

> Parmi les questions discutées en éthique de la recherche, il en est une qui resurgit de façon récurrente, c'est celle de l'usage du placebo. Cette question était au cœur des discussions précédant l'adoption de la dernière révision de la Déclaration d'Helsinki, en octobre 2000 à Édimbourg. Élaborée par l'Association médicale mondiale, la Déclaration d'Helsinki a pour objectif de fournir des recommandations destinées à guider les médecins et autres participants dans leurs recherches sur l'être humain. <

L'éthique de la recherche et l'usage du placebo : un état de la question au Canada

Bernard Keating



Faculté de théologie et de sciences religieuses,
Centre de recherche
Université
Laval Robert-Giffard,
Université Laval,
2601, avenue de la
Canardière, Beauport,
Québec, G1J 2G3, Canada.
bernard.keating@ftsrl.ulaval.ca

d'Helsinki amendée en octobre 2000, d'autre part, a conduit à la création conjointe, par les Instituts

de recherche en santé du Canada et par Santé Canada, de l'Initiative nationale sur le placebo, dont le mandat est de proposer une issue à l'impasse actuelle. Le rapport de ce comité est attendu en 2003. On peut également souligner la publication de deux rapports importants, qui auront vraisemblablement un impact significatif puisqu'ils invitent à une plus grande rigueur dans la politique de la recherche: le rapport McDonald [5] et celui du Vérificateur général du Québec [6]*. Si, répondant à ces appels, les Comités d'éthique de la recherche canadiens appliquaient plus rigoureusement la règle 7.4 de l'Énoncé de politique des Trois Conseils, de nombreux protocoles de recherche multicentriques seraient refusés au Canada alors qu'ils seraient acceptés aux États-Unis. Le clivage entre les dispositions canadienne et américaine en matière d'éthique de la recherche deviendrait alors, par le fait même, plus évident.

Objectif de cet article

Le Canada fera-t-il marche arrière par rapport à l'EPTC et s'alignera-t-il sur la position américaine, adoptant ainsi une attitude plus libérale en matière de placebo? Un tel revirement aurait des avantages indéniables: dans un contexte où la recherche abolit les frontières et où les protocoles multicentriques foisonnent, l'harmo-

Aux termes de la dernière révision, ce sont les partisans d'un usage très limité du placebo qui semblaient avoir eu gain de cause. Depuis, la publication en octobre 2001 de la Note de clarification, qui autorise une lecture libérale de l'article 29 de la Déclaration, a constitué un nouveau rebondissement dans cette affaire. Rebondissement précédé de nombreux autres dans cette longue saga: parmi les plus significatifs, l'article de Rothman et Michels [1], en 1994, remettait en question la légitimité de l'utilisation du placebo, une pratique alors perçue dans le milieu de la recherche nord-américaine comme une nécessité scientifique et réglementaire. Viennent ensuite le scandale provoqué par l'utilisation du placebo chez des populations du tiers-monde [2], en dépit de l'existence d'un traitement standard, et, enfin, l'actuelle polémique au sujet des chirurgies placebos, effectuées pour évaluer l'efficacité des greffes de tissus fœtaux dans le traitement de la maladie de Parkinson [3].

Sur la scène canadienne, la question du placebo a été au cœur des discussions qui ont accompagné l'adoption en 1998, par les trois grands organismes fédéraux qui subventionnaient la recherche universitaire à l'époque, de l'Énoncé de politique des Trois Conseils (EPTC) [4].

Le clivage entre les exigences réglementaires de la *Food and drug administration* (FDA) américaine et du Programme des produits thérapeutiques (PPT) de Santé Canada, d'une part, et les exigences éthiques formulées dans l'EPTC et dans la version originale de la Déclaration

* Le vérificateur général du Québec a mandat de l'Assemblée nationale du Québec de s'assurer de la bonne gestion des fonds et biens publics.



nisation des exigences réglementaire et éthique est un impératif d'efficacité.

Toutefois, la question éthique se démarque des questions techniques: elle n'a pas trait à l'efficacité de la recherche, mais au respect des personnes et aux exigences qui découlent de la dignité qu'on leur reconnaît. Elle implique qu'on rende compte de façon argumentée de la légitimité des règles en vigueur et des propositions d'amendement à ces règles. Il s'agit de vérifier ou d'établir le bien-fondé des points de vue avancés. Cet article propose une analyse rigoureuse de l'argumentation et une mise à plat de ses présupposés théoriques.

Les tendances qui se dessinent dans le champ de l'éthique de l'expérimentation chez l'être humain seront ensuite abordées. Enfin, nous mettrons en évidence le fait que le débat sur le placebo déborde de beaucoup cette question. Il est sous-tendu par une tension vive entre deux conceptions de la pratique de la médecine: une première héritée de la tradition hippocratique, une seconde de type « contractualiste ». Dans la première, le médecin est en priorité redevable de sa conduite devant la communauté morale composée par ses pairs; dans la seconde, les devoirs du médecin se définissent en priorité au sein d'une relation de type contractuelle avec son patient.

Les réflexions à l'appui du débat sur l'usage du placebo

La critique de l'usage du placebo: un « pavé dans la mare »

Le titre de l'article de Rothman et Michels [1], *The continuing unethical use of placebo controls*, résume, en une formule choc, la position des auteurs. Ceux-ci s'étonnent en effet de la persistance de l'usage du placebo à une époque où les exigences éthiques en matière d'expérimentation chez les humains se resserrent toujours plus. Le jugement est catégorique et sans appel: un protocole de recherche est contraire à l'éthique si des patients sont assignés à un placebo en dépit de l'existence d'un traitement standard. À l'appui de ce jugement, la déclaration d'Helsinki (1964), qui rappelle que « lors d'un examen clinique - avec ou sans groupe témoin - le malade [bénéficie] des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles ». Après avoir rappelé que la Déclaration prévoit que les publications dérogeant à ce principe ne peuvent être publiées dans des revues avec comités de lecture*, Rothman et Michels offrent en exemple une série de publications où

cette disposition est demeurée lettre morte. Ils insistent sur le fait que, pour la FDA, le placebo constitue la règle d'or. Ils discutent également la question de la « nécessité scientifique » du placebo, et des avantages économiques liés à la taille réduite des groupes de sujets dans les protocoles placebo. Ces auteurs examinent trois arguments, dont celui de la supériorité statistique du placebo, et concluent qu'il n'y a pas d'appuis scientifiques solides en faveur de celui-ci. Ils font enfin valoir que la meilleure façon d'obtenir des résultats scientifiquement significatifs est d'augmenter sensiblement le nombre de sujets et non d'utiliser le placebo.

La critique de l'usage dogmatique du placebo

Si l'on peut accorder à Rothman et à Michels le mérite d'avoir donné l'alerte, celui d'avoir élaboré une critique systématique de l'usage du placebo revient à Freedman, Weijer et Glass [7, 8]. Dans deux articles parus en 1996, ils analysent successivement les « mythes empiriques et méthodologiques » et les « mythes éthiques, légaux et réglementaires » soutenant cette pratique. Encore une fois, le titre choisi traduit clairement l'opinion des auteurs. Par l'expression *placebo orthodoxy*, ils fustigent la croyance selon laquelle seul le placebo pourrait fournir des données adéquates sur les effets d'un traitement. Le propos n'est donc pas de condamner tout usage du placebo, mais de le limiter aux traitements de première génération, c'est-à-dire pour lesquels il n'existe pas de traitement normalisé. Les arguments en faveur du placebo sont résumés sous forme d'affirmations qualifiées de « mythes », et sont par la suite critiqués de façon à convaincre qu'il s'agit bien de « mythes » et non de vérités établies. L'analyse effectuée ici concernera plus particulièrement la critique des « mythes » de nature éthique.

Le premier « mythe » identifié concerne la Déclaration d'Helsinki. Les auteurs reconnaissent d'emblée les difficultés engendrées par le critère des « meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage »**. Ils proposent donc deux formulations alternatives: la première fait appel au langage normatif de l'éthique, la seconde au langage scientifique. La première formulation interdit formellement de sacrifier ou de compromettre le droit du patient à un traitement médical optimal. De l'avis des auteurs, les études avec placebo sont contraires à l'éthique, précisément parce que les sujets du groupe témoin reçoivent un traitement qui serait, le cas échéant, jugé inférieur par la communauté des experts. Ce n'est pas le cas lorsque le groupe

* Association médicale mondiale. Déclaration d'Helsinki, article 16 de la révision de 1996 et article 27 de celle de 2000.

** Association médicale mondiale. Déclaration d'Helsinki, article 24 de la révision de 1996 et article 29 de celle de 2000.

témoignait le traitement standard: le bien du patient n'est pas sacrifié puisque les chercheurs ont de bonnes raisons de croire que le médicament à l'étude est d'efficacité égale, sinon supérieure, au médicament de référence, le traitement standard. La seconde formulation fait appel à l'exigence, méthodologique, de démarrer un essai clinique avec une « hypothèse nulle »: au départ d'un essai clinique, il doit exister une égalité relative de chacune des substances ou procédures utilisées. C'est la situation qualifiée en français d'équilibre clinique, et d'*equipoise* en anglais. Alors que certains rejettent cette notion au profit du « principe d'incertitude » [9-12], c'est à cet équilibre clinique que fait appel l'énoncé de politique des Trois Conseils au Canada. Ce choix de l'équilibre clinique comme principe cardinal de l'éthique des essais cliniques conduira naturellement à une politique restrictive en matière d'utilisation du placebo.

Le second « mythe » examiné concerne les torts ou dommages pouvant être causés par l'utilisation du placebo. Il est ainsi affirmé que le cœur du litige serait la question du rapport risque/bénéfice. L'affirmation, qui apparaît comme une évidence, peut toutefois être interprétée dans des directions parfaitement opposées. Il peut s'agir soit du constat de la place matériellement importante occupée par cette question dans le débat, soit de l'affirmation selon laquelle c'est à partir de l'évaluation du ratio coût/bénéfice de la pratique du placebo qu'on peut trancher la question de sa légitimité. Les auteurs reconnaissent d'emblée que la pratique du placebo se déroule dans des cadres qui minimisent singulièrement les risques pour la santé ou les effets à long terme. Ce qu'ils critiquent, toutefois, est le caractère réductionniste de l'évaluation des risques. Ainsi, celle-ci néglige systématiquement la détresse psychologique et sociale, pour s'en tenir aux facteurs les plus facilement objectivables. La question des risques et torts possibles est également envisagée sous son aspect légal. L'argumentation légale déployée incorpore un argument proprement éthique. Dans une conception normative de la médecine, elle fait du devoir de soigner un devoir *prima facie*. De l'avis des auteurs, le médecin qui, en dépit de l'existence d'un traitement standard, fait usage du placebo, s'expose à subir les rigueurs de la loi.

L'objection à cet argument surgit naturellement: le consentement éclairé du sujet ne constitue-t-il pas une justification éthique suffisante? Il s'agit du troisième mythe examiné. Les auteurs insistent sur le fait que la Déclaration d'Helsinki requiert le respect de deux conditions indépendantes pour qu'un essai clinique soit jugé acceptable: un rapport risque/bénéfice acceptable et un consentement libre et éclairé. Un risque disproportionné ne saurait donc être compensé par un excellent

processus de consentement. Certes, mais les auteurs n'envisagent pas la possibilité que le ratio risque/bénéfice soit favorable et le processus de consentement bien structuré. Cette hypothèse est d'emblée reléguée dans l'ombre, au profit de l'exposé des problèmes pratiques. Les auteurs sont manifestement sceptiques quant à la possibilité qu'une personne raisonnable acquiesce à un protocole où il est fait usage du placebo. L'insistance sur les risques de coercition ou sur les difficultés d'une information suffisante fait en sorte qu'un des points majeurs d'achoppement de ce débat est soustrait à l'analyse. En réalité, la question est de savoir si un médecin peut, en vertu du respect du principe d'autonomie, demander à son patient d'être relevé de son devoir professionnel. Plus précisément encore, proposer un protocole avec placebo, n'est-ce pas violer le principe général formulé à l'article 5 de la Déclaration d'Helsinki, qui stipule « dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet »?

Le quatrième « mythe » dénoncé par Freedman *et al.* est de prétendre que c'est la loi américaine qui contraindrait à l'usage du placebo, alors que cette obligation découle de la réglementation. Cette critique débordant le cadre de cet article ne sera pas abordée.

Le cinquième « mythe » concerne la définition du traitement standard. Les adversaires et les promoteurs de l'utilisation du placebo s'accordent sur le fait que celle-ci est justifiée quand il n'existe pas de traitement standard. Or, un nouveau différend surgit, à propos de la définition même de ce traitement. En effet, cette définition est susceptible de jouer un rôle stratégique dans l'analyse des protocoles avec placebo, puisque c'est l'absence d'un tel traitement qui constituera la justification possible de son emploi.

La préparation de l'énoncé de politique des Trois Conseils

Les consultations sur le document de travail publié en mars 1996 par le Groupe de travail des Trois Conseils ont donné lieu à deux prises de position par des associations professionnelles, le Collège canadien de neuropsychopharmacologie (CCNP) et l'Association des psychiatres du Canada (APC). L'implication de ces associations dans les discussions sur l'usage du placebo survient en écho à un débat qui leur est propre, interne à la psychiatrie. Les essais placebo sont en effet courants dans ce domaine de la médecine, particulièrement dans le développement des antidépresseurs. Ils seraient justifiés par le taux élevé de réponses au placebo [13], ainsi que par la nécessité de développer des médicaments provoquant



moins d'effets secondaires et d'offrir une alternative aux patients dont les symptômes ne sont pas soulagés par les traitements disponibles [14]. Les auteurs prennent en effet appui sur le taux élevé de réponse au placebo dans la dépression pour faire valoir que le sujet dépressif n'est pas vraiment désavantagé s'il reçoit un placebo. Par ailleurs, comme l'avantage des nouveaux médicaments psychiatriques ne réside généralement pas dans une plus grande efficacité, mais dans de moindres effets secondaires, la valeur thérapeutique de ces médicaments ne pourrait donc pas être validée par des études d'équivalence.

Le document du CCNP [15] est de facture très sobre. Les auteurs identifient de façon précise le problème éthique découlant de la non-administration du traitement standard, mais ne s'engagent pas explicitement dans l'argumentation éthique. Ils prennent néanmoins un parti critique à l'égard du texte en projet, qui proposait déjà de limiter l'usage du placebo aux situations pour lesquelles il n'existe pas de traitement standard. L'argument décisif pour les auteurs est qu'une telle règle augmenterait le nombre de patients exposés à un traitement inefficace ou dangereux : une recherche comparant un médicament expérimental à un médicament standard requiert en effet, pour des raisons de puissance statistique, un plus grand nombre de sujets pour obtenir des résultats fiables. La logique de leur argumentation est celle du calcul utilitariste.

L'APC*, de son côté, se livre à une discussion plus systématique des arguments éthiques. L'introduction de la partie consacrée aux questions spécifiquement éthiques manifeste cependant une singulière compréhension des rapports entre science et éthique. Il est communément admis que la qualité scientifique d'un protocole est la première condition à respecter pour qu'il puisse être jugé éthiquement acceptable, selon la formule bien connue *bad science = bad ethics*.

L'inverse n'est cependant pas vrai : que la partie scientifique d'un protocole soit correcte ne signifie pas pour autant que les principes éthiques seront respectés. Or, les auteurs ne semblent pas en être si convaincus : ainsi, s'étonnent-ils de ce que, « malgré une argumentation scientifique générale et des arguments statistiques spécifiques, l'intérêt des études contrôlées *versus* placebo dans l'évaluation de nouveaux traitements pharmacologiques n'est pas unanimement accepté »**. Leur propos fait l'impasse sur le fait que le nœud du problème, en

réalité, est que les « nécessités » scientifiques ou professionnelles ne constituent ni une justification éthique suffisante, ni un argument décisif en faveur de la légitimité de telle ou telle pratique. On ferait alors de ce qui est un prérequis à la validité éthique une condition qui ne serait plus seulement nécessaire, mais aussi suffisante.

Concernant l'argument de la Déclaration d'Helsinki selon lequel le sujet de recherche serait, en cas d'utilisation d'un placebo, privé du traitement standard, est balayé. Les auteurs se réconcilient avec les exigences de la Déclaration en faisant tout simplement appel au principe d'autonomie du patient. La seconde tentative de réconciliation avec la Déclaration d'Helsinki invoque une citation du Rapport Belmont [16]. Ce document, fondateur de la bioéthique américaine, légitimait en effet les risques encourus par les sujets de recherche en invoquant l'impératif hippocratique de ne pas nuire à son patient : prenant pour acquis qu'il n'est pas possible d'obtenir, par d'autres dispositifs expérimentaux, des résultats de qualité comparable à ceux obtenus *via* le placebo, l'APC fait de son usage un impératif éthique. Ce recours à la tradition hippocratique fait toutefois l'économie de l'élément le plus embarrassant : la référence au bien individuel, qui est rappelée avec insistance au tout début de la Déclaration. Ainsi, le serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants : « La santé de mon patient sera mon premier souci » et le Code international d'éthique médicale énonce que le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient [...] (article 3).

Après avoir signalé les difficultés pratiques posées par l'application du critère du « meilleur traitement disponible », les auteurs de l'APC critiquent l'argument de Rothman qui s'interroge sur la possibilité qu'un individu doué de raison puisse délibérément renoncer au traitement standard. Ils font valoir que l'argument est irrecevable dans le contexte légal canadien, qui reconnaît aux patients le droit d'exercer leur autonomie. En conclusion, ils reviennent sur la question en indiquant que l'intervention des comités d'éthique leur apparaît être une entrave injustifiée à l'exercice de l'autonomie des patients.

Selon nous, l'argument de Rothman est effectivement contestable, car on ne peut exclure, *a priori*, qu'un patient raisonnable puisse renoncer à un traitement standard. En revanche, l'idée que les comités d'éthique constituent un obstacle à l'exercice de l'autonomie individuelle mérite d'être examinée de plus près. Un comité d'éthique qui écarte un protocole de recherche parce qu'il estime que le ratio risque/bénéfice n'est pas favorable fait-il preuve de paternalisme ? Ne devrait-il

* National commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research.

** Despite the general scientific arguments and the specific statistical arguments mentioned above, the placebo controlled studies in the evaluation of the new pharmacological treatments is not universally accepted.

pas laisser aux individus la possibilité d'assumer les risques qu'ils jugent acceptables?

Il n'y a pas de « bonnes réponses » à ces questions. C'est selon nos allégeances théoriques et idéologiques que nous répondrons « oui » ou « non », donnant de ce fait même un indice de notre positionnement éthique. Cependant, si l'on croit que l'éthique médicale doit non seulement garantir les conditions d'un consentement éclairé et l'intégrité de la recherche scientifique, mais également véhiculer une conception substantielle de la profession médicale, on conçoit alors que certains devoirs incombent au médecin de par la nature même de sa profession. Il ne peut donc en être relevé, même par ceux qu'il a la vocation de servir. Il est redevable de la moralité de sa conduite non seulement vis-à-vis de son patient, mais également de la société et de la profession médicale.

L'implication des associations professionnelles dans les discussions sur le placebo n'ont pas eu l'effet qu'elles escomptaient. La version proposée par le Groupe de travail des Trois Conseils en 1997 a d'ailleurs suscité une réaction amère de Lapierre dans un éditorial de la *Revue de Psychiatrie et de Neurosciences* [17]. Pour lui, une profonde incompréhension mine le dialogue entre éthiciens et médecins. Il reproche en outre aux éthiciens ne pas avoir pris en compte la définition du placebo proposée dans le document de l'APC: « Toute thérapeutique (ou composante d'une thérapeutique) administrée pour produire un effet, ou qui montre un effet sans que l'on s'y attende particulièrement, sur un patient, un symptôme, un syndrome ou une maladie, mais que l'on sait dénuée de toute activité spécifique sur les symptômes ou la maladie à traiter »*. De l'avis de Lapierre, le concept de non-spécificité implique la reconnaissance des autres composantes du processus thérapeutique, en particulier de la composante relationnelle. De même, si le Groupe de travail des Trois Conseils avait tiré les conséquences de cette définition, il n'aurait pas assimilé l'usage du placebo à une absence de traitement. Pour Lapierre, l'intention thérapeutique est essentielle: elle doit être non seulement présente, mais perçue comme telle. Si c'est le cas, la relation constitue, en elle-même, une situation de traitement, et l'usage du placebo ne saurait donc être assimilé purement et simplement au non-traitement. Par ailleurs, la publication récente des résultats d'une analyse [16] conduisant à douter de la puissance de l'effet placebo fournit une matière fort intéressante pour la discussion de cet argument.

* Any therapeutic procedure (or component of any therapeutic procedure) which is given deliberately to have an effect, or unknowingly has an effect on a patient, symptom, syndrome, or disease, but is objectively without specific activity for the condition being treated.

Le placebo et la révision de la Déclaration d'Helsinki

La dernière révision de la Déclaration d'Helsinki a été l'occasion d'une nouvelle offensive en faveur d'un assouplissement de l'usage du placebo.

À l'appui de son plaidoyer pour une telle révision, Levine [17] invoque l'argument, péremptoire, selon lequel « Elle [la déclaration] inclut plusieurs dispositions qui sont en décalage avec la pensée éthique actuelle** ». Un minimum d'analyse et une considération quelque peu rigoureuse de la question conduisent pourtant à un jugement beaucoup plus nuancé. L'auteur confond allègrement le point de vue dominant aux États-Unis avec ceux de la communauté internationale. Jost [18] a d'ailleurs mis en lumière la diversité des attitudes nationales en la matière. Quand Levine prétend par exemple que la norme du traitement standard compromet le développement de la recherche, il tente de convaincre de la « nécessité scientifique » du placebo. L'argument est fallacieux dans la mesure où l'on confond exigences méthodologiques et justification éthique.

Autre objection de Levine à l'égard de la déclaration: celle-ci ferait preuve de paternalisme en ne reconnaissant pas aux malades le droit d'assumer les risques ou les conséquences éventuellement négatives de l'expérimentation sous placebo. Ce que l'auteur réduit au paternalisme, c'est la dimension déontologique de la Déclaration héritée de la tradition hippocratique dont nous avons parlé plus haut. L'analyse éthique qu'il privilégie est fortement marquée par l'utilitarisme, dans la mesure où c'est la préoccupation du bien du plus grand nombre qui domine, plutôt que celle des devoirs professionnels. Il serait cependant hasardeux de réduire ce débat à celui entre approches utilitaristes et déontologiques. Il convient en effet de préciser que l'analyse utilitariste ne débouche pas nécessairement sur une appréciation positive du placebo. Par ailleurs, contrairement à ce que semble croire Levine dans sa réponse à la critique formulée par Kopp [19], le fait qu'une éthique intègre, à une étape donnée de son analyse, une réflexion sur les conséquences n'en fait pas nécessairement une éthique utilitariste. C'est l'économie générale d'une théorie éthique qui doit être examinée au moment où l'on cherche à la qualifier. Ces nuances étant acquises, nous ne pouvons que souscrire au jugement de Brennan à propos de la prédominance de l'utilitarisme et

** It include several provisions that are seriously out of touch with contemporary ethical thinking.



du rôle de l'argument d'efficacité dans tout ce débat [20]. Au point que beaucoup d'auteurs identifient la pratique de l'évaluation éthique utilitariste à celle de l'éthique, tout court.

C'est précisément par le biais d'une approche plus sensible aux soubassements théoriques de l'argumentation que Rothman *et al.* [21] reprenaient la question en août 2000, pratiquement à la veille de la publication de la version révisée. Parlant des scientifiques et des agences réglementaires, qui demandent aux patients de sacrifier leur bien individuel au profit de celui du plus grand nombre, les auteurs écrivent que cette demande les met en porte à faux vis-à-vis de la Déclaration d'Helsinki, qui prend clairement parti en faveur de la protection du bien des individus. Quoi qu'il en soit des réserves formulées à l'égard de l'utilitarisme, l'argument même de Rothman est finalement de facture utilitariste, puisqu'il justifie ces exigences par l'impératif de protéger la société contre des chercheurs sans scrupule, mais aussi par celui de protéger les chercheurs contre eux-mêmes. Au moment d'appliquer l'équation utilitariste, le chercheur risque de surestimer l'intérêt scientifique ou social de sa recherche. Les conclusions de Rothman s'appuient donc à notre avis sur une autre version de l'utilitarisme, l'utilitarisme des règles, c'est-à-dire le déplacement de l'appréciation des conséquences de l'acte singulier vers celle des conséquences de l'observation générale de la règle présidant à l'acte singulier.

Il fallait s'y attendre, l'apparente fin de non recevoir de l'AMM adressée aux pressions en faveur de la libéralisation de la Déclaration d'Helsinki ne pouvait que susciter la déception, voire l'amertume. Temple n'est cependant pas ébranlé: « *I think it's scientifically and ethically incorrect* » (cité dans [22]).

L'article 29 de la déclaration révisée d'Helsinki, adoptée à Édimbourg en octobre 2000, est ainsi rédigé: « Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée ».

Le directeur de l'*Office for human research protections, US Department of Health and Human Services* (DHHS), le Dr Greg Koski, tout en soulignant que le département n'avait pas encore développé de position officielle à cet égard, s'est livré à une critique en règle de l'article 29 à la conférence de Pretoria en mars 2001*. La première

critique est d'ordre méthodologique et réglementaire. Koski souligne le clivage entre cet article très restrictif à l'endroit de l'usage du placebo et la procédure prévue dans le cadre des Bonnes pratiques cliniques par la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) [23]. Cette dernière favorise en effet, pour des raisons méthodologiques, l'emploi du placebo quand son usage ne compromet pas la vie du patient et ne risque pas de provoquer des torts irréversibles. La deuxième critique est proprement éthique: les articles 11 et 29 de la Déclaration d'Helsinki révisée imposeraient des exigences contradictoires, puisque le premier requiert de se conformer aux « principes scientifiques généralement reconnus » alors que le second, limitant strictement l'usage du placebo, écarte le recours à la meilleure méthodologie scientifique. Le dernier motif de critique concerne les difficultés d'application du concept de *Best proven therapy*. Celui-ci pourrait laisser croire que les conclusions d'un unique essai clinique sont suffisantes pour déterminer la supériorité d'un traitement, alors que ce n'est généralement pas le cas. Il pourrait également conduire à une identification simpliste avec l'approbation réglementaire.

L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments a publié, le 28 juin 2001, une prise de position à l'égard du placebo. L'Agence, qui souscrit elle-même à la Déclaration d'Helsinki, prend acte de la difficulté de réconcilier la position adoptée par la CIH dans l'ébauche des lignes directrices E10: « Choix du groupe témoin dans les études cliniques » avec celle adoptée par l'AMM dans la révision d'Édimbourg. Elle adopte néanmoins le point de vue exposé en E10 pour des raisons de rigueur scientifique et de santé publique.

Au Canada, la modification de l'annexe 1024 « Essais cliniques » du « Règlement sur les aliments et les drogues », entrée en vigueur le 1^{er} septembre 2001 [24], ignore la Déclaration d'Helsinki et l'Énoncé de politique des Trois Conseils au profit d'une référence constante aux Bonnes pratiques cliniques adoptées en 1997. Il n'y a qu'un pas à franchir pour conclure que ce sont désormais les vues exposées dans l'annexe E10 des Bonnes pratiques cliniques qui doivent guider les décisions des comités d'éthique.

Note explicative à l'article 29 de la déclaration d'Helsinki: clarification ou concession?

Dans un geste sans précédent, l'AMM publiait en octobre 2001 une note explicative relative à l'article 29 de la Déclaration d'Helsinki [25]. Cette note identifie deux situations où l'usage du placebo serait conforme à

* Conférence organisée par l'AMM sur le thème « *The revised Declaration of Helsinki: Interpreting and implementing ethical principles in biomedical research* ».

l'éthique en dépit du fait qu'il existe une méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée :

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

Clarification ou concession, comment interpréter cette note ? S'il ne s'agissait que de la seconde situation évoquée, on y verrait une simple clarification coupant court à une lecture légaliste. C'est toutefois loin d'être le cas pour la première situation envisagée. Légitimer l'utilisation du placebo en s'appuyant sur des nécessités méthodologiques semble difficilement conciliable avec l'économie générale d'un document qui exclut par ailleurs qu'on sacrifie les intérêts du sujet à ceux de la science ou de la société (article 5).

Remarquons enfin que le *Council for international organizations of medical sciences* (CIOMS) a rendu publique, en 2002, la version révisée de ses lignes directrices en matière d'éthique de la recherche [26]. La ligne directrice 11, consacrée au placebo, est favorable à l'usage du placebo lorsque celui-ci est nécessaire pour assurer la validité scientifique, mais à la condition que cet usage ne comporte pas de risque de dommage sérieux ou irréversible. Ce faisant, le CIOMS adopte une attitude plus réservée que celle adoptée par le Conseil de l'AMM dans la note explicative que nous venons de citer.

Conclusions : la fin de la médecine hippocratique ?

Contrairement à ce que l'on peut penser de prime abord, la question au cœur de l'usage du placebo n'est donc pas seulement celle de sa sécurité ou des dangers de son usage, mais bien celle des devoirs qui incombent au médecin dans la perspective de la médecine hippocratique [27]. Le problème pourrait donc être analysé comme le conflit entre une éthique hippocratique et déontologique, accordant priorité et primauté au devoir de bienfaisance du médecin, et une éthique contractualiste et utilitariste percevant la relation médecin-patient comme une simple dimension de la relation contractuelle. Le premier modèle implique un devoir médical antérieur et indépendant de la relation soignante, devoir qui découle de la nature même de l'activité médicale et de la charge de celui qui accepte de rejoindre la confrérie

médicale. Dans le second modèle, c'est la volonté des parties prenantes au contrat qui en détermine le contenu, sous réserve, dirait-on en droit, du respect de l'ordre public. ♦

SUMMARY

Research ethics and the use of the placebo : the state of the debate

The question of the use of the placebo is one of the most controversial in the field of the ethics of research today. The use of the placebo remains the standard practice of biomedical research in spite of the fact that various revisions of the Helsinki Declaration have sought to limit its use. In Canada, the Tri-council policy statement: Ethical conduct for research involving humans adopted a very restrictive position with respect to the use of placebos, precisely defining the situations in which its use would meet the demands of ethical research. The positions taken by the various ethical decision-making bodies are, however, hardly shared by regulatory bodies such as the Food and drug administration (FDA), the Council for international organization of medical sciences (CIOMS) or the European agency for the evaluation of medicinal products (EMA). This divergence of opinions reveals two quite different conceptions of what constitutes the ethical. In the case of decision-making bodies in the ethical field, it is clearly medicine's Hippocratic Oath which explains their reluctance to use placebos. The first responsibility of the doctor is to «do no harm» to his or her patient. This duty is inherent to the medical profession and as such is not grounded in the view of medicine as a contract for care. In the case of regulatory bodies, it is the vision of «medicine as contract» which is in view; and it is this notion that justifies the use of placebos once free and informed consent has been obtained. It is also worth noting that these regulatory bodies make frequent use of arguments based on utilitarian ends. In an unprecedented move, the World medical association published in October 2001 a clarification note about the use of placebos. An analysis of this text raises the question about its real meaning: clarification or concession? ♦

TIRÉS À PART

B. Keating

USAGE DU PLACEBO D'APRÈS LA RÈGLE 7.4 DE L'ÉNONCÉ DE POLITIQUE DES TROIS CONSEILS

D'une façon générale, l'administration de placebos dans un essai clinique est inacceptable lorsqu'il existe des interventions ou des traitements couramment dispensés à des populations particulières de sujets.

L'équilibre clinique est généralement vu comme le fondement moral des essais randomisés. (...) La conformité à ce principe explique qu'il soit possible d'administrer un placebo en tant que traitement contrôlé dans un essai clinique dans les cas suivants:

- il n'existe pas de traitement normalisé;
- il a été démontré que le traitement normalisé ne valait pas mieux que le placebo;
- certaines preuves ont sérieusement remis en question les avantages thérapeutiques nets du traitement normalisé;
- il n'est pas possible d'offrir aux sujets un traitement efficace pour des raisons de coûts ou d'approvisionnement (cet argument peut uniquement être invoqué lorsque des conditions fondamentales de justice caractérisent le système de soins de santé en question – par exemple, on ne peut autoriser un essai nécessitant l'administration de placebos lorsqu'on propose un traitement efficace, mais coûteux, aux sujets plus riches, mais non aux sujets plus pauvres ou aux sujets non assurés);
- la population de sujets est réfractaire au traitement normalisé et qu'il n'existe aucun traitement normalisé de seconde ligne;
- l'ajout d'un nouveau traitement à la thérapie conventionnelle quand tous les sujets de l'essai reçoivent les traitements qui leur seraient normalement dispensés*;
- les sujets ont transmis un refus libre et éclairé concernant le traitement normalisé d'une maladie bénigne pour laquelle les patients refusent généralement d'être traités, et que la remise à plus tard de ce traitement ne provoquera ni souffrance excessive, ni risque d'inconvénients irréversibles – quelle qu'en soit l'importance.

* Désigné en anglais par l'expression *add-on studies*, ce dispositif est employé dans les situations où l'usage d'un placebo comme unique « traitement » comporterait des risques sérieux pour la vie ou la santé des sujets.

RÉFÉRENCES

1. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994; 331: 394-8.
2. Angell M. Investigators' responsibilities for human subjects in developing countries. *N Engl J Med* 2000; 342: 967-9.
3. Boer GJ, Widner, H. Clinical neurotransplantation: core assessment protocol rather than sham surgery as control. *Brain Res Bull* 2002; 58: 547-53.
4. Conseil de recherches médicales du Canada, Conseil de recherches et sciences naturelles et en génie du Canada, Conseil de recherches en sciences humaines du Canada. Énoncé de politique des conseils. Éthique de la recherche avec des êtres humains. Ottawa, 1998.
5. McDonald MA. *Gouvernance de la recherche en santé avec des sujets humains (RSSH)*. Ottawa: Commission du droit du Canada, 2000: 381.
6. Le Vérificateur général du Québec. *Rapport à l'Assemblée nationale pour l'année 2000-2001*, Tome I. Québec, 2001 : 253. (<http://www.vgq.gouv.qc.ca>).
7. Freedman B, Glass KC, Weijer C. Placebo orthodoxy in clinical research. II. Ethical, legal, and regulatory myths. *J Law Med Ethics* 1996; 24: 252-9.
8. Freedman B, Weijer C, Glass KC. Placebo orthodoxy in clinical research. I. Empirical and methodological myths. *J Law Med Ethics* 1996; 24: 243-51.
9. Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000; 356: 635-8.
10. Sackett DL. Equipoise, a term whose time (if it ever came) has surely gone. *CMAJ* 2000; 163: 835-6.
11. Sackett DL. Uncertainty about clinical equipoise. There is another exchange on equipoise and uncertainty. *Br Med J* 2001; 322: 795-6.
12. Sackett DL. Protection for human subjects in medical research. *JAMA* 2000; 283: 2388-9.
13. Miller FG. Placebo-controlled trials in psychiatric research: an ethical perspective. *Biol Psychiatr* 2000; 47: 707-16.
14. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287: 1840-7.
15. Young SN, Annable L. The use of placebos in psychiatry: a response to the draft document prepared by the Tri-Council Working Group. Canadian College of Neuropsychopharmacology. *J Psychiatr Neurosci* 1996; 21: 235-8.
16. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; 344: 1594-602.
17. Levine RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki. *N Engl J Med* 1999; 341: 531-4.
18. Jost TS. The globalization of health law: the case of permissibility of placebo-based research. *Am J Law Med* 2000; 26: 175-86.
19. Kopp VJ. Should the Declaration of Helsinki be revised? *N Engl J Med* 1999; 341: 1851-2.
20. Brennan TA. Proposed revisions to the Declaration of Helsinki-will they weaken the ethical principles underlying human research? *N Engl J Med* 1999; 341: 527-31.
21. Rothman KJ. Declaration of Helsinki should be strengthened. *Br Med J* 2000; 321: 442-5.
22. Vastag B. Helsinki discord? A controversial declaration. *JAMA* 2000; 284: 2983-5.
23. ICH harmonized tripartite guideline. Choice of control group and related issues in clinical trials. Genève : ICH, 2000 : 29.
24. Règlement modifiant le règlement sur les aliments et drogues, 1024 essais cliniques. *Gaz Can* 2001; 135 (II): 1116.
25. http://www.wma.net/ff/policy/17-c_f.html. Consulté le 22 décembre 2003.
26. http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm. Consulté le 22 décembre 2003.
27. De Deyn PP. On the ethical acceptability of placebo application in neuropsychiatric research. *Acta Neurol Belg* 1995; 95: 8-17.

