of randomized trials », *Annals of Internal Medicine*, 99, 544-550.

Feinstein AR. (2002), «Post therapeutic response and therapeutic « style » : re-formulating the « placebo effect »». *Journal of Clinical Epidemiology,* 55, 427-429

Fields HL, Price DD. (1997), «Toward a neurobiology of placebo analgesia». In : Harrington A (ed), *The placebo effect. An interdisciplinary exploration*. Harvard University Press, 93-116

Fergusson D, et al. (2004). «Turning a blind eye : the success of blinding reported in a random sample of randomised, placebo controlled trials.», *British Medical Journal*, 328, 432-437

Finniss DG, et al. (2010), « Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects », *Lancet*, 375, 686-695

Fischer GN. (2002), *Traité de psychologie de la santé*. Paris, Dunod

Fisher RA. (1935), *The Design of Experiments*, London, Oliver & Boyd

Fisher S. (1970), «Nonspecific factors as determinants of behavioral response to drugs». In: Di Mascio A, Sahder RI (eds). *Clinical Handbook of psychopharmacology*. New York , Science House

Fisher S, Greenberg RP. (1993), « How sound is the double-blind design for evaluating psychotropic drugs? », *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 181, 345-350.

Fisher S, Greenberg RP. (1997), « The curse of the placebo: fanciful pursuit of a pure biological therapy. » In : *From placebo to panacea. Putting Psychiatric drugs to the test*. New York, John Wiley & Sons, p3-56.

Flaten MA, Simonsen T, Olsen H. (1999). « Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. » *Psychosomatic Medicine*, 61, 250-255.

Foucault M. (1963), *La naissance de la clinique*, Paris, PUF

Franck JD. (1961), *Persuasion and healing. A comparative study of psychotherapy*. The Johns Hopkins University Press

Franklin B, Bailly JS, Lavoisier A. (1785), *Rapport des commissaires chargés par le roi, de l'examen du magnétisme animal.* Nice, Gabriel Floteron

Freeman PR. (1993), « The role of p-values in analysing trial results». *Statistics in Medicine*, 12, 1443-1452

Friedman HS. (1993), « Interpersonal expectations and the maintenance of health», In : Blanck PD, Oatley K, Manstead ASR (eds). *Interpersonal expectations: theory, research, and applications*, Cambridge, Cambridge University Press, 179-193

Friedman LW, Furberg CD, DeMets DL. (1998), *Fundamentals of clinical trials*. New York, Springer-Verlag

Froment A. (2001), *Médecine scientifique. Médecine soignante*. Paris, Ed des archives contemporaines

Fulda S, Wetter TC. (2008), « Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies». *Brain*, 131, 902-917

Gadow KD, White L, Fergusson DG. (1986), « Placebo controls and double-blind conditions : placebo theory in experimental design». In : Gadow KD, Poling A (eds). *Methodological issues in human psychopharmacology. Avances in learning and behavioral disabilities* , S1. London, Jai Press

Gaudillere JP. (2002), « Des médicaments sous contrôle ». *La Recherche*, Hors-Série N°7, 102-104

Gavarret J. (1840), *Principes généraux de statistique médicale, ou développement des règles qui doivent présider à son emploi*. Paris, Bechet jeune et Labé

Gayon J. (2003), « Epistémologie de la médecine ». In : Lecourt D. *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 430-439

Geers AL, et al. (2005). « Reconsidering the rôle of personality in placebo effects : dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. » *Journal of Psychosomatic Research*, 58, 121-127

Geers AL, et al. (2007). « Further evidence for individual differences in placebo responding : an interactionist perspective. » *Journal of Psychosomatic Research,* 62, 563-570

Gigerenzer G. (2009), Comment : Randomized controlled trials and public policy. n : Mantzavinos C (ed), *Philosophy of the Social Sciences*, Cambridge, University Press, 207-214

Gluud LL. (2006), « Bias in clinical intervention research », *American Journal of Epidemiology*, 163, 493-501

Godfroid IO.(2003), *L'effet placebo. Un voyage à la frontière du corps et de l'esprit.* Socrate Ed, Belgique

Gold H, et al. (1937), «The xanthines (theobromine and aminophyliine) in the treatment of cardiac pain». *Journal of American Medical Association* 1937, 108, 2173-2179.

Goodwin JM, Goodwin JS. (1982), « Le placebo, histoire d'un concept », *Cahiers médicaux*,22, 1325-1327.

Gore SM. (1981), « Assessing clinical trials – why randomise ? », *British Medical Journal,* 282, 1958-1960

Gotzsche PC. (1994), «Is there logic on placebo», *Lancet*, 344, 925-926

Gracely RH, et al. (1985). « Clinicians' expectations influence placebo analgesia ». Lancet, i, 43

Greenland S. (1990), «Randomization, statistics and causal inference», *Epidemiology*, 1, 421-429

Greiner T, Gold H, et al. (1950), «A method for the evaluation of the effects of drugs on cardiac pain in patients with angina of effort :a study of khelling». *American Journal of Medicine*, 1950, 9, 143-155

Grencavage LM, Bootzin R, Shoham V. (1993), «Specific and nonspecific effects in psychological treatments.» In : Costello CG (ed). *Basic issues in psychopathology*. New York, Guilford, p359-376

Grmek MD, Gourevitch D. (1985), « Les expériences pharmacologiques dans l'Antiquité ». *Archives internationales d'histoire des sciences*, 35, 3-27.

Grmek MD. (1990), *Claude Bernard et la méthode expérimentale*. Paris, Payot

Grmek MD. (1997), *Le chaudron de Médée. L'expérimentation sur le vivant dans l'antiquité*.Paris, Institut Synthélabo

Grmek MD. (1999), «La révolution biomédicale du XXème siècle » In : Grmek MD, Fantini B. *Histoire de la pensée médicale en occident. Tome 3. Du romantisme à la science moderne.* Paris, Seuil

Grmek MD. (1999b), «Le concept de maladie» In :GrmekMD, Fantini B. *Histoire de la pensée médicale en occident. Tome 3. Du romantisme à la science moderne*. Paris, Seuil

Grünbaum A. (1981), « The placebo concept », *Behaviour Research and Therapy*, 19, 157-167

Grünbaum A. (1985), « Explication and Implications of the placebo concept». In : White L, Tursky B et Schwartz GE (Ed). *Placebo, Theory, Resarch, and Mechanisms*, New York, Guilford Press, p 9-36

Grünbaum A. (1986), « The placebo concept in medicine and psychiatry ». *Psychological Medicine*, 16, 19-38.

Grünbaum (1989), «The placebo concept in medicine and psychiatry.» In : Shepherd M, Sartorius N, eds. *Non-specific aspects of treatment.* Toronto, Hans Huber Publishers, p7-35

Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engel LW. (2002), *The Science of Placebo. Toward an interdisciplinary research agenda*, London, BMJ Books

Guyatt G, et al. (2008), «The philosophy of evidence-based medicine». In : Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook D (eds), *Users'guides to the medical litterature. A manual for evidence-based clinical practice*. Mc Graw Hill Compagnies, Toronto, 9-16

Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook D (eds), (2008), *Users'guides to the medical litterature. A manual for evidence-based clinical practice*. Mc Graw Hill Compagnies, Toronto

Guy-Coichard C. et al. (2005), « Comprendre l'effet placebo pour mieux traiter la douleur. », *Revue de Médecine Interne*, 26, 226-232

Guy-Coichard C. (2008), « Placebo versus bobo. Placebo et douleur : illusion ou histoire d'amour ?», Maire P, Boussageon R (dir), (2008), *Placebo. Le remède des remèdes*, Lyon, Jacques André, 69-80

Haake M et al. (2007), «German acupuncture trials (GERAC) for chronic low back pain : randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with three groups.», *Archives of Internal Medicine*, 167, 1892-1898

Hacking I. (1988) «Telepathy : origins of randomization in experimental design.», *Isis*, 79, 427-451

Hahn RA. (1997), «The nocebo phenomenon : scope and foundations». In : Harrington A. *The placebo effect. An interdisciplinary exploration*, Harvard University Press

Haour F. (2008), « Mécanismes neurobiologiques de l'effet placebo.». In : Maire P, Boussageon R (dir), *Placebo. Le remède des remèdes*, Lyon, Jacques André, 55-68

Harrington A. (1997), *The placebo effect. An interdisciplinary exploration*. Harvard University Press

Harrington A. (2002), « Seeing » the placebo effect : historical legacies and present opportunities », In : Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engel LW (eds). *The science of the placebo.* London, BMJ Books, p35-52

Herrstein RJ. (1962). « Placebo effect in the rat ». *Science*, 138, 677-8

Hill BA. (1951), «The clinical trial». *British Medical Bulletin*, 7, 278-282.

Hill BA.(1960), *Controlled Clinical Trials*. Oxford, Blackwell scientific publications

Healy D. (2002), *Le temps des antidépresseurs*, Le Plessis-Robinson, Les empêcheurs de penser en rond

Healy D. (2009). « La psychiatrie biaisée par les preuves ». In: Healy D. (Debeauche M, tr). « *Les médicaments psychiatriques démystifiés*. » Elsevier Masson, Issy-Les-Moulineaux

Hoffman GA, Harrington A, Fields HL. (2005), «Pain and the placebo. What we have learned». *Perspectives in Biology and Medicine*, 48, 248-265

Honigfeld G. (1964), «Non-specific factors in treatment. I. Review of placebo reactions and placebo reactors». *Diseases Nervous System*, 25, 145-156

Holland PW. (1986), «Statistics and causal inference». *Journal of American Statistical Association*, 81, 945–970.

Horwitz RI, et al. (1990), « Treatment adherence and risk of death after myocardial infarction ». *Lancet*, 336, 542-545

Horwitz RI et al. (1993), « Adherence to treatment and health outcomes.», *Arch Intern Med*, 153, 1863-1868.

Howick J. (2008), « Double-Blinding : The Benefits and Risks of Being in the Dark », *Centre for the Philosophy of the Natural and Social Science Discussion Paper Series*, (5 March 2008).

Howick J. (2009), « Placebo misery. Escaping from placebo prison », *British Medical Journa*l, 338,

Hrobjartsson A. (1996), «The uncontrollable placebo effect». *European Journal of Clinical Pharmacology,* 50, 345-348

Hrobjartsson A, Gotzsche PC. (2001), « Is the placebo powerless ? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment». *New England Journal of Medicine*, 344, 1594-1602.

Hrobjartsson A, Gotzsche PC. (2001b), «Core belief in powerful effects of placebo interventions is in conflict with no evidence of important effects in a large systematic review». *Advances in Mind-Body Medicine*, 17, 312-318

Hrobjartsson A. (2002), «What are the main methodological problems in the estimation of the placebo effects ?» *Journal of Clinical Epidemiology*, 55, 430-435
Hume D. (1947), *Enquête sur l'entendement humain. (1748).* Paris, Aubier

Ioannidis JPA et al. (2001), « Completeness of safety reporting in randomized trials. An evaluation of 7 medical areas. », *Journal of American Medical Association*, 285, 437-443.

Jacquard A. (1982), *Au péril de la science ? Interrogations d'un généticien*. Paris, Seuil

Jadad AR et al. (1996), « Assessing the quality of reports of randomized clinical trials : is blinding necessary ?», *Controlled Clinical Trials* 1996, 17, 1-12

Jadad A, Enkin MW. (2007), *Randomized controlled trials*. London, BMJ Books

Jones RA.(1977). *Self-fulfilling prophecies. Social, psychological, and physiological effects of expectancies*. John Wiley and Sons, Hillsdale

Jorland G. (1999), «La médecine statistique du docteur Louis». In : Faure O (dir). *Les thérapeutiques : savoir et usages*. Lyon, Marcel Merieux, 123-134

Jouanna J. (2001), «La notion de maladie chez Hippocrate», *La Revue du Praticien*, 51, 1985-1993

Joyce CRB. (1989), « Non-Specific Aspects of Treatment from the point of view of a clinical Pharmacologist ». In : Shepherd M, Sartorius N. (1989), *Non-specific aspects of treatment.* Toronto, Hans Huber Publishers, p57-82

Jüni P et al. (2001), «Assessing the quality of controlled trials». *British Medical Journal*, 323, 42-46.

Kalauokalani D, et al. (2001), « Lessons from a trial of acupuncture and massage for low back pain: patient expectations and treatment effects. », *Spine*, 26, 1418-1424

Kaptchuk TJ, Edwards RA, Eisenberg DM. (1996), « Complementary medicine : efficacy beyond the placebo effect». In : Ernst E (Ed). *Complementary Medicine : an objective appraisal*. Oxford : Butterworth-Heinemann, p42-70

Kaptchuk TJ. (1998a), «Intentional ignorance : a history of blind assessment and placebo controls in medicine ». *The Bulletin of the History of Medicine*, 72, 389-433.

Kaptchuk TJ. (1998b), « Powerful placebo : the dark side of the randomised controlled trial ». *Lancet*, 351, 1722-1725.

Kaptchuk TJ et al. (2000), «Do medical devices have enhanced placebo effects ?», *Journal of Clinical Epidemiology*, 53, 786-792.

Kaptchuk TJ. (2001), «The double-blind, randomised, placebo-controlled trial: Gold standard or golden calf ?», *Journal of Clinical Epidemiology*, 54, 541-549.

Kaptchuk TJ et al. (2006). « Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments.», *British Medical Journal*, 332, 391-7

Kaptchuk TJ, et al. (2008a), «Do « placebo responders » exist?» *Contempory Clinical Trials*, 29, 587-595

Kaptchuk TJ et al. (2008b), «Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome», *British Medical Journal*, 336, 999-1003

Kast EC et al. (1959), « A contribution to the methodology of clinical appraisal of drug reaction», *Psychosomatic Medicine*, 21, 228-234

Kiene H. (1996). « A critique of the double-blind clinical trial. Part 1», *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 2 (1), 74-80 et «A critique of the double-blind clinical trial. Part 2», *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 2 (2), 59-64.

Kienle GS, Kiene H. (1997), «The powerful placebo effect. Fact or fiction ?» *Journal of Clinical Epidemiology,* 50, 1311-1318

Kienle GS, Kiene H. (2001), «A critical reanalysis of the concept, magnitude and existence of placebo effects». In : Peters D, ed. *Understanding the placebo effect in complementary medicine*. London, Churchill Livingsstone,p 31-50

Kirsch I. (1985), *Changing Expectations. A key to effective psychotherapy.* Belmonnt, Brooks/Cole Publishing Compagny

Kirsch I et al. (1993), «Do double-blind studies with informed consent yield externally valid results ? », *Psychopharmacology*, 110, 437-442.

Kirsch I. (1997), «Specifying non specifics : psychological mechanisms of placebo effects.» In : Harrigton A (ed). *The placebo effect. An interdisciplinary exploration*. Harvard University Press, 166-186

Kirsch I. (2000), «Are drug and placebo effects in depression additive ?», *Biology Psychiatry*, 47, 733-735

Kirsch I. (2009), *The Emperor's new drugs. Exploding the antidepressant myth*. London, The Bodley Head

Kirsch I, Scoboria A. (2001), «Apples, oranges, and placebos : heterogeneity in a meta-analysis of placebo effects». *Advances in Mind-Body Medicine*, 17, 307 – 309

Kissel P, Barrucand D. (1964), *Placebos et effet placebo en médecine*. Paris, Masson et Cie

Kleijnen J, et al. (1994), « Placebo effect in double-blind clinical trials : a review of interactions with medications. », *Lancet*, 344, 1347-1349

Kleinman A, Guess HA, Wilentz JS. (2002), «An overview », In : Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engel (eds), *The Science of Placebo. Toward an interdisciplinary research agenda*, London, BMJ Books

Kotobi HK. (2009), *Le dualisme du corps et de l'esprit à l'épreuve de la douleur. Qu'est-ce que la douleur ? Tome 2*. Paris, L'Harmattan

Lachaux B, Lemoine P. (1988), *Placebo, un médicament qui cherche la vérité*. Mc Graw-Hill, Medsi

Lacchetti C, et al. (2008), « Surprising results of randomized trials», In : Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook D (eds), *Users'guides to the medical litterature. A manual for evidence-based clinical practice*. Mc Graw Hill Compagnies, Toronto, p113-151

Lasagna et al. (1954), « A study of placebo response ». *Journal of American Medical Association* , 16, 770-779

Lasagna L, Laties VG, Dohan JL. (1958), « Further studies on the « pharmacology » of placebo administration ». *Journal of Clinical Investigation*, 37, 533-537.

Lebreton D. (1995), *Anthropologie de la douleur*, Paris, Métailié

Lecourt D. (2003), « Médicament et individu ». In : *Dictionnaire de la pensée médicale*. Lecourt D (ed), Paris, PUF, 722-724.

Lecourt D. (2003), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF

Lefève C. (2000), «La thérapeutique et le sujet dans l'*Essai sur quelques problèmes concernant le normal et le pathologique* de G.Canguilhem.» In : Le Blanc G. *Lectures de Canguilhem. Le normal et le pathologique*. Fontenay/Saint Cloud, ENS

Lemoine P. (1996), *Le mystère du placebo*. Paris, Odile Jacob

Lemoine P, Lachaux B. -1998), « Placebo, effet placebo. » *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (Elsevier, Paris), 1-0110

Le Floch LP, Perlemuter L. (1995), *Essais thérapeutiques et études cliniques*. Paris, Masson

Leutcher AF et al. (2002), «Changes in brain function of depressed patients during treatment with placebo». *American Journal of Psychiatry*, 159, 122-129

Levine JD, Gordon NC, Fields HL. (1978). « The mechanism of placebo analgesia. », *Lancet*, 2, 8091, 654-657**.**

Levine JD, Gordon NC. (1984), «Influence of the method of drug administration on analgesic response». *Nature*, 312, 755-756.

Levi-Strauss C. (1958), « L'efficacité symbolique ». *Anthropologie structurale*, Paris, Plon, 205-226.

Lièvre M. (2003), « Les biais en recherche clinique », *La Revue du Praticien*, 53, 2096-2098.

Lilienfeld AM. (1982), «Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial». *Bulletin of The History of Medicine*, 56, 1-18.

Lind J. (1753), «The prophylaxis, or means of preventing this disease, especially at sea.» In : Anonymous. *A treatise of the scurvy*. Edinburgh : Sands, Murray, and Cochran, 137-177.

Lindhall O, Lindwall L. (1982), « Is all therapy just a placebo effect?», *Metamedecine*, 3**,** 255-259

Linde K. (2006), « Der spezifische Placeboeffekt. », *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz*, 49, 729-735.

Linde K, et al. (2007). « The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. ». *Pain*, 128, 264–71.

Lindeboom GA. (1957), «From the history of the concept of specificity», *Janus*, 46, 12-24

Loranger AW, Prout CT, White MA. (1961), « The placebo effect in psychiatry drug research». *Journal of American Medical Association*, 176, 920-925

Louis PCA. (1835), *Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires, et sur l'action de l'émétique et des vésications dans la pneumonie*. Paris, Baillère

Louis PCA. (1837), «The applicability of statistics and the practice of medicine». *Med Gaz*, 20, 490-491.

Löwy I. (1998), «Essais cliniques des thérapies nouvelles : une approche historique», *Médecine/Sciences*, 14, 122-127.

Löwy I. (2003), « Essai clinique ». In : Lecourt D. *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 443-448

McDonald C et al. (1983), «How much of the placebo effect is really statistical regression ?» *Statistics in Medicine*, 2, 417-427.

Macedo A. et al. (2006), «A meta-analysis of the placebo response in acute migraine and how this response may be influences by some of the characteristics of clinical trials». *European Journal of Clinical Pharmacology*, 62, 161-172.

Maire P. (1998a), « De l'hétérodoxie des remèdes rationnels : des illusions qui guérissent en médecine allopathique. » In : *Phénoménologie et psychanalyse : étranges relations*. J.C Beaune (ed). Paris, PUF, 145-162.

Maire P. (1998b), *Rationalité de la thérapeutique médicamenteuse. Irréductibilités*...Thèse complémentaire de pharmacie, Lyon

Maire P, Boussageon R (dir), (2008), *Placebo. Le remède des remèdes*, Lyon, Jacques André

Mantzavinos C. (2009), *Philosophy of the Social Sciences*, Cambridge, University Press

Marks H. (1999), *La médecine des preuves. Histoire et anthropologie des essais cliniques [1900-1990]*. Traduction française : Les empêcheurs de penser en rond. Le Plessis-Robinson : Synthélabo

Max MB, et al. (1988), « Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: a single-dose study of clonidine, codeine, ibuprofen, and placebo.», *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 43, 363-71.

Mayberg HS et al. (2002), «The functional anatomy of the placebo effect». *American Journal of Psychiatry*, 159, 728-737

Mill JS. (1988), *Système de logique déductive et inductive. Exposé des principes de la preuve et des méthodes de recherche scientifique*. Trad Française (de la 6° édition anglaise) par Louis Peisse, Librairie philosophique de Ladrange, Paris, 1866, Paris, Pierre Mardaga

Miller FG, Kaptchuk TJ. (2008), «The power of context: reconceptualizing the placebo effect.», *Journal of the Royal Society Medicine*, 101, 222–225

Miller FG, Colloca L, Kaptchuk TJ. (2009),« The placebo effect. Illness and interpersonal healing », *Perspectives in Biology and Medicine*, 52, 518-539

Modell W et al. (1960), «Interactions beetween pharmacodynamic and placebo effects in drug evaluations in man». *Nature*, 185, 538-539

Moerman D. (2000), « Cultural variations in the placebo effect : ulcers, anxiety, and blood pressure ». *Medical Anthropology Quarterly*, 14, 51-72.

Moerman D. (2002a), *Meaning, Medicine and the « placebo effect »*. Cambridge University Press

Moerman D. (2002b), «Explanatory mechanims for the placebo effects : cultural influences and the meaning response» In : Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engel LW. (eds), *The Science of Placebo. Toward an interdisciplinary research agenda*, London, BMJ Books, 77-107

Moerman D, Jonas WB. (2002c), «Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response.» *Annals of Internal Medicine*, 136, 471-476.

Moher et al. (2001), «The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials », *BMC Medical Research Methodology*, **1:**2doi:10.1186/1471-2288-1-2

Moncrieff J et al. (2004), «Active placebos versus antidepressants for depression», *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1.

Moncrieff J. (2009), *The myth of the chemical cure. A critique of psychiatric drug treatment*. London, Palgrave Macmillan

Mondloch MV, et al. (2001). "Does how you do depend on how you think you'll do? A systematic review of the evidence for a relation between patients' recovery expectations and health outcomes » *Canadian Medical Association Journal*, 165, 174-179

Montgomery G, Kirsch I. (1996). « Mechanisms of placebo pain reduction: an empirical investigation. » *Psychological Science*, 7, 174-176

Montgomery GH, Kirsch I. (1997). « Classical conditioning and the placebo effect. », *Pain*, 72, 107-103

Morabia A. (1996a), *Epidémiologie causale. Principes, exemples, théorie*. Genève, Médecine et Hygiène

Morabia A. (1996b), « Louis and the birth of clinical epidemiology ». *Journal of Clinical Epidemiology*, 49, 1327-1333.

Morasz L. (1999), « *Le soignant face à la souffrance* », Paris, Dunod

Moreau A, Boussageon R, Girier P, Figon S. (2006), « Efficacité de l'effet médecin en soins primaires », *La Presse Médicale*, 35, 967-973

Moreau A. (2008), « « L'effet médecin » à l'heure de l'EBM », In : Maire P, Boussageon R (dir). *Placebo, le remède des remèdes*. Lyon, Jacques André, p81-87

Moulin AM. (2003), « Etiologie ». In : *Dictionnaire de la pensée médicale*. Lecourt D (ed). Paris, PUF, 446-450

Nadeau R. (1999), *Vocabulaire technique et analytique de l'épistémologie*. Paris, PUF

Nash H. (1962), « The double-blind procedure : rationale and empirical evaluation ». *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 134, 34-37.

Neyman J. (1923/1990), «On the application of probability theory to agricultural experiments. Essay on principles. Section 9». *Statistical Science*, 5, 465–480.

Ogden J. (2008). « Les placebos et leurs relations avec les croyances, le comportement et la santé. » In : Ogden J, Desrichard O (tr). *Psychologie de la santé,* Bruxelles, De Boeck, p319-336

Paolaggi JB, Coste J. (2001), *Le raisonnement médical. De la science à la pratique clinique*. Paris, Estem

Papineau D. (1994), «The virtue of randomization». *The British Journal of the Philosophy of Science*, 45, 437-450

Park LC, Covi L. (1964), «Nonblind placebo trial: an exploration of neurotic patient's responses to placebo when its inert content is disclosed ». *Archives of General Psychiatry*, April 12, 36-45
Parsons HM. (1974), « What happened at Hawthorne ? », *Science*, 183, 922-938.

Paterson C, Dieppe P. (2005), « Characteristic and incidental (placebo) effects in complex interventions such as acupuncture », *British Medical Journal,* 330, 1202-1205

Paul GL. (1985), «Can Pregnancy be a placebo effect ? : terminolgy, designs, and conclusions in the study of psychosocial and pharmacological treatments of behavioral disorders». In : White L, Tursky B, Schwartz GE (eds). *Placebo : Theory, research and mechanisms*. New York, Guilford Press, 137-166

Pearson K. (1904), «Report on certain enteric fever inoculation statistics». *British Medical Journal*, 2, 1243-1246

Penick SB, Hinkle LE. (1964), « The effect of expectation on response to phenmetrazine ». *Psychosomatic Medicine*, 26, 369-373

Penick SB, Fisher S. (1965). «Drug-set interaction: Psychological and physiological effects of epinephrine under differential expectations.»*Psychosomatic Medicine*, 27, 177-182

Pepper OHP. (1945), «A note on the Placebo», *American Journal of Pharmacy*, 117, 409-412.

Perrin LF. (1980), *Les essais thérapeutiques chez l'homme*. Paris, PUF

Peters D. (2001), *Understanding the placebo effect in complementary medicine*, London, Churchill Livingstone,

Petrovic AG. (1983), « Types d'explication dans les sciences biomédicales et en médecine », pp In : *L'explication dans les sciences de la vie*, Barreau H (dir), Paris, CNRS (eds), 199-258.

Pichot P.(1961), « A propos de l'effet placebo », *Revue de Médecine Psychosomatique* 1961, 3, 37-40

Pignarre (1995). *Les deux médecines. Médicaments, psychotropes et suggestion thérapeutique*. Paris, La découverte.

Pignarre P. (1996), « C'est donc cela la médecine moderne ? François Dagognet et

les médicaments», In : Damien R. *François Dagognet, une philosophie à l'œuvre,* Paris, Les empêcheurs de penser en rond, 131-138

Pignarre P. (1997), *Qu'est-ce qu'un médicament ? Un objet étrange, entre science, marché et société*. Paris, La découverte.

Pignarre P. (2001), « L'effet placebo n'existe pas. », *Ethnopsy. Les mondes contemporains de la guérison*, 3, 123-140

Pignarre P. (2003), « Placebo ». In : Lecourt D. *Dictionnaire de la pensée médicale*. Paris, PUF, 876-879

Pignarre P. (2005), « Le moment est venu d'être modeste » In : Colloque international. *Pratiques soignantes, éthique et sociétés. Impasse, alternatives et aspects interculturels.* Lyon ; 2005. http://agora.qc.ca/colloque/pses2005.nsf

Pollo A, et al. (2001), « Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance ». *Pain,* 93, 77-84.

Porter R. (1997), « Les stratégies thérapeutiques ». In : Grmek MD, Fantini B. *Histoire de la pensée médicale en occident. Tome 2. De la Renaissance aux Lumières*, Paris, Seuil.

Preference Collaborative Review Group. (2008), Patients' preferences within randomised trials: systematic review and patient level meta-analysis. *British Medical Journal*, 337: a1864

Price DD. (2001), « Assessing placebo effects without placebo groups: an untapped possibility ? » Pain, 90, 201-203.

Price DD et al. (2007), « Placebo analgesia is accompagnied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients». *Pain*, 127, 63-72

Price DD, Finniss DG, Benedetti F. (2008), « A comprehensive Review of the placebo effect : recent advances and current thought », *Annual Review of Psychology ,* 59, 565-590

Puech J, Ortlieb JJ. (1963). « Evaluation de la valeur thérapeutique d'un médicament. Méthode des placebos. Critique méthodologique » *La Presse Médicale*, 71, 2168-2170.

Ravaud P. (2000), « Evidence-based medicine : du concept à la pratique. », *Revue de Médecine Interne*, 21, 21-23

Resch KL, Ernst E. (1996), «Research methodologies in complementary medicine : making sure it works». In : Ernst E, ed. *Complementary Medicine : an objective appraisal*. Oxford, Butterworth Heineman, 18-30

Reuchlin M. (1992), *Evolution de la psychologie différentielle*. Paris, PUF

Reuchlin M. (2003), « Contributions à l'histoire des méthodes statistiques employées en psychologie. 2. Les plans d'expérience et l'analyse de variance : Ronald Aymler Fisher (1890-1962) », *Psychologie et histoire*, 4, 31-60

Ricard J. (2003), « Emergence, organisation et causalité dans les systèmes biologiques ». In : Viennot L, Debru C. *Enquête sur le concept de causalité*. Paris, PUF, 179-195.

Rickels K. (1968), *Non-specific factors in drug therapy.* Springfield , Charles C. Thomas Publisher

Rickels K et al. (1970), « Is a double-blind clinical trial really double-blind ? » *Psychopharmacologia*, 16, 329-336

Rinkel M. (1963), *Specific and Non-specific factors in psychopharmacology*. New York, Philosophical Librairy

Rochon PA, et al. (1999), «Are randomized contol trial outcomes influenced by the inclusion of a placebo group ? A systematic review of nonsteroidal antiinflammatory drug trials for arthritis treatment.», *Journal of Clinical Epidemiology*, 52, 113-122.

Rosenbaum P. (2005), « Heterogeneity and Causality: Unit Heterogeneity and Design Sensitivity in Observational Studies », *The American Statistician*, 59, 147-152

Rosenberger WF. (2002), *Randomization in Clinical Trials. Theory and Practice*. New York , John Wiley & Sons

Rosenthal R. (1973). « The Pygmalion effect lives. ». In : Schell RE. *Readings in Developmental Psychology.*

Rosenthal R. (1985), «Designing, analyzing, interpreting, and summarizing Placebo studies».In : White L, Tursky B, Schwartz GE (eds). *Placebo : Theory, research and mechanisms*. New York, Guilford Press,110-136

Rosenthal R, Jacobson L. (1966). "Teachers' expectancies : determinants of pupils'QI gains." *Psychological Reports*, 19, 115-118

Rosenthal R, Rosnow RL. (2009), *Artifact in behavioral research. A re-issue (1964).* Oxford University Press

Ross S, Krugman AD, Lyerly SB, Clyde DJ. (1962), «Drugs and placebos: a model design», *Psychological Reports*, 10, 382-392.

Ross S, Buckalew LW. (1985), «Placebo agentry : assessment of drug and placebo effect.». In : White L, Tursky B, Schwartz GE (eds). *Placebo : Theory, research and mechanisms*. New York, Guilford Press, 67-82.

Rothwell PM. (2005), «Treating individuals 1. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?"», *Lancet*, 365, 82-93

Rotter JB. (1954). *Social learning and clinical psychology*. Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall

Rotter JB. (1966). « Generalized expectancies for internal versus external control of reinfocement. » *Psychological Monographs*, 80 (1, Whole N° 609)

Roustang F. (2000), *La fin de la plainte*. Paris, Odile Jacob

Rubin DB. (1974), «Estimating causal effects of treatment in randomized and nonrandomized studies». *Journal of Educational Psychology*, 66, 688-701

Schaffner KF. (1983), «Clinical Trial : The Validation of Theory and Therapy». In : Cohen RS *Physics, philosophy, and psychoanalysis: essays in honor of Adolf Grünbaum.* Boston, Kluwer Academic Publishes,191-208.

Schaffner KF. (1993), *Discovery and explanation in biology and medicine.* University of Chicago Press

Schulz KF et al. (1995), « Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials », *Journal of American Medical Association*, 273, 408-412.

Schulz KF et al. (2002), « Blinding in randomised trials: hiding who got what ». *Lancet*, 359, 696-700.

Schulz KF, Grimes DA. (2006), *The Lancet Handbook of Essential concepts in clinical research*. Oxford, Elsevier

Schwartz D. (1963), *Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes*. Paris, Flammarion

Schwartz D. (1994), *Le jeu de la science et du hasard*. Paris, Flammarion

Schwartz D, Lellouch JP (1970), *Essai thérapeutique chez l'homme*. Paris, Flammarion

Scott DJ, et al. (2007), « Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. » *Neuron*, 55, 325-336

Senn S. (2004), « Individual response to treatment : is it a valid assumption ?» *British Medical Journal*, 329, 966-968

Senn S. (2007), *Statistical Issues in drug developpment*. JohnWiley & Sons

Shapiro AK. (1961), «Factors contributing the placebo effect : their implications for psychotherapy». *American Journal of Psychotherapy*,18, 73-88.

Shapiro AK. (1964), «A historic and heuristic definition of the placebo». *Psychiatry*, 24, 52-8

Shapiro AK. (1968), «The placebo response». In : Howells JG, *Modern perspectives in world psychiatry*. Edinburgh, Oliver and Boyd.

Shapiro AK and Morris LA. (1978), «The placebo effect in medical and psychological therapies.» In : Garlfield SL, Bergin AE, eds. *Handbook of psychotherapy and behavior change*. New York, Wiley, 369-410

Shapiro AK, Shapiro E. (1997), *The powerful placebo. From ancient priest to modern physician.* London, John Hopkins University Press

Shepherd M. (1993), «The placebo : from specificity to the non-specific and back ». *Psychological Medicine*, 23, 569-578.

Shepherd M, Sartorius N. (1989), *Non-specific aspects of treatment.* Toronto, Hans Huber Publishers

Siegel D. (1999), « Healing words. Emotional expression and disease outcome. », J*ournal of American Medical Association*, 281, 1328-1329

Siegel S. (2002), «Explanatory mechanisms for placebo effects : Pavlovian conditionning.» In : Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engel LW. (eds), *The Science of Placebo. Toward an interdisciplinary research agenda*, London, BMJ Books, 133-157

Simon S. (2006), *Statistical Evidence in Medical Trials: What Do They Really Tell Us ?* Oxford, Oxford University Press

Simpson SH, et al. (2006), « A meta-analysis of the association beetween adherence to drug therapy and mortality. » *British Medical Journal*, 333, 15-19

Sinding C. (2003), « Médecine expérimentale ». In : Lecourt D. *Dictionnaire de la pensée médica*le, Paris, PUF, 718-722.

Sjöqvist F. (1985), « Interindividual differences in drug responses : an overview. » In: Rowland M, Sheiner LB, Steimer JL. *Variability in drug therapy. Description, Estimation, and Control*. New York, Raven Press, 1-11

Skovlund E. (1991), « Should we tell trial patients that they might receive placebo ? » *Lancet*, 337, 1041

Skrabanek P, McCormick J. (1992), « Les placebos », *Idées folles, idées fausses en médecine*. Paris, Odile Jacob, p11-32

Smyth JM, et al. (1999), «Effects of writing about of stressful experiences on symptom reduction in patients with asthma or rheumatoid arthritis. A randomized trial.», *Journal of American Medical Association*, 281, 1304-1309

Sneed JR, et al. (2008), «Design Makes a difference : a meta-analysis of antidepressant response rate in placebo-controlled versus comparator trials in late-life depression.». *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 65-73

Sohl SJ, et al. (2009) "A meta-analysis of the relationship between response expectancies and cancer treatment-related side effects". *J Pain Symptom Manage*, 38, 775-784

Spilker B. (1984), *Guide to clinical studies and developing protocols*. New York : Raven Press

Spiro HM. (1986), *Doctors, Patients and Placebos*. New Haven and London, Yale University Press

Spriet A, Dupin-Spriet T, Simon P. (1992), *Méthodologie des essais cliniques des médicaments*, Paris, Karger

Spriet A, Simon P. (1977), « Les essais contrôlés : de la question à la réponse ». *La Revue de Médecine*, 18, 1651-1657.

Starobinski J. (2003), « Guérison ». In : Lecourt D. *Dictionnaire de la pensée médicale*. Paris, PUF, 546-553

Stengers I. (1999), « Le médecin et le charlatan », In : *Médecins et sorciers*, Tobie Nathan et Isabelle Stengers, Le Plessis-Robinson, Les Empêcheurs de penser en rond

Stewart M, Brown JB, Freeman TR. (2003), *Patient-Centered Medicine. Transforming the clinical method*. Oxon, Radcliffe Medical Press

Sullivan MD. (1993), «Placebo controls and epistemic control in orthodox medicine». *The Journal of Medicine and Philosophy*, 18, 213-231.

Temkin O. (1963), «The scientific approach to disease : specific entity and individual sickness». In : Crombie AC (ed), *Scientific Change. Historical studies in the intellectual, social and technical conditions for scientific discovery and technical invention, from antiquity to the present*, Glasgow, The University Press, 629- 647

Thalabard JC. (2008), « Le Placebo : un concept nécessaire ? ». In : Maire P, Boussageon R (dir), *Placebo. Le remède des remèdes*, Lyon, Jacques André, p135-141

Thomas KB. (1987), «General practice consultations : is there any point in being positive ?», *British Medical Journal*, 294, 1200-1202

Thomson R. (1982), «Side effects and placebo amplification.», *British Journal of Psychiatry*, 140, 64-68.

Thurin JM, Baumann N. (2003). *Stress, pathologies et immunité*. Paris, Flammarion

Touwaide A. (1993), «Les stratégies thérapeutiques : les médicaments». In : Grmek MD, Fantini B. *Histoire de la pensée médicale en occident. Tome 1. Antiquité et Moyen Age*, Paris, Seuil.

Turner JA et al. (2002), «Blinding effectiveness and association of pretreatment expectations with pain improvement in a double-blind randomized controlled trial». *Pain*, 99, 91-99.

Tuteur W. (1958), «The "double blind" method: its pitfalls and fallacies.», *American Journal of Psychiatry*, 114, 921-922.
Uhlenhuth EH et al. (1966), «Drug, doctor's verbal attitude and clinic setting in the symptomatic response to pharmacotherapy». *Psychopharmacologia*, 9, 392-418.

Vase L, Riley III JL, Price DD. (2002), « A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia ». *Pain*, 99, 443-452

Vase L et al. (2003), «The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation». *Pain*, 105, 17-25

Verne et al. (2003), «Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irrtable bowel syndrome (IBS) patients.», *Pain*, 105, 223-230

Vickers AJ, De Craen AJM. (2000). « Why use placebos in clinical trials ? A narrative review of the methodological literature». *Journal of Clinical Epidemiology*, 53, 157-161.

Voudouris NJ, et al. (1989), "Conditioned response models of placebo phenomena : further support.", *Pain*, 38, 109-116

Waber RL, et al. (2008), «Commercial Features of Placebo and Therapeutic efficacy.», *Journal of American Medical Association*, 299, 1016-1017

Wager TD et al. (2004), «Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain». *Science*, 303, 162-1167.

Wager TD. (2005), « Expectations and anxiety as mediators of placebo effects in pain ». *Pain*, 115, 225-226

Wagner A. (1999), «Causality in complex systems ». *Biology and Philosophy*, 14, 83-101.

Walach H. (2001), «The efficacy paradox in randomized controlled trials of CAM and Elsewhere : beware of the placebo trap. » *Journal of alternative and*

complementary medicine, 7(3), 213-218

Waring D. (2003). « Paradoxical drug response and the placebo effect : a discussion of Grünbaum's definitional scheme.» *Theoretical Medicine*, 24, 5-17.

Weber BH. (1999), «Irreductible complexity and the problem of biochemical emergence ». *Biology and Philosophy*, 14, 593-605.

White L, Tursky B, Schwartz GE. (1985), *Placebo. Theory, Research, and Mechanisms*. New York, Guilford Press

White L, Tursky B, Schwartz GE. (1985), « Proposed Synthesis of Placebo Models». In : White L, Tursky B, Schwartz GE. (eds). *Placebo. Theory, Research, and Mechanisms*. New York, Guilford Press, 431-448

White K et al. (1992), «Side effects and the "blindability" of clinical drug trials.», *American Journal of Psychiatry*, 149, 1730-1731

Wickramasekera I. (1985). "A conditioned response model of the placebo effect : predictions from the model." In : White L, Tursky B, Schwartz GE (eds). *Placebo : Theory, research and mechanisms*. New York, Guilford Press, 255-287

Wilkins W. (1985), «Placebos controls and concepts in chemotherapy and psychotherapy research.» In : White L, Tursky B, Schwartz GE (eds). *Placebo : Theory, research and mechanisms*. New York, Guilford Press, 83-109

Wolf S. (1950), «Effects of suggestion and conditioning on the action of chemical agents in human subjects. The pharmacology of Placebos.», *Journal of Clinical Investigation*, 29, 100-109

Wolf S. (1959), «The pharmacology of placebo». *Pharmacological reviews*, 11, 689-704.

Wolff HG, Dubois EF, Lipkin M, Gold H. (1946),«Cornell Conferences on Therapy : use of placebos in therapy». *New York State Journal of Medicine*, 46, 1718-1727.

Worral J. (2002), «What Evidence in Evidence-Based-Medicine». *Philosophy of Science*, 69, S316-S330

Worral J. (2007), «Evidence in Medicine and Evidence-Based Medicine », *Philosophy Compass*, 2, 981-1022

Wulff, Andur Pedersen, Rosenberg. (1993), *Invitation à la philosophie de la médecine*. Montpellier, Sauramps médical

Zarifian E. (1987), « Eloge du placebo », *Act Med Inter Psychiatrie*, 48, 1187-1188.