



UNIVERSITÉ ANTILLES-GUYANE
FACULTÉ DE MÉDECINE



Année 2002

Mémoire
pour le
DIPLÔME INTER-UNIVERSITAIRE
de
MÉTHODOLOGIE de la RECHERCHE CLINIQUE
et **ÉPIDÉMIOLOGIQUE**

Présenté et soutenu le 25 novembre 2002

par

Jean-Philippe GÉRARD

né le 11 mars 1955 à Vitré (Ille & Vilaine)

PLACEBO
Une question de principe

Jury : Dr Philippe GARSAUD

Dr Anne-Marie GARSAUD

Dr Sandrine FLÉCHELLES

Ce mémoire de D.I.U. (Fort-de-France/Marseille) de Méthodologie de la Recherche Clinique & Épidémiologique a été réalisé dans le Service de Radiothérapie et Oncologie Médicale du Dr Patrick ESCARMANT au CHU de Fort-de-France. Il a bénéficié de la complicité active du Dr Catherine BONNEL (P.H.). Qu'ils soient ici remerciés avec les Drs Jean-Luc RATOANINA, Nathalie GROSSAT, Mazen KHATTAR, Nadira SAÏDI, Catherine LORINET, Roselyne ROBINEL ainsi que l'ensemble du personnel du Service pour leur accueil et encouragements.

Cette réflexion est plus particulièrement dédiée à la Mémoire du Docteur Joseph HUPPERT[†] (D.R. CNRS) ainsi qu'aux Professeurs Pierre POTIER - *Membre de l'Institut* - et Pierre JOUAN (Pharmaciens) qui m'ont initié à quelques arcanes de la chimie pharmaceutique. Ils m'ont donné le goût d'y apporter ma contribution résolutive et renforcé la conviction qu'une seule *bonne* question valait largement mille réponses convenues.

PLACEBO

Une question de principe

Jean-Philippe GÉRARD

Les obstacles à un bon examen ne viennent pas tant que l'esprit est vide de sciences que de ce qu'il est plein de préjugés.

P. BAYLE

1. Introduction	2
2. Définitions critiques	2
2.1 Placebo	2
2.2 Excipients	3
2.2.1 Modification des formules par les industriels	5
2.2.2 Équivalence des génériques	5
2.3 Effet placebo	5
3. Quel est le problème ?	6
3.1 Lettre du Dr GOLOMB (Nature 15 juin 1995)	6
3.2 Réponse du Dr SCHOEMAKER (Nature 14 septembre 1995)	6
4. Quels commentaires ce débat peut-il suggérer ?	7
4.1 Commentaire de la lettre du Dr GOLOMB	7
4.2 Commentaire de la réponse du Dr SCHOEMAKER	8
4.3 Le débat est-il théorique ou bien réel ?	9
4.4 Escalade de doses de la référence-excipient	9
5. Autres réflexions & Propositions	10
5.1 Médecine Factuelle - Evidence Based-Medicine (EBM)	10
5.2 Les théories scientifiques selon K. Popper	10
5.3 Publication des compositions des placebos	11
5.4 Un placebo standard ?	11
6. Conclusion	12
7. ADDENDUM	13
8. Bibliographie	14
9. ANNEXES	14

1. Introduction

Quand il est question d'un essai clinique en double aveugle contre placebo chacun, ou presque, s'accorde à penser qu'il s'agit de la référence absolue en terme d'essai contrôlé et que les résultats, positifs ou négatifs d'une telle étude sont à même de servir de référence pour les études ultérieures. Dans ce type d'essai clinique, le placebo est une référence, un paramètre en principe fixe, qui, en quelque sorte, sert de pivot, pour éliminer des effets psychologiques, sinon psychiatriques (...) qui interfèrent dans la réponse pharmacologique à un principe actif et parasitent les résultats.

Le double aveugle contre placebo voudrait aussi définir l'archétype de la méthode-contrôle de l'efficacité d'une thérapeutique quelle qu'elle soit. Mais si une fausse intervention chirurgicale est envisageable techniquement (on ouvre, on referme) qu'en est-il du placebo d'un massage, d'une cure thermale, d'une thérapie comportementale ou psychanalytique ? Cela n'induit-il pas à terme que les seules méthodes thérapeutiques évaluables soient d'origine chimique ? La question de leur contrôle d'efficacité se pose avec d'autant plus d'acuité.

En 1995, le Dr GOLOMB dans une lettre à la revue Nature (1) a posé une interrogation fondamentale sur l'inactivité et l'innocuité même des placebos. Si les placebos, dont nul en dehors du promoteur et des autorités régulatrices ne connaît la composition, ont un effet systémique non négligeable sur l'évolution d'une pathologie, la significativité de l'essai peut être bouleversée en fonction du sens de cet effet. Les réponses à cette critique admettent cette analyse d'un point de vue scientifique mais la rejettent en faisant remarquer qu'il n'est pas rentable de la considérer d'un point de vue économique.

Nous allons essayer de faire le point sur cette question à laquelle personne n'a de réponse satisfaisante et, pour essayer de la résoudre en partie, proposer une hypothèse expérimentable.

2. Définitions critiques

2.1 Placebo

Toute définition, ou presque du placebo commence par affirmer qu'il s'agit d'une substance inerte, inactive ou neutre. Ainsi :

PLACEBO : Substance **neutre** que l'on substitue à un médicament pour contrôler ou susciter les effets psychologiques accompagnant la médication. (*Dictionnaire Robert - 1984*)

PLACEBO : Préparations pharmaceutiques (pilules, cachets, potions, etc.) dépourvues de tout principe actif et ne contenant que des produits **inertes**. (*Dictionnaire GARNIER DELAMARE 25^e édition*)

PLACEBO : (...) substance **inerte** délivrée dans un contexte thérapeutique. Le placebo est une substance généralement commercialisée dont soit l'efficacité n'est pas scientifiquement démontrée (homéopathie, certaines substances phytothérapeutiques, acides aminés, antiasthéniants, etc.), soit l'indication ne correspond pas à l'indication officielle (vitamine C efficace dans le scorbut mais probablement pas dans la grippe). L'effet placebo est l'écart positif observé entre le résultat thérapeutique observé et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie. (*Dr Patrick LEMOINE, cours destiné aux étudiants de la Faculté de Médecine de Rennes - 1998*).

PLACEBO : 1. *Roman Catholic Church*. The service or office of vespers to the dead.
2a. *Medicine*. A substance containing no medication and given merely to humor a patient.
2b. An **inactive** substance used as a control in an experiment.
3. Anything lacking intrinsic remedial value, done or given to humor another.
(*The illustrated Heritage DICTIONARY and information book - Houghton Mifflin Company - 1977*)

PLACEBO : Substance améliorant les symptômes présentés par un malade alors que son efficacité pharmacologiquement prévisible devrait être nulle ou négligeable. Il existe en effet une participation psychologique essentielle dans l'effet placebo. (*Dictionnaire de Médecine Flammarion - 1975*)

Il faut remarquer que de toutes les définitions citées, seule la dernière relativise notre connaissance, ce n'est pourtant presque jamais celle qui est donnée en référence.

Le caractère inerte, inactif ou neutre du placebo est sérieusement mis en doute par certains. Une distinction a été établie entre les placebo purs (placebo vrai, *réellement* inerte ; habituellement on cite ici le lactose ou le sérum salé) et impurs. Ces derniers ont des propriétés pharmacologiques établies (vitamines en dehors de situation d'avitaminose) ou douteuses (médicament ancien ou préparation à base de plantes) et sont prescrits à des doses si minimes ou dans des indications si éloignées de leur champ d'application, que l'on est à peu près sûr que leurs effets éventuels seront sans rapport avec ceux attendus dans le domaine considéré.

Le lactose qui était traditionnellement cité comme un placebo pur peut-il encore l'être ? Il est désormais considéré comme un excipient à effet notoire (il peut exister des intolérances au lactose) tout comme le saccharose ou le sodium. Tous les essais cliniques qui les ont utilisés comme placebo n'ont-ils pas été biaisés ?

Laquelle de ces définitions choisir ? Faut-il le faire à la suite d'une méta-analyse plus ou moins exhaustive des définitions proposées et au *pro rata* de la majorité exprimée ? Ou bien, un débat éclairé peut-il nous aider à trancher ?

2.2 Excipients

Le médicament étudié dans les essais cliniques est constitué d'une part d'un principe actif (la substance que l'on veut étudier) et de substances d'emballage (excipients) qui vont conférer à la drogue finale des qualités de stabilité, forme, dissolution, ciblage, goût, couleur, esthétique, etc. Ces substances identifiées dans les formules dans leur ordre pondéral sont extrêmement variées et les quantités mises en jeu éminemment variables elles aussi (quoique de façon inconnue pour la plupart des intéressés : pharmaciens délivreurs et médecins prescripteurs).

Les excipients participent pleinement au mode d'action du médicament. Sans excipient, pas de médicament. L'art de la mise en forme médicamenteuse, c'est la galénique .

Les excipients sont donc des substances associées étroitement aux principes actifs des médicaments qui :

- ❖ devraient avoir une *innocuité* parfaite, en tout cas dans la gamme des concentrations utilisées en galénique. Celles-ci ne devraient pas déboucher sur une quelconque toxicité. En fait un certain nombre d'excipients sont réputés à effet notoire (cf..annexe) dû souvent à des phénomènes allergiques ou des intolérances individuelles (insuffisance enzymatique par exemple) ;
- ❖ *stabilisent* un principe actif (conservation) ;
- ❖ le *solubilisent* (par ex.. substance hydrophobe dans une huile ou une émulsion) ;
- ❖ permettent une *dissolution* correcte et ciblée (par exemple dans un verre, dans l'estomac ou plus avant dans le tube digestif) ;
- ❖ lui donnent une *forme* (gélule, suppositoire, gel, gouttes, liquide, etc.) en rapport avec le mode d'administration (per os, IV, IM, injectable, transcutané, etc.) ;
- ❖ peuvent lui donner une *sapidité* nécessaire, quand le goût du principe actif est 'extrême', ou pour une application pédiatrique ;
- ❖ permettent le *ciblage* ;
- ❖ modifient la *biodisponibilité*, la demi-vie ;
- ❖ etc.

Dans les essais cliniques en double aveugle contre placebo, le véritable contrôle-placebo devrait être l'excipient du principe actif ; mais en l'absence de publication de ces compositions dans les essais cliniques, cette identité est purement conjecturale. Sauf exception, le placebo n'est pas « rien ». Il est important que la drogue et son 'fantôme' aient le même aspect, le même goût, la même forme, etc.

(ce qui ne va pas sans problème parfois) pour éviter que les patients ou le personnel soignant ne cassent le code de la plus évidente des façons.

Les contrôles d'innocuité des médicaments sont habituellement faits sur des populations d'adultes jeunes et en bonne santé. Ceci est un biais considérable quand la population-cible des nouvelles molécules représente des personnes âgées ou très débilitées. Il n'y a pas de doute que les contrôles d'inactivité des excipients l'ont été dans les mêmes circonstances, Et si le recul historique est habituellement censé nous donner des certitudes confortées, la publication relativement récente des excipients à effet notoire doit nous inciter à la plus extrême réserve. Une liste des excipients à effet notoire (38 catégories – cf. annexe) est en exergue au début de chaque VIDAL. Comme indiqué, leur présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients.

Acide borique et sels	Fructose	Parahydroxybenzoates et leurs sels
Acide benzoïque et benzoate	Galactose	PolyEthylèneGlycol (Macrogol)
Alcool benzylique	Glucose	Phénylalanine
Acide sorbique et sels	Glycérol	Potassium
Amidon de blé	Huile d'arachide	Propylèneglycol, sels et esters
Aspartam	Huile de ricin et ses dérivés	Saccharose
Bronopol	Huile de soja et ses dérivés	Sodium
ButylHydroxyAnisole (BHA)	Huile de sésame	Sorbitol
ButylHydroxyToluène (BHT)	Lactose	Sucre inverti
Chlorure de Benzalkonium	Lanoline	Sulfites (métabisulfites)
Composés organomercurels	Maltitol (sirop de)	Tartrazine
Éthanol	Mannitol	Xylitol
Formaldéhyde	Paraformaldéhyde	

A l'évidence, de nombreuses spécialités contiennent de tels excipients¹. En toute cohérence, quand ils sont présents dans un médicament, les quantités de ces excipients devraient être notifiées. Cela est trop rarement le cas. Si des phénomènes allergiques peuvent se déclencher pour des doses très faibles, tous les effets notables ne relèvent pas de ce type de mécanisme. Les indications du VIDAL sont aussi trop succinctes. Qui sait que les métabisulfites correspondent à E220 → E228 ou que E110 [Orange Jaune orangé] et E124 [Rouge cochenille A] sont des dérivés de la tartrazine ?

Certains excipients ont la particularité d'être aussi considéré comme des principes actifs, selon les spécialités dans lesquelles elles sont présentes. Quelques exemples :

- la silice colloïdale fait partie de la liste des excipients de plusieurs centaines de spécialités dans le VIDAL et est considéré comme principe actif (avec la cellulose et la pectine) dans GÉLOPECTOSE (poudre orale anti-reflux oesophagien) et comme unique principe actif dans DISSOLVUROL (traitement de terrain en particulier dans les rhumatismes inflammatoires)
- L'acide ascorbique, que nul ne présente plus, fait partie de dizaines de spécialités comme principe actif essentiel ou partagé et fait partie de la liste des excipients dans le TARDYFÉRON (traitement par le fer des carences martiales) ou le TESLASCAN (produit de contraste pour la RMN).
- L'hydroxyde d'aluminium est un principe actif dans les pansements gastriques et un excipient dans les vaccins.

¹ Certains sont même autorisés comme additifs alimentaires sans qu'aucune précaution d'emploi ne soit signalée sur les étiquettes.

Tout ceci montre à l'évidence que la distinction entre actif et non-actif (excipient) est très relative parfois et que l'équation « placebo (*excipients*) = *inerte ou inactif* » est abusive.

2.2.1 Modification des formules par les industriels

Chaque médecin ou pharmacien, s'il est attentif aux excipients des médicaments qu'il prescrit ou délivre, peut s'apercevoir en comparant des VIDAL millésimés que d'une année sur l'autre les formules des excipients peuvent varier en composition. Cela peut répondre à des exigences réglementaires, de procédés de fabrication, de disponibilité d'ingrédients, etc. Une nouvelle procédure d'A.M.M. n'est habituellement pas engagée pour de telles modifications supposées mineures.

2.2.2 Équivalence des génériques

D'ailleurs, les formules des génériques, médicaments formés à partir de principes actifs dont l'exclusivité brevet est tombée dans le domaine public, ne sont pas identiques aux médicaments prototypes. Les règles d'identité du principe actif sont strictes, mais il semble être laissé une assez grande latitude aux industriels pour la composition finale de ces remèdes et aucun test clinique supplémentaire n'est demandé pour vérifier qu'ils ont exactement les mêmes propriétés thérapeutiques.

2.3 Effet placebo

Effet placebo : de quoi s'agit-il ?

Il apparaît qu'un certain nombre de patients qui ont reçu le traitement 'fantôme' se disent améliorés. Ce taux est de l'ordre de 30 % habituellement et peut atteindre 60-70 % dans les migraines ou les dépressions. Certains patients sont même parfois améliorés objectivement d'affections pouvant être réputées 'incurables'.

Pour résumer : si l'effet d'un actif est la différence entre le lot « produit » et le lot « placebo », l'effet placebo est la différence entre le lot « placebo » et le lot « rien ».

Plusieurs facteurs sont susceptibles de modifier ces taux de réponses : l'affection visée, la personnalité du prescripteur, celle du malade, la forme du médicament (gélules, comprimé, caractère injectable, forme, couleur, fréquence de prises, etc.).

Un certain nombre de raisons psychologiques (psychiatriques ?) sont avancées : l'attente, la motivation, le désir, la foi, la suggestion, sans oublier des changements réactionnels plus ou moins inconscients de comportement ou d'alimentation. De plus, la détresse psychologique agit sur le système immunitaire en affectant la sécrétion des glucocorticoïdes et autres médiateurs qui jouent un rôle-clé dans la résistance à la maladie. Toute variation de stress, physique ou psychique, peut ainsi modifier le système immunitaire et l'évolution des désordres organiques.

Le placebo peut aussi être considéré comme un stimulus conditionnel. Tout comme les chiens de Pavlov ont été conditionnés pour répondre par la salivation à un stimulus auditif (une cloche) comme si c'était de la viande, des individus qui ont déjà été soulagés par des médicaments actifs peuvent devenir conditionnés pour répondre à des symboles plus ou moins inertes (stimulus conditionnels) pourvu que l'environnement soit préparé. Ainsi le rituel complet entourant le traitement peut devenir un stimulus conditionnel par la vertu de l'association historique et répétée entre la prise d'un médicament et l'amélioration des symptômes. Ainsi, lors de traitements prolongés d'affections chroniques nécessitant des corticoïdes ou des immunosuppresseurs accompagnés d'effets indésirables, l'intercalation de substances neutres ayant l'aspect de ces drogues a permis de réduire les doses totales administrées.

Aucune théorie n'essaye de raisonner en termes moléculaires (chimique ou métabolique) puisque par définition acceptée par tous, ou presque, il n'y a que des composants *inertes* dans les placebos.

3. Quel est le problème ?

Les placebos utilisés dans les études cliniques peuvent-ils influencer la significativité de l'essai clinique ?

3.1 Lettre du Dr GOLOMB (Nature 15 juin 1995)

Paradox of placebo effect. (1) Le Dr Beatrice GOLOMB (Department of Medecine UCLA, LOS ANGELES) observe que :

« si les *effets non-spécifiques* des placebos utilisés dans les effets cliniques ont été largement étudiés, l'éventualité que les substances chimiques utilisées puissent avoir des *effets spécifiques* n'a reçu virtuellement aucune attention. La FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA) américaine n'a imposé aucune réglementation sur les constituants des placebos et d'éventuelles recommandations sont au mieux informelles. Aucun effort systématique n'a été fait pour s'assurer du caractère réellement inerte des placebos, en conséquence rien ne valide le placebo comme standard vis à vis des autres constituants évalués (principe actif). De plus, les compagnies pharmaceutiques finançant les essais cliniques contrôlent les ingrédients du placebo.

Les caractéristiques du placebo et des substances de remplissage utilisés dans les essais sont rarement stipulées dans les études scientifiques publiées les rapportant.

En fait pratiquement aucun des constituants du placebo (qui rentrent généralement dans la catégorie excipient) n'est réellement inerte et les placebos sont assez souvent donnés sur des périodes prolongées. Même les substances non absorbées, comme la méthylcellulose (qui réduit la cholestérolémie), peuvent avoir des effets significatifs.

Les placebos utilisés dans des essais comparables (même pathologie évaluée) peuvent différer. Une telle différence peut-elle expliquer au moins partiellement des résultats divergents ?

[...]

Jusque récemment, la possibilité d'un petit effet des placebos s'accumulant sur de longues périodes n'était pas réellement une préoccupation puisque la plupart des essais cliniques recherchaient des effets drastiques sur de petites populations en un temps relativement court. Les grands essais cliniques impliquant des milliers de sujets étudiés sur des années à la recherche à la recherche d'effets relativement minimes changent fondamentalement la donne. Un effet apparemment positif, négatif ou nul d'une drogue sur l'évolution d'une pathologie pourrait être la conséquence d'un effet négatif, positif ou dans le même sens du placebo.

La discussion des résultats des essais cliniques doit être tempérée par la possibilité d'un effet spécifique des placebos. Ce facteur confondant potentiel peut être vital pour l'interprétation des résultats de l'étude.

Le fondement même de la Médecine Fondée sur les Preuves (EBM) est miné par l'absence de preuves prouvant que les placebos sont bien inertes. Il est paradoxal qu'aucun contrôle-standard n'existe pour étayer la preuve-standard. »

3.2 Réponse du Dr SCHOEMAKER (Nature 14 septembre 1995)

Benefits of placebos. (2) Le Dr Joep SCHOEMAKER (Department of International Clinical Research, Laboratoires ROCHE, MIDJDRECHT, Pays-Bas) répond que :

« d'un point de vue scientifique les remarques du Dr GOLOMB sont justifiées mais n'apparaissent pas être une approche rentable d'un point de vue économique (cost-effective). Les coûts des nouveaux médicaments ne sont pas automatiquement remboursés par les systèmes de protection de santé et le prix de référence est souvent celui du plus bas prix journalier. La nécessité d'études supplémentaires pour tester de possibles effets spécifiques des placebos va augmenter les coûts de développement des médicaments et donc le prix final du médicament rendu sur le marché.

Une alternative pourrait être de ne pas utiliser de placebos pour le contrôle des études cliniques (et il peut y avoir de bonnes raisons) ou d'accepter de petits effets des placebos quand ceux-ci ne peuvent être évités. Mais habituellement deux études-pivot (ou plus)

contrôlées par des placebos sont requises pour convaincre la profession médicale et les autorités de la valeur thérapeutique d'une drogue pour une catégorie identifiable de patients.

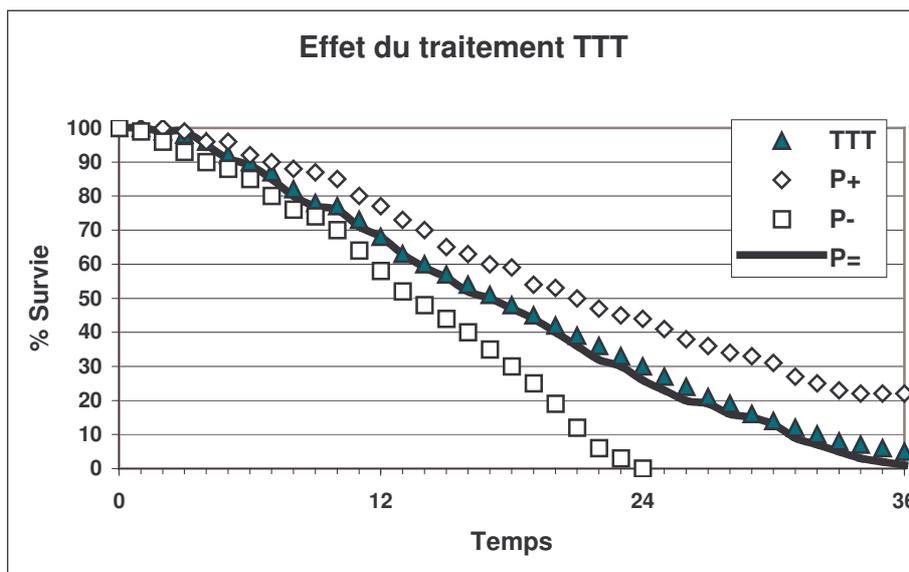
L'assertion du Dr GOLOMB qu'un effet apparemment positif, négatif ou nul d'un médicament puisse être la conséquence d'un effet négatif, positif ou dans le même sens d'un placebo est correcte. Cependant il n'est pas réaliste de penser qu'une compagnie pharmaceutique puisse investir une énorme quantité d'argent dans le développement d'un médicament qui ne serait pas viable, et si des faux-négatifs, quoique fort improbables, surviennent ils doivent être tenus pour acquis. De la même façon, le manque de différence significative entre un traitement actif et le placebo est toujours une raison pour abandonner un projet et non pas pour investir plus d'argent juste pour confirmer si le placebo est aussi (in)efficace que le médicament (in)actif. Dans le pire des cas, un médicament est crédité d'effets qu'il n'a pas, si par aventure les placebos ont produit des effets négatifs dans les études-pivots. Même si cela était, cela ne serait pas gênant.

Un composé, avec aucun effet spécifique (un placebo), mais efficace dans le traitement d'une maladie quand administré dans les bonnes conditions et dépourvu de toute toxicité, pourrait être le meilleur médicament que l'on puisse imaginer. »

4. Quels commentaires ce débat peut-il suggérer ?

4.1 Commentaire de la lettre du Dr GOLOMB

Une interprétation possible des remarques du Dr GOLOMB est donnée par la représentation graphique suivante :

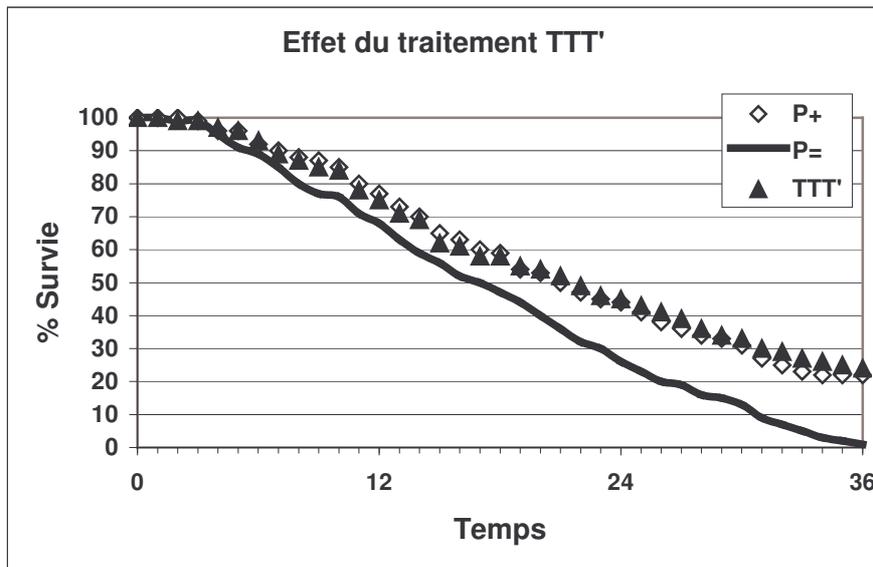


- « P= » représente l'évolution naturelle de la maladie (ou celle permise par un placebo supposé parfait),
- « P+ » représente l'évolution biaisée de la maladie influencée par un placebo ayant un effet bénéfique sur l'état de santé,
- « P- » évolution avec un placebo délétère.

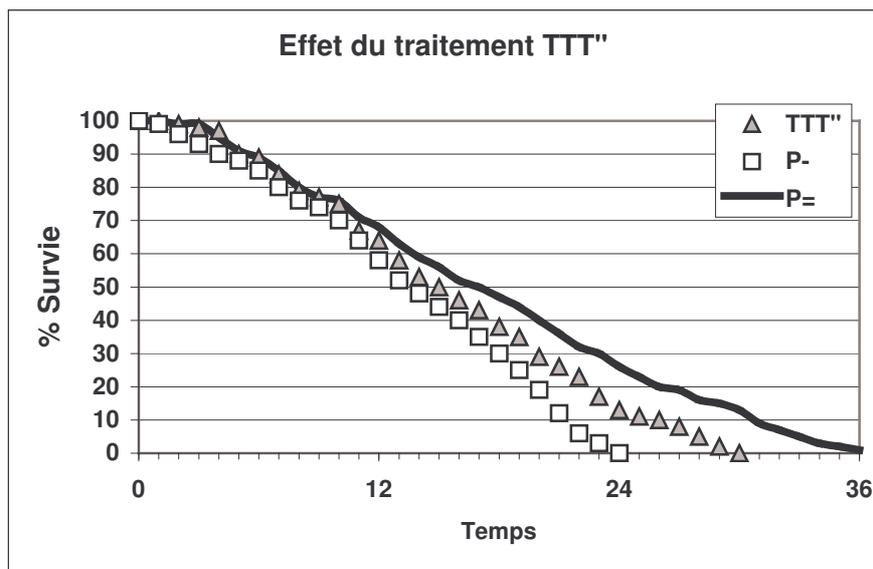
Si TTT représente l'évolution de la survie sous l'influence du médicament à évaluer, l'interprétation de l'essai selon le placebo de référence employé sera :

- . effet *bénéfique* du traitement TTT avec le placebo « P- » ;
- . effet *négatif* avec le placebo « P+ »
- . *pas d'effet* avec le placebo « P= »

Autre cas de figure théorique :



Ici, il pourrait être conclu à tort que le traitement TTT' (comparé à P+) n'a pas d'effet sur la survie, ...



... et là, que le traitement TTT'' est bénéfique (si la référence est P-) alors qu'il dégrade la survie. Et donc que TTT'' est supérieur à TTT'.

La comparaison directe aurait montré à l'évidence qu'une relation exactement inverse correspond à la réalité.

4.2 Commentaire de la réponse du Dr SCHOEMAKER

Il faut remarquer que les arguments majeurs du Dr SCHOEMAKER pour réfuter la mise en place d'un contrôle sont d'ordre économique et presque uniquement du point de vue du producteur du médicament ; aucun argument ne venant contredire l'aspect scientifique de l'argumentaire du Dr GOLOMB.

La mise sur le marché d'un médicament supposé actif, alors qu'il ne l'est pas, n'est pas neutre pour les patients qui n'en tireront pas bénéfice, pour ceux qui subiront les effets indésirables, pour les systèmes de remboursement de soins.

L'abandon d'un médicament actif (faux-négatif) du fait d'essais cliniques mal conduits n'est pas neutre du point de vue de la perte de chance pour les malades qui ne pourront en bénéficier.

Exemple : ainsi conclure que la vitamine C n'a pas effet thérapeutique en dehors de son effet anti-scorbutique peut-il être fort dommageable si pour intervenir sur le stress oxydant, théorie explicative très actuelle et très convaincante à l'origine des dommages tissulaires dans de nombreuses pathologies, il fallait absolument se priver d'envisager de l'étudier ou de l'utiliser (l'acide ascorbique tient un rôle central dans l'économie redox en tant que donneur d'électrons et neutralisateur de radicaux libres).

Enfin, le pire des cas n'est pas la mise sur le marché d'un inactif comme proposé par le Dr SCHOEMAKER, mais dans la mise à disposition d'un médicament aux effets délétères majeurs pour un bénéfice thérapeutique somme toute mineur (DiEthylStilbestrol, Thalidomide, etc.).

4.3 Le débat est-il théorique ou bien réel ?

En l'absence de l'indication de composition de la quasi-totalité des placebos dans les essais cliniques, il est difficile de savoir si les possibilités de biais évoquées pourraient correspondre à des cas réels autres qu'épisodiques. Cependant les exemples ne manquent pas.

Ainsi, le Dr GOLOMB cite le cas d'un essai clinique ancien (1971) sur l'exploration des hypocholestérolémiants dans les maladies cardiaques. (1) Le groupe placebo avait une mortalité d'origine cardiaque moins élevée qu'attendue. Le placebo était de l'huile de maïs. Or l'on sait depuis que les acides gras mono- et poly-insaturés de ce type d'huile alimentaire diminuent les lipoprotéines de basse densité (LDL) avec un bénéfice cardio-vasculaire.

Par ailleurs, dans une étude publiée par le Dr Meril L. KNUDTSON et al. dans JAMA (3) et critiquée par les Drs David STRASSBERG (4) et Scott A. Bell (5), le contrôle d'un traitement par EDTA de troubles cardiaques ischémiques était constitué de vitamine C en I.V. + magnésium (placebo² !). (6; 7) Les 2 groupes étant améliorés identiquement du fait, selon l'auteur, de l'entraînement concomitant sur tapis roulant, il est conclu que l'EDTA n'a pas d'effet (cf. cas TTT' vs P+).

Tant qu'aucune précaution méthodologique n'est prise concernant le non-effet des placebos sur les pathologies étudiées le risque de biais de confusion est pratiquement certain.

4.4 Escalade de doses de la référence-exciipient

En principe, le placebo s'il n'était qu'un pur effet psychologique ne devrait pas suivre une relation dose-effet. Ce devrait être, pour une personne donnée, un effet de type *tout ou rien*, éventuellement labile dans le temps (épuisement de la confiance ?). Or de telles relations effet-dose ont été observées. Certain (8) en tire argument pour démontrer le processus imaginaire de la guérison. Cela n'est pas.

Ce sont ces placebos-là qu'il conviendrait d'étudier en priorité pour extraire de leur supposée inactivité, les preuves moléculaires de leur contribution aux processus de guérison.

² Si placebo signifie également tout traitement n'ayant pas fait la preuve récente de son activité dans un essai thérapeutique contrôlé, toute substance de découverte ancienne, avec des résultats historiques déclarés désuets sans contrôle, pour laquelle il est contre-productif d'un point de vue économique (pas d'exclusivité brevet) de refaire une évaluation rentre dans cette définition.

5. Autres réflexions & Propositions

5.1 Médecine Factuelle - Evidence Based-Medicine (EBM)

Il s'agit de persuader chaque médecin d'exercer son activité diagnostique et thérapeutique selon les données actuelles de la Science. Il s'agit d'une approche méthodique fondée sur une analyse critique de l'information médicale. La décision clinique n'est plus fondée sur l'expérience personnelle ou sur l'avis d'expert mais sur les informations tirées des études épidémiologiques et/ou des essais cliniques significatifs (pivots).

Ces derniers sont construits à partir de groupes de malades homogènes, répartis par tirage au sort en 2 (ou plusieurs) groupes strictement comparables en nombre (le plus souvent), âge, sexe, gravité des symptômes, en excluant certaines caractéristiques ou antécédents trop particuliers. L'un des groupes reçoit le traitement à évaluer, un autre le traitement de référence ou le placebo (si l'évolution naturelle de l'affection le permet). Généralement 2 groupes sont constitués, mais rien dans l'absolu n'interdit d'en constituer d'autres pourvu qu'ils soient comparables statistiquement. Les traitements sont donnés à l'aveugle, c'est-à-dire sans que le malade ou le personnel soignant connaisse l'identité du traitement. Le code de répartition n'est cassé qu'en fin de protocole.

Or la définition du placebo sur laquelle s'appuie cette façon de soigner moderne est fautive. Le placebo n'est pas inerte. En toute rigueur, la significativité des études contrôlées contre placebo³ est de fait sujette à caution. Une telle éventualité n'est pas acceptable pour une méthode qui se veut rigoureusement scientifique. Sinon ce serait accepter de construire la Médecine Factuelle sur des fondations de sable puisque les Essais Contrôlés en Double Aveugle Contre Placebo en sont un des fondements *princeps*.

Un *aggiornamento* est nécessaire.

5.2 Les théories scientifiques selon K. Popper

A la suite de Karl POPPER, chacun s'accorde à concevoir qu'une théorie n'est réputée scientifique que s'il est possible de la réfuter expérimentalement. On doit pouvoir déduire d'une théorie scientifique un certain nombre de résultats susceptibles d'être comparés aux données expérimentales ; si l'expérience ne confirmait pas ses résultats, il serait nécessaire de transformer la théorie, voire de l'abandonner.

Que devient alors le critère de démarcation entre science et non-science basé sur la réfutabilité des théories ?

Selon cette version, pour qu'une théorie T soit rejetée, il faut que l'on propose une autre théorie T' qui possède les caractères suivants : T' doit rendre compte des mêmes phénomènes que T ; T' doit prédire des faits que ne prédisaient pas T ; enfin, l'expérimentation doit corroborer une partie des nouveaux faits prédits par T'.

Prétendre que l'effet placebo est par principe même inaccessible à une compréhension moléculaire et qu'il s'agit d'un effet psychologique (psychiatrique ?) pur irréductible, et qu'il faut en rester là, serait se priver d'emblée de toute tentative scientifique d'élucidation. Or nous avons vu qu'une partie au moins des effets observés après l'administration d'un placebo peuvent relever de l'activité (bio-)chimique jusque là négligée de certains excipients.

Comment expérimenter pour donner un substrat autre que théorique à cette manière d'envisager une nouvelle rigueur ?

Mais avant d'éprouver cette manière de voir une condition de transparence nouvelle est indispensable.

³ dont la formule excipient n'est pas connue et dont l'effet possible sur l'évolution des pathologies étudiées n'a pas été évaluée.

5.3 Publication des compositions des placebos

Par les dossiers d'agrément, les autorités ont connaissance des compositions des excipients des molécules en test et des placebos utilisés. Mais ces données ne sont jamais publiées, sauf exception (9). Ce qui est parfaitement dommageable, puisque le regard pertinent de la communauté scientifique ne peut analyser les éventuels biais que pourrait induire tel ou tel ingrédient.

Habituellement, le placebo a la composition excipient de la molécule-test mais l'impossibilité pratique d'un point de vue galénique – par exemple quand la molécule à tester est indispensable à la mise en forme et n'est pas remplaçable par un *filler* (substance de *remplissage*) – n'est sans doute pas la seule cause des exceptions.

Seule la publication intégrale des compositions des placebos peut lever le doute sur l'identité de composition des placebos avec la formule excipient des molécules à évaluer. Elle permettra une vérification critique et expérimentale de leur supposée neutralité par la communauté scientifique et médicale.

L'estimation du nombre d'études éventuellement biaisées dépend donc de la publication des compositions des placebos et de l'évaluation de leurs éventuels effets positifs ou négatifs sur les pathologies concernées. Mais comme le remarquent les auteurs à la fin de leur article « *Drug-excipient interactions and their affect on absorption* » (10) cette publication ne dépendant actuellement que de la bonne volonté des industriels, ceci pourrait bien ne jamais arriver : « *A more complete review of this scientific area will, however, only be possible when the proprietary information is made available by the pharmaceutical industry, and **this might never happen.*** »

5.4 Un placebo standard ?

La constitution d'un placebo *standard* est une autre proposition du Dr GOLOMB dans une autre lettre à Nature. (11)

Pourquoi la composition du placebo ne pourrait-elle pas être fixe, et reproductible d'un essai à un autre comme elle le suggère ?

En fait, chacun objectera et avec raison que nul (ni le patient, ni l'expérimentateur) ne doit pouvoir distinguer le médicament avec principe actif du contrôle qui contient - en principe - l'excipient seul et, qu'il y a fort peu de chance qu'un placebo *standard* puisse revêtir toutes les apparences possibles sans un habillage minimum, habillage qui détruirait à coup sûr le caractère reproductible d'une telle préparation.

Mais un *standard* qui servirait à étalonner la supposée inactivité des placebos spécifiques à chaque essai clinique n'est pas irréaliste. Il suffirait de dire au patient qu'une partie de l'essai sert à comparer 2 traitements spécifiques contre un contrôle (en fait un placebo, un *standard* et une molécule à évaluer). Bien sûr, une partie de l'essai ne serait pas en double aveugle : le praticien identifiant le *standard* par sa présentation immuable. Il n'est pas certain que cela soit un biais irréductible.

En toute rigueur expérimentale, au moins dans les premiers essais servant à étalonner le *standard* et pour essayer d'éliminer des biais dus à des effets inattendus, 3 groupes supplémentaires (°) sont nécessaires :

- | | |
|---------------------------------------|-----------------|
| ▪ <i>Standard</i> (Std) | ○ Rien |
| ▪ Placebo spécifique (Pl. sp.) | ○ Pl. sp. + Std |
| ▪ Traitement (TTT) | ○ TTT +Std |

Quel *standard* utiliser ?

Nous avons vu que la quasi-totalité des excipients qui servaient de référence pour exprimer la supposée neutralité des placebos (lactose, chlorure de sodium, etc.) étaient susceptibles d'avoir un effet notoire (négatif donc) dans certaines circonstances plus ou moins difficiles voire impossibles à prévoir. Il existe un excipient presque universel : la silice colloïdale. Des centaines de spécialités en contiennent. Pourrait-elle servir de *standard* ?

La silice colloïdale pourrait convenir pour la voie orale. Ce n'est pas une molécule organique (pas de carbone) et sa prise en charge métabolique ne devrait pas surcharger un organisme déficitaire ou affaibli. Si la silice colloïdale se retrouve aussi comme principe actif dans quelques médicaments (TOPAAL, GELOPECTOSE, KLEAN-PREP, etc.), elle n'a apparemment jamais été signalée pour un effet réellement délétère par voie orale. Elle possède donc cette vertu cardinale, l'innocuité. Bien qu'elle ne soit pas tout à fait neutre, la silice colloïdale a certainement beaucoup des qualités de l'excipient exemplaire.

Comme la silice colloïdale peut varier dans sa présentation et sa concentration il serait important d'utiliser une forme contrôlée. Une préparation *standard* existe déjà dans la pharmacopée, c'est le DISSOLVUROL (cf. VIDAL) où la silice est le principe actif unique. Elle a comme indication : *modificateur de terrain en particulier dans les rhumatismes inflammatoires*, ce qui laisse supposer une activité thérapeutique minimum, probablement assez lente si elle existe (...), et qui serait très certainement peu gênante dans la quasi-totalité des essais thérapeutiques. A tout prendre, il vaut sans doute mieux une légère activité bénéfique et différée du placebo *standard* ce qui place la barre un peu plus haut pour des molécules à évaluer et résout une partie du problème éthique de l'expérimentateur⁴. Aucune contre-indication ou interaction médicamenteuse nocive n'existe pour cette silice colloïdale préparée par électrolyse (pas de contre-ion cationique) et les rares effets secondaires répertoriés à type de nausée ou de malaise épigastrique [cf. base BIAM (12)] n'apparaissent pas fâcheux. Les quantités des excipients annoncés (HCl et éthanol) ne sont pas divulguées⁵, mais la posologie *standard* qui serait de l'ordre (la moitié ?) des posologies habituelles (60 à 120 gouttes de 50 µl soit 3 à 6 ml) ne devrait pas poser de problèmes insurmontables.

En l'attente de contre-propositions plausibles, ces qualités pourraient faire de cette silice colloïdale un contrôle d'efficacité thérapeutique le plus proche possible du *standard* idéal.

6. Conclusion

Avant de conclure tout à fait, il convient aussi de se demander si la question débattue dans ce mémoire est appropriée et si elle n'a pas déjà été résolue depuis l'article initial de B. GOLOMB (par exemple par des publications non retrouvées). Le fait qu'il s'agisse d'une question habituellement peu débattue ne suffit pas pour la déclarer non pertinente.

Si l'essai contrôlé en double aveugle (contre placebo ou traitement de référence) est la norme, le *golden standard* en matière d'administration de la preuve d'une efficacité thérapeutique, en l'état actuel des données publiées, rien n'indique que les placebos sont réellement inertes et qu'aucun biais de confusion ne vient invalider les conclusions des essais contrôlés. Le « double aveugle » ne doit pas nous éblouir, et nous faire oublier que ces dans les données dissimulées, volontairement ou non, que peuvent se trouver les réponses aux confusions et aux incohérences générées par des expérimentations apparemment bien conduites. Malheureusement le manque de données disponibles dans la littérature ouverte sur la composition des placebos nous oblige à beaucoup trop de conjectures. De plus, l'absence même de ces données doit interpeller.

⁴ À savoir donner un traitement qui a une possibilité (non nulle) d'amélioration au moins symptomatique de la maladie ; tout en étant cohérent avec la signification latine de *placebo* : je plairai...

⁵ Mais si le Dissolvurol servait de standard, la composition totale serait forcément connue.

La référence actuelle de la Médecine Factuelle (ou EBM) à savoir les Essais Contrôlés en Double Aveugle (+/- contrôle placebo) induit à terme que la chimie sera bientôt seule, ou presque à soigner nos contemporains. Seules des molécules chimiques sont susceptibles d'avoir des contrôles d'efficacité thérapeutique simple à mettre en place, le double aveugle et le placebo. La question du caractère certainement non inerte des placebos utilisés, la non-publication de leur composition et la probabilité non nulle d'un biais affectant la significativité des essais cliniques ne vont donc pas sans interrogations. Quelques propositions sont faites. D'autres sont bienvenues.

Quelle définition pour le placebo alors ? A la suite des questionnements précédents, celle du Dictionnaire de Médecine Flammarion légèrement corrigée paraît la plus adaptée : **Substance susceptible de modifier les symptômes présentés par un malade alors que son efficacité pharmacologiquement prévisible devrait être nulle ou négligeable en l'état actuel des connaissances**⁶.

7. ADDENDUM

Il est apparu lors de la soutenance de ce mémoire que la levée du double aveugle, par l'introduction d'un placebo-standard dont la présentation ne varie pas, pouvait introduire un biais.

On peut alors imaginer un autre système de contrôle permis facilement par la silice colloïdale. La dilution de 30 ou 60 gouttes du *Standard* proposé dans de l'eau distillée empêche toute identification gustative du Dissolvurol^o (certains ressentent un léger picotement sur la langue avec le Dissolvurol pur). En ce cas le système de contrôle devient :

Placebo spécifique + <i>Standard</i>	Traitement (TTT) + <i>Standard</i>
Placebo spécifique + Eau distillée	Traitement (TTT) + Eau distillée
<i>Standard</i>	Eau distillée

Seulement 1/3 des patients reçoivent le traitement à évaluer (supposé bénéfique). L'essai clinique est toujours annoncé aux patients comme servant à comparer 2 traitements : un traitement TTT contre un traitement *Standard*.

Plus simplement

Placebo spécifique	Traitement (TTT)
<i>Standard</i>	Eau distillée

En ce cas, 4 groupes au minimum sont nécessaires, dont 3 ne reçoivent pas le traitement à évaluer.

Certains pourraient tout aussi bien concevoir que l'eau distillée devrait être le *Standard*. Seulement, en ce cas, quel doit être le contrôle pour que le double aveugle continue de fonctionner ? Le *Standard* doit donc être une substance utilisée comme excipient, dont l'expérience accumulée montre qu'elle n'a jamais d'effet délétère. Ceci laisse à penser que dans certaines circonstances le *Standard* pourrait avoir un petit effet bénéfique. Pourquoi pas ?

⁶ *publiées...*

8. Bibliographie

1. GOLOMB B. A. (1995). **Paradox of placebo effect.** *Nature* 375(6532): 530.
2. SCHOEMAKER J. H. (1995). **Benefits of placebos.** *Nature* 377: 98.
3. KNUDTSON M. L., WYSE, D. G., *et al.* (2002). **Chelation therapy for ischemic heart disease : a randomized controlled trial.** *JAMA* 287: 481-6.
4. STRASSBERG D. (2002). **Chelation therapy for patients with ischemic heart disease (letter).** *JAMA* 287: 2077.
5. BELL S. A. (2002). **Chelation therapy for patients with ischemic heart disease (letter).** *JAMA* 287: 2077.
6. KAUFMANN P. A., GNECCHI-RUSCONE, T., *et al.* (2000). **Coronary heart disease in smokers : vitamin C restores coronary microcirculation function.** *Circulation* 102: 1233-8.
7. SCHECHTER M., SHARIR, M., *et al.* (2000). **Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease.** *Circulation* 102: 2353-8.
8. LEMOINE P. (1998). **Pharmacologie du placebo.** <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/placebo.htm>.
9. LYONS D. (1995). **Benefits of placebos.** *Nature* 378: 125.
10. JACKSON K., YOUNG, D., *et al.* (2000). **Drug–excipient interactions and their affect on absorption.** *Pharmaceutical Science and Technology Today* 3(10): 336-45.
11. GOLOMB B. A. (1996). **Using placebos.** *Nature* 379(6568): 765.
12. BIAM (1999). **Dissolvurol.** <http://www2.biam2.org/www/Spel483.html>.

9. ANNEXES

9.1 Liste des excipients à effet notoire

9.2 GOLOMB B. A. (1995). Paradox of placebo effect. *Nature* 375(6532): 530 (*Texte intégral*)

9.3 SCHOEMAKER J. H. (1995). Benefits of placebos. *Nature* 377: 98 (*Texte intégral*)

9.4 GOLOMB B. A. (1996). Using placebos. *Nature* 379(6568): 765 (*Texte intégral*)

Un site Internet <http://pla.ce.bo.free.fr> a été créé reprenant l'intégralité de ce mémoire. Des mises à jour régulières seront faites pour tenir compte de l'actualité du placebo dans les essais cliniques. Tout commentaire critique ou contributif est bienvenu (pla.ce.bo@free.fr).

9.1 Liste des excipients à effet notoire

SUBSTANCE	n° E...	SIGNALEMENT		INFORMATION
		voie	dose seuil	
Acide borique et sels		Orale, parentérale	Voie orale : si la dose administrée > 3 mg/kg/jour. Voie parentérale : si la teneur dans le médicament > 100 µg/100 ml.	Contre indiqué chez les enfants de moins de 3 ans.
Acide benzoïque et benzoate	E210 à E213	Topique, parentérale	Pas de dose seuil	Voie topique : peut causer de faibles irritations de la peau, des yeux et des muqueuses. Voie parentérale : peut augmenter le risque de jaunisse chez le nouveau né.
Alcool benzylique		Parentérale	Pas de dose seuil	Contre indiqué chez les enfants de moins de 3 ans.
Acide sorbique et sels	E200 à E203	Topique	Pas de dose seuil	Peut provoquer un urticaire de contact.
Amidon de blé		Systémique	Pas de dose seuil	Peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes allergiques au blé. Peut provoquer des intolérances chez les personnes souffrant de maladies cœliaques.
Aspartam	E951	Systémique	Pas de dose seuil	Source de phénylalanine. Contre indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie.
Bronopol		Systémique, topique	Pas de dose seuil pour la voie topique et à partir de 0,05 % dans le produit fini pour la voie systémique	Source de formaldéhyde. Voie topique : peut provoquer un eczéma de contact. Voie systémique : peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées.
Butylhydroxyanisole	E320	Topique	Pas de dose seuil	Risque d'eczéma de contact. Risque d'irritation pour la peau, les yeux et les muqueuses.
Butylhydroxytoluène	E321	Topique	Pas de dose seuil	Risque d'eczéma de contact. Risque d'irritation pour la peau, les yeux et les muqueuses.
Chlorure de benzalkonium		Toutes les voies	Pas de dose seuil	Risque d'irritation, d'eczéma de contact et de bronchospasme. Voie ophtalmique : risque d'altération des lentilles de contact.
Composés organomercuriels		Toutes les voies	Pas de dose seuil	Réaction d'hypersensibilité et eczéma de contact. Voie topique : risque d'irritation de la peau. Voie ophtalmique : risque de coloration du cristallin, kératite en bandes atypiques.
Ethanol		Systémique	Si quantité éthanol dans dose journalière > 0,05 g	Si quantité d'éthanol contenue dans la dose maximale journalière est comprise entre 50 mg et 3 g : dangereux chez les personnes souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans. Peut modifier ou augmenter l'effet d'autres médicaments. Si quantité d'éthanol contenue dans la dose maximale journalière dépasse 3 g : ce médicament ne doit pas être pris par les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et par les personnes souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie. Les réactions au volant d'une voiture ou lors de l'utilisation de machines peuvent être diminuées. Peut modifier ou augmenter l'effet d'autres médicaments.
		Topique	Pas de dose seuil	Les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Formaldéhyde		Systémique, topique	Pas de dose seuil pour la voie topique et à partir de 0,05 % dans le produit fini pour la voie systémique	Voie topique : peut provoquer un eczéma de contact. Voie systémique : peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées.
Fructose		Systémique	Pas de dose seuil	Contre indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose. Si la quantité de fructose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière.
Galactose		Systémique	Pas de dose seuil	- Voie orale : contre indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie ou de syndrome de malabsorption du glucose / galactose. - Voie parentérale : contre indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie. - Si la quantité de galactose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière.
Glucose		Systémique	Pas de dose seuil	- Voie orale : contre indiqué chez les personnes souffrant du syndrome de malabsorption glucose / galactose. - Si quantité de glucose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière.
Glycérol		Orale, rectale	Si quantité de glycérol > 1 g/prise ou 3 g/24 heures	Peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées.
Huile d'arachide Pas de dose seuil		Toutes les voies	Pas de dose seuil	Non recommandé chez l'enfant de moins de 3 ans. Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).
Huile de ricin et ses dérivés		Toutes les voies	Pas de dose seuil	Non recommandé chez l'enfant de moins de 3 ans. Voie injectable : risque d'hypersensibilité avec hypotension, dyspnée, bouffée de chaleur, trouble de la circulation. Voie orale : troubles digestifs (nausées, vomissements, coliques). Ne pas donner en cas d'occlusion intestinale. Voie topique : risque d'eczéma de contact.
Huile de soja et ses dérivés		Toutes les voies	Pas de dose seuil	Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique et urticaire).
Huile de sésame		Toutes les voies	Pas de dose seuil	Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique et urticaire).
Lactose		Orale	Pas de dose seuil	- Contre indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie ou de syndrome de malabsorption du glucose/galactose ou d'un déficit en lactase. - Si la quantité de lactose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière.
Lanoline		Topique	Pas de dose seuil	Peut provoquer un eczéma de contact.
Maltitol (Sirop de)		Orale	Pas de dose seuil	Source de sorbitol qui est métabolisé en fructose. Contre indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose. Voie orale : si > 1 g de sirop de maltitol/prise ou > 3 g de sirop de maltitol /24 heures : peut provoquer des troubles digestifs et diarrhée.
Mannitol		Orale	Si quantité de mannitol > 1 g/prise ou > 3 g/24 heures	Peut provoquer des troubles digestifs et diarrhées.
Paraformaldéhyde		Systémique, topique	Pas de dose seuil pour la voie topique et à partir de 0,5 % dans le produit fini pour la voie systémique	Voie topique : peut provoquer un eczéma de contact. Voie systémique : peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées.

Parahydroxybenzoates et leurs sels	E214 à E219	Topique, parentérale	Pas de dose seuil	Dermatite de contact. Exceptionnellement, des réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.
Polyéthylène glycol (Macrogol)		Orale, rectale	Si quantité de PEG > 2 g/prise ou > 6 g/24 heures	Peut provoquer des troubles digestifs et diarrhée.
Phénylalanine		Systémique	Pas de dose seuil	Contre indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie.
Potassium		Systémique	Pas de dose seuil	En tenir compte chez les personnes suivant un régime pauvre en potassium. Risque d'hyperkaliémie chez l'insuffisant rénal ou en cas d'association avec des médicaments hyperkaliémisants. Peut provoquer une douleur au point d'injection ou une phlébite.
Propylène glycol + sels + esters		Topique, parentérale	Pas de dose seuil	Peut provoquer un eczéma de contact.
Saccharose		Orale	Pas de dose seuil	Source de glucose et de fructose. - Contre indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase. - Si la quantité de saccharose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière.
Sodium		Systémique	Pas de dose seuil pour les formes pédiatriques.	A partir de 200 mg de sodium/jour pour les formes destinées à l'adulte. En tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.
Sorbitol		Systémique	Pas de dose seuil	Métabolisé en fructose. Contre indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose. - Voie orale : si > 1 g de sorbitol/prise ou > 3 g de sorbitol/24 heures : peut provoquer des troubles digestifs et diarrhée.
Sucre inverti		Systémique	Pas de dose seuil	Source de glucose et de fructose. - Voie orale : contre indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose ou d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose. - Voie parentérale : contre indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose. - Si quantité de sucre inverti dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière.
Sulfites (métabisulfites).	E220 à E228	Toutes les voies	Pas de dose seuil	Peut provoquer des réactions allergiques, y compris des symptômes anaphylactiques et des bronchospasmes
Tartrazine et colorants azoïques	E102, E110, E122, E123, E124, E151	Toutes les voies	Pas de dose seuil	Peut provoquer des réactions allergiques.
Xylitol		Orale	Si quantité de xylitol > 1 g/prise ou > 3 g/24 heures	Peut provoquer des troubles digestifs et diarrhée.

CORRESPONDENCE

Paradox of placebo effect

SIR - When testing for the effectiveness of a drug in ameliorating a disease, it is common practice to compare the treated group to a control population, matched in all essential respects, to whom is administered a placebo containing substances that are presumed to be inert. The placebocontrolled trial is an integral part of evidence-based medicine. Although the nonspecific effects of placebos are widely studied, the possibility that the chemicals used as placebos may have specific effects has received virtually no attention.

The US Food and Drug Administration sets no regulations on the constituents of placebos, and any guidelines are at best informal. Astonishingly, no systematic efforts are made to ensure the inertness of placebos: there is nothing validating the placebo standard against which other agents are measured. Further, the drug companies funding the trials control the placebo ingredients.

The identity of the placebo and fillers used with the experimental drug are rarely stated in scientific studies. In one exception to this practice, several early papers exploring the use of cholesterol-lowering agents to curb heart disease did in fact name the placebos used: olive oil in one case¹, and corn oil in another². Mono- and poly-unsaturates such as olive oil and corn oil are now widely known to decrease low-density lipoproteins³, so that with hindsight these agents may not have been inert with respect to the outcome studied. Indeed, it was noted in one such study² that the rate of cardiac mortality was lower in the placebo group than expected.

How can we be sure that placebos are free of specific effects? Few if any agents are truly inert, and placebos are given systematically over prolonged periods. Even substances that are not absorbed, such as methylcellulose (which reduces cholesterol), can have significant effects.

Placebos used across trials may differ: such differences are among many factors that may underlie outcome differences in otherwise similar trials. Placebos used across trials may, on the other hand, be similar, or have similar effects: thus we cannot rely on meta-analyses to cancel differing specific effects of placebos. In addition, it is felt by many that the correct solution to the thorny problem of irreconcilable smaller studies is a single very large trial rather than a meta-analysis. Indeed, in some fields the evidential basis of a population-based treatment regimen rests on the outcome of a single significant trial. The Scandinavian Simvastatin Survival Study⁴ is the lone cholesterol-lowering trial, among many, that showed improved overall mortality with cholesterol reduction during the time of treatment, even in the secondary prevention population; it is cited as proof of the benefits of cholesterol reduction therapy. Clearly, small effects by a placebo may be pivotal when clinical practice is determined by the results of a single very large trial, whose large size is necessitated by small effect size of the treatment.

Until recently the possibility of small effects of placebos accruing over long periods may not have been of serious concern because most trials sought large effects in small subject populations studied over relatively short times. Large-scale trials (or aggregate analyses of trials) involving thousands of individuals studied over many years and seeking small effects (see, for example, ref. 5) are a modern phenomenon. It is in this setting that small beneficial or harmful effects of placebos could be significant. An apparent positive, negative or null effect of a drug may instead be the consequence of a negative, positive or same-direction effect of the placebo.

What should be done? First, it is essential that all studies should state the composition of the placebos as well as all fillers included with the drugs. Studies should be carried out to test for possible specific effects of placebo agents, even though this process will be fraught with difficulty. Meanwhile, in interpreting the results of prior trials, we should be aware that possible specific effects of placebos represent a potential confounding factor that may be vital to interpreting the study results.

The foundation of evidence-based medicine is undermined by the absence of evidence that placebos are inert. It is paradoxical that there is no standard of evidence to support the standard of evidence.

Beatrice A. Golomb

*Department of Medicine,
University of California, Los Angeles, Los Angeles,
California 90024, USA*

1. Acheson, J & Hutchinson, E. C. *Atherosclerosis* **15**, 177-183 (1972).
2. Research Committee of the Scottish Society of Physicians, *Br Med. J.* **4**, 755-784 (1971)
3. Grundy, S.M. & Denke, M A *J Lipid Res* **31**, 1149-1172 (1990).
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, *Lancet* **344**, 1383-1389 (1994)
5. Lau, J *et al* *New Engl. J. Med.* **327**, 248-254 (1992).

Benefits of placebos

SIR - Recent correspondence shows that placebo-controlled trials have their drawbacks. Beatrice Golomb suggests that studies should be carried out to test for possible specific effects of placebo agents so as to eliminate an eventual confounding factor in the interpreting of double-blind study results. Justifiable as it seems from a scientific point of view, this does not appear to me a cost-effective approach. Recent developments show that the costs of new drugs that come to the market will not be automatically reimbursed by health assurance systems. In many countries, the market prices of drugs for one and the same indication are compared and drugs with the lowest daily costs are privileged. The need for extra studies to test for possible specific effects of placebos will increase drug development costs and thus market price. An alternative would be not to use placebos for the control of clinical studies, or to accept small effects of a placebo where its use cannot be circumvented. There may be good reasons to use no placebos for the control of clinical studies-. Usually, however, two or more placebo-controlled (pivotal) studies are required to convince the medical profession and health authorities of the therapeutic value of a drug for a readily identifiable category of patients.

As Golomb rightly states, an apparent positive, negative or null effect of a drug may be the consequence of a negative, positive or same-direction effect of a placebo with which it is compared. Because it is not realistic to expect a pharmaceutical company to invest a huge amount of money in the development of a drug that is not viable, false negative effects are unlikely to occur and, if they occur, are taken for granted. Similarly, a lack of significant difference between active and placebo treatment is always a reason to abandon a project and not to invest more money just to confirm whether the placebo is as (in)effective as the (in) active drug. In the worst case, a drug is credited for effects that it does not produce because by chance there had been negative effects of the placebo(s) used in the pivotal studies. Even then, this may not be harmful. It is generally assumed that when there is a moderate difference between two treatments in their effects on some specific disease outcome, this difference might be larger or smaller in other patients (studies), but it is unlikely to be reversed. Besides, a compound with no specific effect (a placebo), but efficacious in the treatment of a disease when adequately administered and free of any toxicity, may be the best 'drug' that one can imagine.

Joep H. Schoemaker

Department of International Clinical Research, Roche Nederland BV, 3642 RR Mijdrecht, The Netherlands

1. Golomb, B *Nature* **375**, 530 (1995).
2. Rothman, K.J. & Michels, K.B. *N. Engl. J. Med* **331**161, 394-398 (1994).
3. Peto R Collins R & Gray R *J. Epidemiol. Biostat.* **230** (1995)

NATURE - VOL 377 - 14 SEPTEMBER 1995

Using placebos

SIR - I pointed out earlier (*Nature* 375, 530; 1995) that because placebos are unregulated and have not been shown to be inert, an apparent positive, negative or null effect of a drug in a placebo-controlled trial could issue instead from a negative, positive or same direction effect of the placebo. J. H. Schoemaker (*Nature* 377, 98; 1995) concedes the point, but believes it prudent to ignore this problem, because facing it might cost money.

Efforts to address the placebo problem need not be costly, and some might even save money. Focus groups could be convened to devise low-cost suggestions. Guidelines on what constitutes acceptable placebos could be developed. Journals could insist that all constituents of placebo and drug be named by weight. One or two placebo agents might be adopted as standards, and their effects examined in detail so that these effects might be adjusted for in analysis. Selected well-studied flavours and coatings could become standard for use with both drug and placebo, actually reducing costs by obviating the need to match the flavour and appearance of the placebo to each drug.

Schoemaker asserts that "in the worst case", if a drug is credited for effects it does not produce because "by chance" there had been negative effects of the placebo, "this may not be harmful". Yet it may be enormously harmful if the result influences clinical practice. In addition, it is naive to suppose that only by chance can a drug be falsely credited because of a deleterious placebo. Pharmaceutical companies currently determine the composition of placebos in trials of their own drugs; as billions of dollars may be at stake in the outcome, production of the 'inert' comparison agent by the drug company that manufactures the treatment drug under study represents a clear conflict of interest, particularly worrying in the absence of regulations, testing of placebo agents for inertness, or even a statement of the placebo composition in published journal articles. These concerns might be mitigated if there were formal regulations about placebo constituents and if production of placebos were removed from the hands of the company manufacturing the study drug.

Beatrice A. Golomb

Department of Medicine,
University of California, Los Angeles,
B-973 Louis Factor Building,
10833 Le Conte Avenue,
Los Angeles, California 90095-1736, USA

NATURE - VOL 379 - 29 FEBRUARY 1996