JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ STATISTIQUE DE PARIS

S. BONFILS
M. DE M'UZAN
J. C. DISSOUS
A. LAMBLING

Les essais thérapeutiques contrôlés au cours de l'ulcère gastro-duodénal. Principes et difficultés du test de la « double ignorance » - (double-blind)

Journal de la société statistique de Paris, tome 104 (1963), p. 29-57
<http://www.numdam.org/item?id=JSFS_1963__104__29_0>

© Société de statistique de Paris, 1963, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Journal de la société statistique de Paris » (http://publications-sfds.math.cnrs.fr/index.php/J-SFdS) implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (http://www.numdam.org/conditions). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM
Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques
http://www.numdam.org/

VII

LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES CONTROLÉS AU COURS DE L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL PRINCIPES ET DIFFICULTÉS DU TEST DE LA « DOUBLE IGNORANCE » — (DOUBLE—BLIND) (1)

INTRODUCTION

L'étude des médicaments anti-ulcéreux pose un problème très général : celui des essais thérapeutiques. Dans l'histoire de la médecine, la conception de ceux-ci a largement évolué. Après des siècles d'empirisme doublé d'un dogmatisme irrationnel, sont apparus les essais pharmacologiques de la fin du XIXe siècle, puis les études modernes où les recherches sur les animaux se doublent d'exigences cliniques de plus en plus sévères et précises.

Mais à ce stade, le problème se complique de plus en plus en raison des progrès de la chimie. Il devient en effet possible de fabriquer des centaines de médicaments à partir d'une nouvelle série chimique, comme dans le cas, par exemple, des phénothiazines. Parmi ces nombreux médicaments, il peut très bien n'en exister qu'un seul réellement actif. Comment le trouver? Et, plus encore, comment choisir parmi diverses drogues d'efficacité inégale chez l'homme et d'action pharmacologique sensiblement identique?

Certes les essais sur l'animal donnent souvent des renseignements très intéressants; mais, quand il s'agit d'une maladie comme l'ulcère où le facteur psychologique joue un grand rôle, le recours à l'homme est indispensable.

C'est pourquoi chez l'homme les essais ont été conduits d'une manière de plus en plus scientifique. Tous les travaux, et en particulier ceux des anglo-saxons, ont visé à éliminer le facteur psychologique dans l'appréciation des effets d'une médication quelle qu'elle soit. D'où l'idée du test de la double ignorance (Double-Blind-Test = D. B. T.) où médecin et malade ignorent la nature du produit (médicament ou placebo) qui a été administré.

A titre d'introduction, nous donnerons quelques exemples montrant la nécessité d'éliminer, au cours d'essais thérapeutiques, d'une part la subjectivité du médecin dans l'appréciation des résultats et d'autre part la « suggestion » chez le malade.

Voyons d'abord le rôle important que peut jouer la subjectivité du médecin.

Un exemple emprunté à Schwartz souligne bien l'importance de la subjectivité du médecin : six médecins (3 radiologistes et 3 phtisiologues) examinèrent environ 6 000 radiographies. Parmi celles-ci se trouvaient 100 films auxquels ils avaient d'un commun accord décerné l'étiquette « tuberculose »; les autres appartenaient d'après leur jugement commun, à des sujets non tuberculeux. Le résultat fut que plus de 30 % des cas appelés précédemment « tuberculeux » furent dits « normaux » et que furent déclarés « tuberculeux » 2 % des cas appelés primitivement « normaux ». De telles discordances nous montrent donc toute la part de subjectivité qui intervient dans l'interprétation d'une donnée médicale en apparence stable et objective.

Nous nous tournons maintenant vers « la suggestion » chez le malade.

Soulignons dès à présent que ce terme de « suggestion » est impropre, car il englobe beaucoup plus qu'une simple influence d'une personne sur une autre. Il désigne plutôt

(1) Extrait de la thèse de M. le Dr J.-C. Dissous : *Le test de la double ignorance (double—blind) est-il applicable aux essais thérapeutiques visant l'ulcère gastro-duodénal ?*

une ambiance affective qui s'établit entre médecin et malade, et sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir. Contentons-nous ici d'illustrer cette « suggestion » chez le malade par quelques exemples.

Fabre rapporte l'expérience réalisée par Guttman. Ce dernier utilise un placebo chez des sujets atteints d'ulcère gastrique. Il note une réponse favorable dans 70 % des cas quand c'est le médecin qui donne le placebo en déclarant qu'il s'agit d'un médicament nouveau dont on attend les meilleurs résultats et seulement dans 25 % des cas quand c'est l'infirmière qui donne le comprimé en signalant que c'est un médicament nouveau dont on veut savoir s'il exerce une action thérapeutique.

Fabre montre bien la grande réceptivité des patients : « Nos malades sont infiniment sensibles à la foi que nous avons dans nos procédés thérapeutiques, comme si un instinct leur faisait déceler nos pensées alors même que nos paroles ne les révèlent pas. » Il cite l'exemple assez savoureux que rapporte Wolf : celui d'un patient souffrant d'asthme depuis 17 ans et chez qui son médecin essaie un nouveau traitement en qui il a confiance. L'asthme disparaît pendant les périodes de traitement. Le médecin remplace le médicament par un placebo; l'asthme réapparaît. Mais une fois, le délégué de la maison pharmaceutique envoie un placebo à la place du médicament demandé. Le médecin croit avoir donné le médicament et... l'asthme disparaît.

Fabre tente ensuite d'expliquer cet effet-placebo : « C'est un pouvoir de suggestion qu'apporte tout comprimé, solution ou sirop pris dans un but thérapeutique, pouvoir expliqué d'ailleurs par les relations affectives unissant le malade à son médecin. »

Il faut noter avec Fabre qu'il ne s'agit pas d'un effet purement subjectif mais que dans certains cas il est possible de mettre en évidence des modifications objectives obtenues par l'action du placebo particulièrement dans le domaine des glandes endocrines, si étroitement liées au système nerveux.

Nous nous posons la question : « Comment éliminer la suggestion chez le malade pour pouvoir interpréter correctement l'action d'un nouveau médicament? » La réponse paraît très simple : « En le rendant ignorant de la nature du produit qui lui est administré. » D'où l'idée du « single test » ou test de la simple ignorance.

Le contrôle de l'action ou de la non-action du médicament peut s'envisager de différentes manières : soit ne rien donner d'autre au malade, soit comparer l'action avec celle d'un autre médicament, soit enfin la confronter avec celle d'un placebo. Cette dernière façon de procéder semble être la plus commode.

Avant de poursuivre, il nous paraît utile de préciser le sens qu'il faut donner à « placebo ». Voici comment Schwartz le définit : « le placebo (étymologiquement = pour faire plaisir) est un traitement absolument inactif administré au patient à son insu, aux lieu et place d'un traitement actif; quand nous disons « inactif », nous tenons compte de la distinction faite en pharmacologie entre « l'action » et « l'effet » d'une substance, car si le placebo est inactif par sa nature il est précisément loin d'être sans effet ».

Mais il faut noter avec Fabre que le placebo ne peut fournir que des renseignements limités. Certains médicaments provoquent des effets subjectifs et objectifs qui les font tout de suite reconnaître. D'autre part l'absence de différences statistiquement significatives entre les effets du placebo et ceux du médicament ne prouve pas que celui-ci soit dépourvu d'efficacité.

Mais cet essai « simple aveugle » s'est révélé à l'usage insuffisant car, si la suggestion du malade était éliminée, elle persistait chez le médecin qui savait la nature du produit reçu par tel ou tel malade. Une telle connaissance risquait d'influencer le médecin dans

l'interprétation des résultats. D'où l'idée de le rendre « ignorant » lui aussi par la méthode « double ignorance » c'est-à-dire en utilisant le D. B. T.

En outre, le D. B. T. permet, dans une grande mesure, de diminuer l'influence psychique que le médecin pourrait avoir sur son malade. En effet, si le thérapeute ignore la nature de la substance (médicament ou placebo) qu'il donne à son malade, son enthousiasme restera égal dans les deux cas et ne viendra pas perturber l'action réelle du médicament.

Cette égalité d'humeur chez l'expérimentateur est très importante en raison de l'extrême réceptivité de beaucoup de malades. Quick souligne ainsi sa gravité : « Peu importe que nous tentions de rester aussi honnêtes que possible, si nous devenons enthousiastes, nous sommes transportés et, en quelque sorte, transmettons notre enthousiasme au patient. J'ai remarqué dans d'autres circonstances que, plus le médecin a de l'influence et plus il engage sa personnalité, plus il devient mauvais dans l'appréciation des médicaments, parce que sa personnalité domine le patient. »

Ainsi se trouve défini le double but que se propose le D. B. T. : d'une part éliminer le rôle de la subjectivité du médecin, aussi bien dans l'interprétation des résultats que dans la relation avec le malade; et, d'autre part, éliminer les conséquences de la suggestion chez ce dernier.

Le problème que nous nous proposons d'étudier est le suivant : la technique du D. B. T., ou test de la double ignorance, est-elle possible dans l'essai des médicaments anti-ulcéreux?

Nous diviserons notre travail en deux grandes parties.

Dans la première, nous étudierons les difficultés : d'une part les difficultés générales propres à tout D. B. T. et, d'autre part, celles particulières au D. B. T. dans l'ulcère de l'estomac.

Parmi les difficultés générales, nous envisagerons successivement les difficultés psychologiques, éthiques, liées au choix du médicament de contrôle et de la méthode statistique.

Parmi les difficultés particulières liées à l'ulcère, nous étudierons :

— les difficultés d'ordre éthique;

— les difficultés liées à l'hétérogénéité physio-pathologique de l'ulcère;

— les difficultés en rapport avec son évolution cyclique;

— les difficultés dues à l'hétérogénéité psychosomatique de l'ulcère;

— les difficultés liées à la discordance entre l'évolution anatomique et clinique de l'ulcère.

Dans la deuxième partie se posera le problème du triple choix à faire si l'on veut utiliser le D. B. T. dans l'ulcère de l'estomac : Ce triple choix comporte :

— le choix des malades pour avoir une population homogène;

— le choix des critères d'amélioration;

— le choix de la méthode statistique.

Enfin nous tirerons les conclusions auxquelles nous aura conduits cette étude.

I — Les difficultés

Nous étudierons d'abord les difficultés générales propres à tout D. B. T., puis celles particulières à l'ulcère.

A. *Difficultés générales propres à tout D. B. T.*

Ces difficultés générales sont de quatre ordres :

1° psychologiques;

2° éthiques;
3° liées au choix des critères;
4° liées au choix de la méthode statistique.

1° *Difficultés d'ordre psychologique*

La question qui se pose est la suivante : un médecin peut-il traiter correctement un malade en ignorant si le produit qu'il prescrit est actif ou inactif?

La relation affective qu'il noue avec son malade ne risque-t-elle pas d'être faussée? Et dans quel sens?

Enfin, le D. B. T. permet-il vraiment d'éliminer le facteur psychologique responsable d'erreurs dans l'appréciation d'un médicament?

Il nous paraît difficile d'y répondre sans se référer à la théorie psychanalytique. M. de M'Uzan présente le problème de la façon suivante :

« La technique du « double blind test » vise à annuler la subjectivité du malade et du médecin pour permettre une appréciation plus objective de l'action d'une substance médicamenteuse. »

En fait, on ne peut éviter la psychologie en l'ignorant. On s'y trouve renvoyé, mais cette fois sans le savoir. Dans le cas du D. B. T., en dépit des apparences, l'élément magique est renforcé aux dépens de l'élément objectif.

Nous considérerons d'abord la situation créée par le D. B. T., puis les protagonistes (le médecin et le malade), enfin le rôle des substances.

1. *La situation*

Médecin et malade sont dépendants d'un organisme qui fournit placebos et substance active. Cet organisme joue comme une troisième instance qui crée, pour le médecin, une situation de minorité. Une partie des intérêts profonds du médecin vont être dirigés vers cette instance qui va susciter divers mouvements et attitudes qui seront d'autant plus importants qu'ils seront méconnus. Par exemple, à un niveau plus ou moins inconscient, le médecin peut vivre deux types de sentiments opposés concernant « l'organisme distributeur », la révolte et l'irresponsabilité, base d'une ambivalence qui se traduira ensuite dans son attitude vis-à-vis du malade.

En outre, la position respective des protagonistes, constitue une véritable triangulation expérimentale, d'allure œdipienne de la situation, où le médecin se trouve dans le rôle d'un fils. On conçoit toutes les distorsions d'attitude que peut provoquer une telle situation dont les implications affectives les plus importantes restent inconscientes.

Sans doute, toute prescription comprend-elle un jeu affectif inconscient. Mais ici, ces facteurs paraissent renforcés car, méconnus, ils ne peuvent être ni ressaisis, ni élaborés, même sur un malade intuitif, tandis qu'une nouvelle situation médecin-malade se crée parallèlement.

2. *Les protagonistes*

a) *Le médecin.* Dans une situation où :

— il est mis en minorité, donc plus ou moins invité à se révolter;
— déchargé de sa responsabilité, donc déculpabilisé, le médecin va chercher incon-

sciemment à renforcer son action psychothérapique (ou bien il faudrait le remplacer par une machine distributrice automatique).

Ainsi a-t-il le sentiment, plus ou moins clairement, de récupérer sa liberté et cela d'autant mieux que son action a été en quelque sorte « bénie » par la troisième instance.

Toutes les attitudes inconscientes (libidinales, et agressives) du médecin ainsi libérées, risquent d'infiltrer gravement son contre-transfert (inconscient) (le malade lui plaît ou lui déplaît). La personnalité du médecin va donc peser lourdement dans une situation de type œdipien ou la déculpabilisation partielle ne peut que renforcer sa peur. L'organisme distributeur dit implicitement au médecin : « tu peux faire n'importe quoi avec cette personne (le malade) qui m'appartient ».

b) *Le malade :* En raison de la communication d'inconscient à inconscient le malade risque de réagir fortement aux attitudes profondes du thérapeute. Selon sa structure personnelle, selon la qualité de ses relations avec le médecin, il va chercher à deviner ce qui plaît ou déplaît. Il semble bien que dans cette situation, le « transfert » (existant dans toute relation malade-médecin) soit et altéré et méconnu, tout en demeurant bien entendu déterminant.

Du point de vue psychologique, on se trouve donc de plus en plus « aveugle dans une situation aveugle », tandis que des facteurs psychodynamiques importants et libérés (par la nature de la situation) jouent, peut-être de façon décisive.

3. *Les substances*

a) Elles deviennent de plus en plus le véhicule des intentions inconscientes du thérapeute.

b) Leur action risque d'être modifiée ou altérée par la qualité de la relation médecin-malade et par la structure propre de ce dernier.

Une illustration : « lorsque la situation créée par le D. B. T. a renforcé chez le médecin un éventuel besoin inconscient d'aide illimitée et dominatrice et que parallèlement la relation malade-médecin est bonne, on peut voir le placebo prendre une efficacité, tandis que la substance active aligne son action sur celle du placebo ».

Cette interprétation psychanalytique nous montre donc que le D. B. T. n'élimine pas le facteur psychologique, il ne fait que le modifier en entravant son appréciation et fausser la relation affective qui s'établit entre médecin et malade. Aussi, aurions-nous tendance à répondre qu'il est difficilement concevable qu'un médecin puisse traiter correctement un malade s'il ignore la nature de la substance qu'il lui propose.

Par ailleurs, on peut se demander si on a le droit de tenter d'éliminer le facteur psychologique. Il existe en effet un moment favorable pour utiliser l'action psychologique sur une maladie; cette action devient alors un agent thérapeutique supplémentaire tout à fait comparable à une substance pharmacologique. N'est-il pas injuste de priver d'une telle aide des malades chez qui on aurait pu d'emblée poser une indication de psychothérapie.

2° *Difficultés d'ordre éthique*

Le problème éthique qui se pose dans le D. B. T. est en fait un problème beaucoup plus vaste qui concerne d'une façon générale toute expérimentation sur l'homme. C'est celui de l'essai sur un individu d'une nouvelle thérapeutique. A-t-on le droit de prendre l'homme comme cobaye? N'est-ce pas porter atteinte au respect dû à la personne humaine?

A-t-on le droit de donner à un malade un nouveau médicament dans le but de connaître son action, alors qu'un autre médicament, dont l'action est déjà connue, aurait pu, sinon le guérir totalement, du moins l'améliorer nettement?

Le problème éthique se pose certes différemment selon la nature de la maladie, selon qu'elle est bénigne ou grave, qu'elle risque d'entraîner des complications sérieuses pouvant aller jusqu'à la plus grave de toutes : la mort.

Mais, même si le pronostic vital n'est pas en jeu et que le problème se borne à celui de la souffrance humaine, dans quelle mesure est-on autorisé à laisser souffrir un patient en lui donnant un médicament dont l'action est incertaine, alors qu'un autre médicament aurait pu le soulager notablement?

Bien sûr, dans le cas d'une maladie bénigne, on pourrait avoir recours à des volontaires. Mais alors une telle sélection n'aurait rien de commun avec une véritable randomisation (nous verrons plus loin la signification de ce terme), et l'état d'esprit particulier du sujet volontaire viendrait fausser la valeur des résultats.

Quand bien même le volontaire ne se singularisait pas, les résultats recueillis chez lui, donc chez un sujet qui se sait l'objet d'une expérience, ne peuvent pas avoir la même authenticité que ceux recueillis chez un sujet qui ignore complètement qu'il peut avoir reçu un placebo à la place d'un médicament actif.

Mais à l'opposé ne serait-il pas contraire à l'éthique de vouloir se refuser à toute expérimentation sur l'homme? En agissant de la sorte, ne risque-t-on pas de passer à côté d'un médicament qui aurait pu soulager bien des souffrances, voire guérir certaines maladies réputées incurables? Ne risque-t-on pas également de laisser proliférer des myriades de médicaments onéreux et sans action pharmacologique réelle, comme auraient pu le montrer des essais dûment contrôlés?

Ce sont ces deux attitudes opposées que nous allons essayer de concilier.

L'accord est général pour affirmer que la santé du malade prime tout. Éthiquement, nous sommes justifiés d'expérimenter un nouveau médicament par le fait que nous faisons progresser la thérapeutique en évitant de gaspiller le temps et l'argent.

Mais cela nécessite de « sacrifier » quelques individus pour le bien de la communauté. Or nous n'avons pas le droit de déterminer les personnes qui doivent « se sacrifier ». La morale de notre civilisation occidentale, essentiellement chrétienne, admet tout au plus le sacrifice volontaire et délibéré d'un pour le bien de plusieurs. Aussi, nous ne pouvons que souscrire aux trois règles que formule Schwartz et qui visent à délimiter les frontières du permis :

— La première serait le recours obligatoire à des volontaires ou au moins la nécessité du consentement du malade, à la rigueur de sa famille ou du médecin traitant.

— La seconde règle est que l'essai doit apporter à la société un bénéfice qu'on ne pourrait obtenir par aucune autre méthode.

— La troisième règle est qu'au moment où on décide d'entreprendre l'essai, l'équipe chargée de la mener à bien soit, dans son ensemble incapable de dire lequel des deux traitements à comparer est le plus avantageux pour un malade.

Ce sont ces trois règles que nous retiendrons, non sans y ajouter quelques remarques.

La première règle est contraire aux principes méthodologiques et ne dégage pas pour autant le médecin de ses responsabilités.

La deuxième règle est la plus critiquable car ne tenant aucun compte de l'habeas corpus qui vise à sauvegarder la liberté individuelle. Il est curieux de noter, à ce propos,

que les auteurs anglo-saxons, dont le pays est à l'origine de cette loi, semblent ne pas lui donner l'importance qu'elle mériterait d'avoir.

Quant à la troisième règle, elle ne peut s'appliquer qu'à la comparaison d'un nouveau traitement avec le meilleur traitement classique et non à la comparaison avec un placebo.

3° *Choix des critères* (choix du médicament de contrôle)

Dans ce chapitre nous nous proposons d'étudier surtout le témoin de l'action thérapeutique : le placebo.

Dans une première partie, nous montrerons la nécessité d'utiliser le placebo et nous en profiterons pour donner une définition de ce mot.

Ensuite, nous dénoncerons la partialité de ce témoin qui peut presque être considéré comme un « faux témoin ». En effet, sa grande activité propre lui enlève une partie de la neutralité qu'on était en droit d'espérer.

Le caractère ambigu de ce témoin nous amènera à nous interroger sur la valeur de son témoignage et sa véritable signification.

Il nous faudra ensuite étudier si la simple suggestion suffit à expliquer son activité et si, en réalité, il ne s'agit pas de phénomènes plus subtils.

Cette étude nous permettra aussi de souligner que tous les sujets ne réagissent pas de la même manière au placebo, ce qui constitue une difficulté majeure lorsqu'on veut faire un essai contrôlé.

Enfin nous terminerons ce chapitre en montrant que l'effet-placebo n'est pas lié uniquement au caractère psychosomatique de l'affection, mais qu'il existe pour tous les phénomènes subjectifs et parfois même pour certains phénomènes objectifs d'où l'importance du choix des symptômes qui serviront de critères.

1. *Nécessité d'avoir recours à un placebo*
Définition de ce mot

Helmholtz disait : « Toute science est mesure. » Nous pourrions ajouter avec Sir Henry Dale : « Toute vraie mesure est essentiellement comparative. » Avec quoi allons-nous donc comparer le nouveau médicament?

Le problème ne peut pas être de comparer deux médicaments entre eux, car les différences d'efficacité risqueraient d'être trop minimes. En effet, si l'on considère qu'un médicament courant de la pharmacopée a environ une efficacité de l'ordre de 70 %, il faudrait, pour qu'un nouveau médicament soit déclaré plus efficace, qu'il ait une activité voisine de 100 %.

Le problème ne peut se résoudre, non plus, à la comparaison de malades ayant reçu le nouveau médicament à d'autres ne l'ayant pas reçu. La prétendue action pharmacologique observée pourrait fort bien n'être que le résultat de l'effet placebo.

Si nous voulons évaluer une action pharmacologique réelle nous sommes obligés de déduire des résultats l'effet-placebo qui existe pour tous les médicaments, et pour ce faire, nous devrons nous placer dans la situation la plus hypocrite possible : c'est-à-dire comparer l'effet du médicament à celui d'un placebo.

Ceci nous amène à préciser le sens qu'il faut donner au mot placebo en ajoutant quelques remarques à la définition de Schwartz que nous citions dans l'introduction.

Voici comment Tomenius définit le placebo : « Le placebo, appelé aussi « médicament aveugle » devrait être entièrement inerte et n'avoir aucun effet pharmacologique quel que

soit le sujet testé. Cette exigence est difficile à satisfaire car les propriétés du placebo devraient être identiques à tous points de vue à celles du véritable médicament. »

Trouton, de son côté insiste sur la nécessité de l'identité entre placebo et médicament testé. « Le placebo idéal devrait posséder toutes les propriétés accessoires du médicament avec lequel il doit être comparé, et non simplement lui ressembler dans sa couleur et son goût. Trop souvent la préparation active se dévoile par des effets évidents. »

Ce qui frappe dans la définition de Tomenius, c'est le souhait que le placebo n'ait aucun effet pharmacologique. Pourquoi ce souhait? Parce qu'en réalité ce produit, qu'on voudrait inerte, a une activité thérapeutique très élevée, de l'ordre de 50 % en moyenne.

2. *La grande activité des placebos*

Henri Faure signale que : « des publications anglo-saxonnes font état d'effets positifs obtenus grâce au placebo vis-à-vis de troubles hypertensifs, artéritiques, migraineux, gastriques, asthmatiques, cutanés, neurovégétatifs, polymorphes ».

Cet auteur fait aussi remarquer que : « le placebo peut avoir des effets paradoxaux et même nocifs tels que : céphalées, nausées, sécheresse de la bouche, bouffées de chaleur, sensation de fatigue accablante, etc. ».

Ce sont ces divers effets que nous allons examiner grâce à la publication que Trouton a consacrée aux « effets physiologiques des placebos ».

Les placebos agissent :

— sur les attaques d'asthme (Wayne, 1956);

— dans le rhume des foins (Baldwin, 1954);

— dans l'hypertension artérielle (Wolf et Pinsky, 1954).

Le placebo est un traitement efficace des céphalées dans 52 % des cas (Jellineck, 1946).

Pour traiter le rhume banal, le placebo s'avéra aussi efficace que certains antihistaminiques tels que la thonzylamine.

Nous pourrions multiplier les exemples qui montreraient que le placebo n'est pas seulement ce « médicament pour plaire » dont parlent les littératures, mais qu'il est aussi un véritable agent thérapeutique. Aussi une question se pose :

Quelle est la véritable signification du placebo?

3. *La véritable signification du placebo*

Comment une substance pharmacologiquement inactive peut-elle avoir une action thérapeutique si grande?

Pour Tomenius l'effet-placebo « est un test sur le lien de suggestion qui attache le médecin à son patient ». Ce lien peut être si fort qu'il peut faire disparaître la supériorité d'un médicament sur le placebo dans un D. B. T. : « parce que la foi du malade dans le médicament ou dans le médecin-traitant était assez forte pour rendre anormalement actif même un placebo complètement inactif. Un tel fait rend impossible une appréciation objective par suite de la différence entre les effets d'un médicament et ceux d'un placebo ».

4. *Mais la simple suggestion ne suffit pas à expliquer cette grande activité du placebo*

C'est ainsi que Henri Faure fait intervenir dans leur mode d'action trois facteurs :

— le rôle du conditionnement;

— le rôle des facteurs émotionnels;

— le rôle des relations inter-individuelles.

A propos du rôle du conditionnement, voici ce qu'il écrit : « Les conceptions pavloviennes donnent, certainement, à la compréhension des effets placebos, une assise des plus valables; mais il existe des effets placebos « immédiats » qui ne semblent pas avoir été intégrés par un conditionnement préalable ».

A propos du rôle des facteurs émotionnels, il cite l'expérimentation de H. Beecher sur l'action analgésique de la morphine comparée à celle des placebos. Ces derniers ont une efficacité d'autant plus grande qu'ils sont appliqués au sein d'une situation de stress plus intense.

Enfin, à propos du rôle des relations inter-individuelles, H. Faure emprunte quelques exemples à la psychologie animale et surtout aux effets de groupe (nidation, défense du territoire, combativité, ponte, sécrétion de produits alimentaires pour la progéniture). Il rappelle le cas du pigeon domestique où la femelle isolée ne pond que si on place un miroir devant elle. Puis, il écrit : « En psychologie humaine, c'est tout le problème de la suggestion et de l'hypnose qui se trouve posé. C'est ainsi que Platonov a établi que la diurèse augmentait lorsqu'on suggérait l'absorption d'eau en état d'hypnose ».

La simple suggestion ne suffit donc pas à expliquer l'effet-placebo. Nous pourrions dire avec H. Faure que « dans certains cas, le placebo, par son symbolisme immédiat ou lointain apparaît porteur de ponts associatifs mystérieux et étonnants, qui le relient au mal qu'il s'agit de combattre ».

Mais cette action mystérieuse du placebo va être rendue encore plus complexe par le fait que tous les sujets ne réagissent pas de la même façon aux placebos.

5. *Variabilité des réactions individuelles aux placebos*

Les renseignements donnés dans ce chapitre sont tirés de l'article de Trouton (placebos and their psychological effects).

Jellineck (1946) dans son étude sur l'efficacité comparée d'agents analgésiques, montre qu'il existe des individus qui ont toujours tendance à répondre à l'action placebo et d'autres qui ont tendance à ne pas y répondre de façon constante.

Beecher (1953) dans une étude comparative de la morphine, de la codéine et d'un placebo, tous donnés oralement, trouva que, si les sujets réagissant aux placebos étaient exclus, il devenait possible de démontrer une signification où il avait été impossible de le faire auparavant. Parmi les sujets réagissant aux placebos, il y avait peu ou pas de différence entre l'action du médicament et celle du placebo, tandis que chez les sujets ne réagissant pas aux placebos, il y avait une différence significative entre le pourcentage des malades soulagés par le composé d'acide acétylsalicylique et ceux soulagés par l'association codéine-morphine.

M. de M'Uzan suggère l'idée qu'on pourrait essayer de réduire le nombre de paramètres nécessaires dans un essai contrôlé en tenant compte d'un élément important : le degré d'adaptation socio-familiale.

L'intérêt de cette suggestion est de permettre une homogénéisation des populations. Des travaux précédents, il apparaît donc que la réaction au placebo varie d'un individu à l'autre, essentiellement selon sa structure psychologique. En dehors même de tout facteur étiologique spécifique, on pourrait, avec de M'Uzan, tenter une classification très générale des malades en distinguant les « moi obsessionnels » et les « moi hystériques », c'est-à-dire grossièrement ceux qui ont tendance à enfermer les affects et les émois au sein d'une organisation mentale rigide et ceux qui ont tendance à vivre les relations avec autrui sur le

mode émotionnel voire dramatique. En termes psychanalytiques, cela revient à distinguer les personnes chez lesquelles dominent, dans l'ordre de leur organisation mentale, les processus primaires ou les processus secondaires; jusqu'à un certain point, cela peut être rapproché de la caractérologie de Le Senne.

Si une telle distinction permettait de séparer deux types de réaction fondamentale au placebo, elle permettrait par là-même de sélectionner les malades pour les essais thérapeutiques, en supprimant un certain nombre de paramètres qui pèsent de manière inappréciable sur le déroulement des essais selon le D. B. T.

Il est aisé de prévoir les difficultés que va rencontrer l'expérimentateur en raison de cette variabilité des réactions individuelles.

Ce chapitre nous a permis de constater que tous les sujets ne réagissent pas de la même façon aux placebos et d'étudier l'aspect psychologique de cette réaction. Nous terminerons en montrant que l'effet-placebo n'est pas lié au caractère psychosomatique de l'affection mais qu'il peut exister aussi pour certains phénomènes objectifs. Nous en tirerons les conséquences qui s'imposent pour le choix des symptômes devant servir de critères.

6. *L'effet-placebo peut exister aussi pour des phénomènes objectifs. — Importance du choix des symptômes devant servir de critères*

A. Morton Gill rapporte l'expérience réalisée sur une série de 20 malades porteurs d'un ulcère gastrique ou duodénal chronique. Ceux-ci furent traités par une injection quotidienne de 1 cc d'eau distillée en sous-cutané. Il s'agissait de malades ambulants, ne suivant aucun régime, ne prenant aucun médicament. Les malades qui étaient fumeurs furent encouragés à continuer.

A une exception près, ils cessèrent de souffrir aussi rapidement, c'est-à-dire en quelques jours, que la série de malades témoins traités selon les méthodes orthodoxes. La guérison des ulcères fut observée en gastroscopie et se fit dans les délais habituels, c'est-à-dire quatre à huit semaines après le début du traitement.

La seule exception était un homme ennuyé parce que sa femme était malade. Il continua à souffrir et son ulcère ne montra aucun signe de guérison. Après sa troisième gastroscopie, environ quatre semaines après le début du traitement, on lui dit que son ulcère était presque guéri? Là-dessus, sa douleur disparut, en une quinzaine de jours, son ulcère était réellement en train de guérir et en moins d'un mois, il l'était complètement.

Cet exemple nous montre que le placebo peut agir aussi bien sur les phénomènes subjectifs (soulagement de la douleur) que sur les phénomènes objectifs (cicatrisation de la muqueuse gastrique). Nous voyons donc toute l'importance qu'il faut accorder au choix des symptômes devant servir de critères dans une étude par la méthode du D. B. T.

Il serait en effet illogique, dans une maladie complexe, de prendre comme témoin un symptôme plutôt qu'un autre, sous prétexte qu'il est plus aisément mesurable. En agissant ainsi on provoquerait une distorsion de la maladie par le seul fait qu'on valoriserait un symptôme en attirant sur lui l'attention du malade.

De toute cette analyse concernant le placebo et des considérations personnelles émises, apparaissent aisément les énormes difficultés qui ont trait à l'emploi du placebo. Sans doute, comme dans tout travail scientifique, un contrôle, un témoin est nécessaire. A première vue, le placebo représentait la solution idéale. En fait, loin de cette base stable sur laquelle peut se construire l'essai thérapeutique, il apparaît qu'il constitue une donnée mouvante dont les facteurs et les coefficients de variation sont très mal connus.

4° *Choix d'une méthode statistique*

Il existe deux possibilités :

— soit comparer deux populations identiques, l'une recevant la médication à l'étude et l'autre recevant un placebo;

— soit soumettre la même population successivement aux deux traitements.

a) *Comparaison de deux populations identiques*

Jusqu'où doit aller l'identité de deux populations pour qu'on puisse dire qu'elles sont réellement identiques? S'agit-il simplement d'une identité de maladie ou bien d'une identité plus rigoureuse faisant intervenir l'âge et le sexe du malade?

Même la date d'hospitalisation peut avoir son importance : selon que les malades sont hospitalisés juste avant les vacances et ont, par conséquent, hâte de quitter l'hôpital, ou bien en plein hiver quand rien ne les presse de sortir.

Un exemple classique montre l'importance de ce facteur, celui de la célèbre statistique comparée des accouchements avec et sans recours au médecin; celle-ci aboutissait à la conclusion que les accidents étaient plus fréquents quand on faisait appel au médecin. Un tel résultat s'expliquait par le fait que le médecin était requis surtout dans les cas graves; il n'y avait donc aucune identité entre les deux populations.

Comment constituer deux groupes comparables? Il est nécessaire d'abord qu'il y ait une similitude dans le tableau clinique, le sexe, l'âge, les antécédents, le niveau social.

Schwartz attire l'attention sur le fait qu'une maladie peut varier d'une époque à l'autre ou d'un hôpital à l'autre, car le recrutement des malades peut être soumis à de multiples influences. Il cite le cas de « tel centre anti-cancéreux où, par suite de l'installation d'un nouvel équipement radiothérapique, la proportion de cas justiciables de la radiothérapie augmente, et celle des formes opérables diminue ». Donc les malades d'un tel centre ne pourront pas être comparés à ceux d'un autre où la chirurgie tient encore la première place.

Schwartz signale également que « le recrutement des malades peut être modifié par un fait nouveau dans la connaissance d'une maladie ». Il cite le bouleversement apporté en Grande-Bretagne dans les années 1947-1950 par la connaissance du rôle du facteur Rh; celle-ci a, en effet, provoqué une diminution dans le nombre et la gravité des cas de maladie hémolytique du nouveau-né.

Schwartz souligne encore que : « le fait d'inaugurer ou d'expérimenter un traitement est susceptible de modifier le recrutement des malades ». Il rapporte à ce sujet la modification dans le recrutement des malades atteints d'infarctus du myocarde, provoquée en Grande-Bretagne par l'introduction des anti-coagulants dans le traitement de cette affection.

De telles remarques montrent que l'expérimentateur devra être très circonspect avant d'affirmer l'identité de deux populations.

Bien sûr nous pourrions constituer des groupes comparables en laissant jouer le hasard et en procédant par « randomisation » comme le demandent les statisticiens. Mais à partir de combien de cas pourrons-nous dire que le hasard a rendu les populations réellement identiques?

Un nombre considérable de cas sera nécessaire et nous ne pourrons même pas, nous le verrons plus loin, affirmer avec certitude que nous avons rendu ainsi tous les éléments comparables.

En fait cette randomisation comporte de lourdes exigences : Schwartz insiste d'abord

sur la nécessité d'une affectation des malades faite « réellement » au hasard. Il met en garde contre certains procédés tels que choisir les malades venant tel jour de consultation pour un groupe et ceux venant un autre jour pour le deuxième groupe; ou bien la séparation en deux groupes pour la première lettre du nom de famille (1re et 2e partie de l'alphabet) ou bien encore en tenant compte du fait que le malade est né un jour pair ou un jour impair.

Ces divers systèmes, en dépit des apparences, ne représentent pas réellement des affectations au hasard. Le seul système correct est l'utilisation de tables de « nombres au hasard » et Schwartz ajoute « il est essentiel que le médecin décide en premier lieu, et de façon parfaitement objective, si le malade est « bon pour l'essai », toutes indications et contre-indications bien pesées, et ensuite seulement, par le tirage au sort, s'il sera affecté au traitement A ou B ».

Cette définition du « bon pour l'essai », qui, elle, échappe aux lois du hasard, est, en fait, le problème majeur. Tout récemment R. Flamant, dans un article éditorial, regroupait les arguments les plus fréquemment présentés en faveur du D. B. T. Il soulignait tout d'abord, et à juste titre, les insuffisances de l'empirisme et insistait sur deux défauts majeurs : le manque de comparabilité et l'absence de jugement de signification.

La statistique et le recours au hasard sont-ils les remèdes à ces erreurs et à bien d'autres pièges qui menacent l'expérimentateur clinique?

En tant qu'art des chiffres pour juger de la signification d'une différence entre deux populations ou pour annuler l'intervention de paramètres accessoires, leur valeur ne peut être discutée.

Mais, ce n'est pas la statistique qui va déterminer si deux populations sont comparables; car seul le clinicien peut le dire et probablement, en se fondant essentiellement sur son empirisme.

Si l'on veut à tout prix chiffrer cette comparaison, il faut alors mettre la maladie en chiffres : taille de la tumeur, critères histologiques, potentiel évolutif, douleur, état de confort ou d'inconfort.

Cette difficulté du choix des critères mesurables sur laquelle insiste à juste titre Tomenius n'apparaît pas au cours de l'analyse mathématique. Elle se situe sur un plan, en fait, plus profond et plus fondamental.

Il faut donc « randomiser »; mais randomiser quoi? Quel est le point commun à partir duquel les malades seront répartis au hasard?

Dans certains cas, la chose est aisée : une tumeur extériorisée et dont on peut faire la biopsie. Dans d'autres cas (et c'est celui de l'ulcère), l'unité de l'état pathologique n'est pas démontrée : sous un même vocable se trouvent réunies des altérations physiopathologiques diverses, un peu comme si on établissait une statistique commune pour des tumeurs radio-sensibles et radio-résistantes vouées les unes et les autres à la curiethérapie. Les résultats seront, de toute évidence, fonction d'abord du pourcentage de tumeurs radio-sensibles. L'hétérogénéité de la population fausse la randomisation, car la population effectivement susceptible de réagir au traitement est en fait bien moins importante que ne le laissent croire les chiffres; les tables de hasard sont donc appliquées de manière erronée.

b) *La même population est soumise successivement aux deux traitements*

Dès l'abord, cette méthode présente sur la précédente l'avantage certain de nécessiter un moins grand nombre de sujets, puisque le malade est son propre témoin. Mais l'exemple des anglais, nous le verrons plus loin, montre qu'une telle façon de procéder rend l'interprétation des résultats difficile. En effet, si le premier traitement est appliqué au moment d'une

poussée, le deuxième traitement n'aura qu'à éviter la rechute. Or, ce n'est pas du tout la même chose d'arrêter une poussée et d'éviter une rechute.

D'autre part, les malades ne seront jamais dans la même situation. Les deux groupes ne seront pas vraiment comparables, car il faudra tenir compte de l'ordre dans lequel les deux traitements auront été donnés. En effet, si un premier traitement se révèle inefficace et qu'un deuxième traitement s'avère efficace, nous pourrons seulement dire, soit que ce deuxième traitement est plus efficace que le premier, soit qu'il le potentialise à retardement.

Mais alors, il ne s'agit plus de D. B. T.; il n'est même pas nécessaire de faire l'essai en « double aveugle » et il vaut mieux connaître les médicaments administrés. Bien plus, il est inutile qu'il y ait deux traitements successifs, puisqu'un même traitement prescrit par deux médecins différents, a pu se montrer tantôt actif et tantôt inactif.

La seule solution serait donc le distributeur automatique; d'autant plus qu'il est indispensable que médecins et infirmières ne changent pas et gardent la même attitude neutre envers chaque malade, ce qui peut être traumatisant pour certains et pas pour d'autres.

Par ailleurs, Schwartz signale un certain nombre de conditions qui limitent encore le champ d'application de cette méthode :

— les deux traitements ne doivent, évidemment, pas être exclusifs, comme, par exemple, la castration et la non-castration (traitement du cancer du sein);

— l'effet d'un traitement ne doit pas être influencé par le traitement précédent;

— l'hypothèse de base selon laquelle : « le malade aux instants A et B, se ressemble plus à lui-même, que ne le feraient deux malades, à un même instant », n'est pas toujours vérifiée.

Schwartz cite l'exemple de la douleur post-opératoire dont la réponse aux analgésiques varie très rapidement dans les heures qui suivent l'opération.

En conclusion, cette revue des deux méthodes statistiques nous aura montré que ni l'une ni l'autre n'est parfaite, la première posant le problème de l'identité des deux populations et la seconde mettant en doute la fidélité du malade, à lui-même, lorsqu'il est son propre témoin.

B. *Difficultés liées à l'ulcère*

Avant d'envisager les diverses difficultés, nous devons tout d'abord faire une remarque importante : l'ulcère gastro-duodénal est généralement considéré comme une maladie psychosomatique et ce, tant en raison de la structure psychologique de certains des malades qui en sont atteints, qu'en raison des nombreux facteurs émotionnels qui peuvent déclencher une poussée ulcéreuse : changement de profession, soucis financiers, échec professionnel, conflits familiaux... etc.

D'autre part, comme nous le verrons bientôt, il a été possible d'établir une classification des aspects psychosomatiques de l'ulcère gastro-duodénal.

Or, le D. B. T. oblige à ne tenir aucun compte de cette composante psychologique, puisque l'idéal vers lequel il tend est la neutralité de la machine automatique distributrice de médicaments.

Donc, vouloir faire abstraction de ce facteur équivaut à un refus de traiter l'une des portions de la maladie. Quelle valeur attribuer alors aux résultats?

Une telle façon de procéder est un peu analogue à celle qui prétendrait juger l'effet d'un traitement antituberculeux, sur la tuberculose pulmonaire, en ne tenant compte que de l'action sur la toux.

Cela dit, nous aborderons les difficultés suivantes :

1° éthiques;

2° liées à la complexité étiopathogénique de la maladie;

3° liées à l'évolution cyclique de l'ulcère;

4° liées à l'hétérogénéité psychosomatique de l'ulcère;

5° liées au choix des critères :

a) discordance entre l'évolution anatomique et clinique de l'ulcère;

b) évolution immédiate et à longue échéance.

1° *Difficultés d'ordre éthique*

Nous avons déjà signalé que le problème éthique était, en grande partie, fonction de la gravité de la maladie en cause. Or l'ulcère est une maladie grave qui peut tuer de différentes manières. Il y aura intérêt à suivre le malade d'aussi près que possible pour éviter des complications telles que les perforations ou les hémorragies.

2° *Difficultés liées à la complexité étio-pathogénique de l'ulcère.*

On a tendance à considérer que l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal sont une même maladie, les anglais parlent de « peptic ulcer » et les français « d'ulcère gastro-duodénal ». Ceci est un abus de langage car, en dépit de l'idendité des lésions, il s'agit bel et bien de deux maladies différentes. Par exemple, l'ulcère gastrique peut se cancériser; le duodénal, jamais. L'ulcère gastrique est à tendance hypochlorhydrique, alors que le duodénal est hyperchlorhydrique. De même l'âge d'apparition, la répartition selon le sexe sont différents dans les deux localisations.

Même dans l'ulcère duodénal, il faut distinguer deux variétés : d'une part, l'ulcère hormonal dont le type est le Zollinger-Ellison, et, d'autre part, l'ulcère vagal, beaucoup plus fréquent, qu'on observe en général chez le sujet jeune, hyperacide, en hypertonie vagale et chez qui la vagotomie représente un acte thérapeutique efficace.

3° *Difficultés liées à l'évolution cyclique de l'ulcère*

L'ulcère a une évolution cyclique. Ce cycle est très variable d'un sujet à l'autre : certains malades ayant plusieurs poussées dans l'année, d'autres pouvant rester une ou même plusieurs années sans être inquiétés. D'autre part, il n'est pas exceptionnel que les périodes douloureuses surviennent au printemps et en automne ou qu'elles disparaissent pendant une grossesse.

Aussi, comment allons-nous interpréter l'action des médicaments au cours de cette évolution spontanément capricieuse? Faut-il que deux ulcères aient la même périodicité douloureuse pour pouvoir être comparés? A quel moment de leur évolution deux ulcères de même siège et de même pathogénie sont-ils comparables?

4° *Difficultés liées à l'hétérogénéité psychosomatique de l'ulcère*

M. de M'Uzan et S. Bonfils ont établi une classification des aspects psychosomatiques de l'ulcère gastro-duodénal en milieu hospitalier. C'est à leur étude que nous nous référerons dans ce chapitre.

Une remarque préliminaire s'impose : « le fait d'étudier l'ulcéreux, au même titre que n'importe quel autre malade organique ou fonctionnel sous l'angle psychologique,

n'implique évidemment pas qu'il faille le considérer comme un malade psychiatrique. L'optique adoptée ici peut être comparée, par exemple, à celle d'une étude morpho-typologique : elle tend avant tout à mettre en évidence les coïncidences pouvant exister entre certains aspects de la maladie ulcéreuse et certaines caractéristiques psycho-sociales ».

La technique utilisée par ces deux auteurs leur a permis de distinguer quatre types psychosomatiques principaux. Pour caractériser chaque malade, ils ont utilisé les cinq rubriques suivantes :

1° L'adaptation sociale objective;

2° La relation affective que le malade établit avec l'investigateur au cours de l'entretien;

3° Les manifestations psychonévrotiques associées;

4° L'adaptation familiale;

5° Le jeu entre les tendances actives et les tendances passives-réceptives, considéré comme « défense » et comme technique d'aménagement des relations avec autrui.

Voici les quatre types cliniques psychosomatiques qu'ils ont décrits :

— le type I ou hyperactif;

— le type II ou équilibré;

— le type III ou instable;

— le type IV ou passif.

Les relations affectives de l'« ulcéreux » aussi bien avec son monde intérieur qu'avec l'entourage familial ou social sont caractérisées par la prédominance d'un système adaptatif : l'oscillation entre l'expression des tendances actives et des tendances passives-réceptives.

Les tendances passives-réceptives s'expriment généralement par un besoin de dépendance tandis que les tendances actives s'expriment par une revendication de liberté et d'indépendance. Les mouvements d'oscillation se situent entre un pôle où la dépendance est acceptée, mais bientôt intolérable, et un pôle où la dépendance est refusée. Cette situation se présente cliniquement de façon variée selon le mode de compromis qui s'est installé et qui a permis de décrire les quatre types vus précédemment.

M. de M'Uzan et S. Bonfils ont trouvé, en milieu hospitalier, les proportions suivantes pour chaque type d'ulcéreux : 25 % pour le type I, 50 % pour le type II, 10 % pour le type III et 15 % pour le type IV.

Une question va se poser à l'expérimentateur : la randomisation suffit-elle à annuler ce facteur supplémentaire de non-identité? Ou bien faut-il choisir exclusivement des malades d'un type donné et, si oui, lequel? Le type II ou « équilibré » paraît le plus favorable car le plus souvent rencontré et le plus stable; mais le type I ou « hyperactif » est le plus caractéristique, car le plus conforme à la description d'Alexander.

Le problème doit, en réalité, être envisagé autrement : dans la première partie de notre exposé, nous avions esquissé les difficultés d'ordre psychologique que signalait M. de M'Uzan à propos de n'importe quel D. B. T. Nous allons maintenant les étudier à propos de chaque type d'ulcéreux.

Le problème posé par la situation des protagonistes dans le D. B. T. va être fonction du type psychosomatique de l'ulcéreux en cause. Il est certain, en effet, que l'ulcéreux « dépendant » d'un côté, et l'ulcéreux « indépendant » de l'autre, vont réagir de façon toute différente à l'égard de l'expérience qui leur est proposée. Si l'attitude du médecin est à la fois oblative et bienveillante, l'ulcéreux « dépendant » vivra la relation comme une sorte de don inconditionnel qui lui est proposé; alors que cette même attitude de bienveillance pourra être vécue par l'ulcéreux « indépendant » comme une tentative de mainmise, qui

aura tendance à le pousser à rejeter l'ensemble de cette thérapeutique, véritable contrainte pour lui. Toute possibilité d'évaluation de la thérapeutique sera donc faussée.

Ceci montre bien la nécessité de sélectionner des groupes psychosomatiques homogènes d'une part, et de s'assurer d'une certaine constance dans l'attitude de l'expérimentateur vis-à-vis de ses patients quels qu'ils soient, d'autre part. C'est sur cette dernière nécessité que nous allons mettre maintenant l'accent en soulignant l'importance du style de la prescription dans la relation médecin-malade.

L'expérimentateur sensible, pour ainsi dire, spontanément aux besoins du malade risque fort d'être habité d'abord par un souci thérapeutique et de conformer intuitivement le style de sa prescription à ce souci d'efficacité; ainsi, il va avoir conféré la vertu thérapeutique essentielle, non pas aux substances qu'il est en train d'expérimenter, mais, sans s'en rendre compte, à son dialogue avec le malade.

A l'opposé, une attitude inconsciente mauvaise vis-à-vis de son patient peut l'amener soit à dominer, soit à rejeter ce dernier. Le style de prescription devient alors analogue à une substance négative mauvaise dont l'efficacité risque, si ce n'est de l'emporter, du moins de troubler largement l'action éventuelle d'une substance active. Ceci est d'autant plus exact lorsque l'attitude oppositionnelle de la part du médecin se manifeste à l'égard de types aussi opposés que I et IV. Dans ces cas-là le thérapeute risque d'adapter son style de prescription, non pas au type du malade, mais au sien propre, tel qu'il a pu apparaître au cours de la relation.

Par ailleurs, l'ulcéreux dépendant qui demande sans cesse aide et soutien, tout en accusant le médecin de ne pas lui donner tout ce dont il a besoin, déclenche fréquemment chez ce dernier une irritation qui aura tendance à conduire le médecin à prescrire la substance au sein d'une atmosphère de rejet. Une telle situation risque également de fausser l'appréciation des résultats.

En effet, si sur 100 ulcéreux nous avons 15 sujets dépendants qui, étant donné les caractéristiques psychologiques du thérapeute, sont pour lui une source d'irritation profonde, on peut voir à quel point le fait de ne pas avoir choisi des groupes homogènes, et de ne pas avoir contrôlé sérieusement les attitudes personnelles du médecin, risque de fausser les résultats.

Ces conditions sont pratiquement bien difficiles à réaliser et, comme le souligne M. de M'Uzan : « la technique double ignorance », loin d'éliminer le facteur subjectivité, risque de renforcer son influence.

5° *Difficultés liées au choix des critères*

a) *Discordance entre l'évolution anatomique et clinique*

Tous les ulcères n'évoluent pas de la même façon. C'est ainsi que l'ulcère aigu récent qui, au maximum, « naît perforé et meurt bouché », n'est pas comparable à l'ulcère calleux invétéré qui dure depuis dix ans. Il y a une grande différence entre ces deux stades de la maladie et leur réversibilité.

Sur le plan anatomique, également, la différence est grande entre l'ulcère aigu récent et l'ulcère calleux.

Il est donc évident que les médicaments actifs dans chacun de ces deux cas pourront être très différents.

Ainsi, pour obtenir une population homogène, il ne faudra pas grouper ensemble

des types d'ulcères aussi dissemblables que l'ulcère aigu en première poussée et l'ulcère calleux qui a déjà dix ou quinze ans d'évolution.

Une autre question se pose maintenant : celle des moyens de contrôle de la guérison. La gastroscopie et la radiologie n'ont de valeur que pour l'ulcère gastrique, car un ulcère duodénal guéri peut avoir la même image qu'un ulcère duodénal en poussée. De même un malade peut continuer à souffrir alors que son ulcère est cicatrisé. Inversement un ulcère peut exister en l'absence de toute douleur.

b) *L'évolution immédiate et l'évolution à distance de l'ulcère*

Nous venons de voir combien il est difficile d'affirmer une amélioration immédiate d'un ulcère; encore plus difficile sera d'évaluer une action à longue échéance. Le meilleur critère serait certes l'espacement des poussées et la réduction de leur durée, critère auquel se réfère le psychothérapeute qui traite un ulcéreux. Mais la psychothérapie s'étend sur plusieurs années et notre but est de définir un agent pharmacologique qu'on peut difficilement se permettre d'administrer pendant une période aussi longue. Nous ne faisons que signaler ici cette difficulté que nous essaierons de résoudre dans la deuxième partie consacrée au triple choix à faire si l'on veut appliquer le D. B. T. à l'étude des médications anti-ulcéreuses.

II — Un triple choix est donc a faire, si l'on veut appliquer le D. B. T. a l'étude des médications anti-ulcéreuses

Après avoir envisagé les diverses difficultés que soulève le D. B. T. aussi bien d'une manière générale que dans le cas particulier de l'ulcère de l'estomac, il nous faut maintenant aborder la deuxième partie de notre étude, c'est-à-dire l'essai pratique du D. B. T. dans l'étude des médications anti-ulcéreuses.

Cet essai nous met en face d'un triple choix à faire :

A) choix des malades pour avoir une population homogène;

B) choix des critères d'amélioration;

C) choix de la méthode statistique.

A. *Choix des malades pour avoir une population homogène*

A partir de quel moment peut-on dire qu'une population d'ulcéreux présente une certaine homogénéité? C'est un problème difficile à résoudre mais, compte tenu des remarques précédentes, un certain choix préalable est possible. Nous allons d'abord dresser la liste des paramètres ce qui nous permettra d'éliminer ensuite plus facilement ceux qui risqueraient de fausser l'essai thérapeutique.

1° *L'âge des sujets :*

— ulcères des sujets de moins de 20 ans;

— ulcères des sujets de plus de 70 ans;

— ulcères des sujets d'âge moyen.

2° *Le siège des ulcères :*

— ulcère gastrique;

— ulcère duodénal;

— ulcère post-bulbaire;

— ulcère peptique post-opératoire.

3° *Le mécanisme de l'ulcère :*

— ulcère par perturbation vasculaire aiguë;
— ulcère par perturbation vasculaire chronique;
— ulcère par hypersécrétion vagale;
— ulcère par hypersécrétion endocrinienne.

4° *Facteurs étiologiques :*

— ulcère familial;
— ulcère du transplanté;
— ulcère post-émotionnel.

5° *Facteurs psychosomatiques :*

Ce sont les quatre types décrits précédemment :
— I ou hyperactif;
— II ou équilibré;
— III ou instable;
— IV ou passif.

6° *Le rythme évolutif :*

— ulcère à poussée annuelle;
— ulcère à poussées espacées;
— ulcère à douleur subintrante;
— ulcère non douloureux.

7° *Les complications :*

— hémorragie;
— perforation;
— sténose;
— suspicion de cancérisation.

8° *Les ulcères selon l'ancienneté d'évolution :*

— ulcère à sa première poussée typique;
— ulcère ayant débuté par une perforation;
— ulcère d'évolution supérieure à cinq ans avec ou sans niche de Haudeek.

9° *Les ulcères selon l'action du traitement :*

— ulcère n'ayant jamais été traité;
— ulcère ayant cédé à un traitement, mais ayant rechuté malgré lui;
— ulcère rebelle à toute thérapeutique.

Dans quelles conditions la randomisation peut-elle égaliser la population, étant donné ce nombre de variables. Nous sommes incapables de le dire et même de donner au statisticien les éléments qui lui permettraient de nous conseiller sur le choix d'une population homogène. Le seul correctif est d'augmenter le nombre de cas, mais dans quelle proportion?

Un certain nombre de sujets devront être éliminés; ce sont :

1° Les ulcères gastriques dont le diagnostic n'est pas absolument formel.

2° Les ulcères à leur première poussée, en raison de leur trop grande instabilité et

de l'ignorance dans laquelle sera l'expérimentateur quant à leur façon d'évoluer. Il est nécessaire que la maladie ulcéreuse ait déjà une certaine ancienneté d'évolution; le mieux sera donc de prendre des ulcères dont l'évolution se situe entre un et cinq ans.

3° Les ulcères des âges extrêmes : avant 15 ans et après 65 ans. Les premiers parce que rares et trop particuliers; les seconds parce que chez eux les dangers sont plus grands (transformation néoplasique, sténose, hémorragie, ulcère calleux, périviscérite) et le pronostic différent.

4° Les ulcères familiaux. Il s'agit de sujets dont plusieurs membres de la famille ont fait un ulcère ayant souvent nécessité une gastrectomie. Ils vivent donc dans la hantise de cette intervention. L'expérience a montré que chez ces sujets le pronostic est plus grave, qu'ils ont moins de chances de guérir et que les rechutes sous traitement sont nombreuses.

5° Certains sujets ayant eu des complications. Ils posent des problèmes particuliers selon le type de celles-ci. Ceux qui ont saigné ne devront pas être écartés. De même les sujets qui ont fait une perforation pourront être maintenus. En fait, ces derniers seront rares car, s'ils n'ont pas été gastrectomisés c'est qu'il s'agissait d'une première poussée. Par contre, les sujets qui ont fait une sténose ne pourront être acceptés qu'à condition que celle-ci ait été au préalable levée.

6° Les populations qui ne sont pas autochtones (travailleurs algériens, transplantés divers... etc.) car, en Afrique du Nord par exemple, l'ulcère est la grande maladie : le niveau sécrétoire est plus élevé que celui de l'européen et le mode d'alimentation est très différent.

En conclusion, nous pouvons dire que ce choix d'une population homogène consistera surtout à éliminer les valeurs marginales, c'est-à-dire les sujets qui ne rentrent pas dans les critères courants.

Pour notre part, nous proposerons de limiter les essais aux sujets compris entre 20 et 65 ans, appartenant au type psychosomatique équilibré (type II), atteints d'ulcère duodénal, sans syndrome endocrinien évident (Zollinger-Ellison), hors de toute sténose; nous éliminerons également les sujets à leur première poussée ainsi que ceux dont la maladie évolue depuis plus de cinq ans.

B. *Choix des critères d'amélioration*

Il faudra distinguer :

1° l'amélioration de la poussée ulcéreuse;

2° l'amélioration de la maladie ulcéreuse.

1° *L'amélioration de la poussée ulcéreuse*

Sur quels critères allons-nous l'apprécier? Quelles sont les qualités d'un bon critère? Pour Schwartz ce sont celles de toute mesure : précision, fidélité et sensibilité :

La précision veut que chaque mesure ne comporte qu'un petit intervalle d'incertitude.

La fidélité exprime que la mesure dépend peu des conditions de temps, de lieu, d'opérateur. Ce dernier facteur classe les critères en objectifs et subjectifs. Les critères subjectifs ne doivent pas être bannis, car ils intègrent souvent une multitude de renseignements que l'analyse objective ne saurait chiffrer : qui prétendrait mettre la douleur en formules? Elle doit être appréciée en tant que telle; la constitution de groupes comparables et la méthode anonyme permettent en pareil cas de maintenir l'égalité d'appréciation dans les groupes à comparer. Cependant, l'essai basé sur des critères subjectifs présente un défaut de répétabilité,

et le mieux est, lorsque c'est possible, d'utiliser concurremment des critères objectifs et subjectifs.

La sensibilité est l'aptitude à déceler des différences fines. A ce point de vue, les critères quantitatifs (mesurables) sont plus riches d'information que les critères qualitatifs, et doivent leur être préférés lorsque c'est possible.

Comment mettre en pratique ces principes dans l'évaluation de la poussée ulcéreuse? L'idéal serait de tenir compte à la fois de la douleur et de l'image radiologique. Mais, nous savons que, le plus souvent, l'image de l'ulcère du bulbe n'est faite que de déformations indirectes qui demeurent une fois la perte de substance cicatrisée; faute de mieux nous ne devrons prendre en considération que la douleur et, dans ce cas, la connaissance de la durée habituelle de la poussée représente une donnée importante.

Par contre, dans l'ulcère gastrique, la radio garde la première place, même en cas de discordance avec la symptomatologie fonctionnelle.

« Qui prétendrait mettre la douleur en formules? » Pourtant, dans certains cas, à défaut d'une disparition totale de la douleur, on a proposé de tenir compte d'une modification nette de la symptomatologie fonctionnelle.

En effet, certains sujets ne peuvent pas se passer sur le moment, d'une symptomatologie quelconque; ils conservent une certaine gêne, une douleur abatardie. Mais cette modification de la symptomatologie témoigne cependant d'une certaine activité de la substance. Vouloir la méconnaître serait une erreur. Certes, l'appréciation des résultats n'en sera pas facilitée.

Des données recueillies dans le service de A. Lambling permettent de mieux chiffrer le problème. Sur 49 pièces de gastrectomie pour ulcère gastrique, on trouve, dans 13 cas, un ulcère histologiquement cicatrisé.

Pour quelles raisons ces malades auraient-ils donc été opérés : cinq fois pour sténose, une fois pour raison sociale, le malade ne pouvant suivre son traitement d'entretien; trois fois pour hémorragies muqueuses et quatre fois pour échec du traitement médical, soit clinique, soit radiologique.

Ainsi un ulcère peut être totalement cicatrisé, alors que se produisent des phénomènes classiquement attribués à une poussée évolutive et ce dans 1 cas sur 7.

On voit combien, dans la maladie de Cruveilhier, il peut être difficile au cours d'essais thérapeutiques d'obtenir un bon critère d'efficacité, précis, fidèle et sensible; et ce alors même que l'on se limite à l'étude de la poussée ulcéreuse.

2° *L'amélioration de la maladie ulcéreuse*

C'est un problème très complexe, car il faudrait suivre les malades pendant plusieurs années; or, beaucoup de ceux-ci vont nous échapper.

D'autre part, il est peu admissible d'administrer un placebo pendant plusieurs années; d'autant plus que la valeur psychothérapique de celui-ci ne restera pas fixe, mais évoluera au cours du temps.

Le point délicat est surtout de savoir si le fond de la maladie ulcéreuse est modifié. Pour celà, il faudrait se référer à des critères biologiques tels que, par exemple, la disparition de l'hyperchlorhydrie d'un ulcère duodénal. Mais ce critère n'est pas formel car nous savons qu'un choc émotif peut remettre le sujet dans son état d'hypersécrétion.

Les sécrétions gastro-intestinales varient en effet avec les différents états d'humeur d'un sujet.

Des expériences tendent à montrer que dans l'évaluation d'un médicament, il est nécessaire de connaître, non seulement la nature et la dose du produit, mais aussi l'état de l'individu au moment où le médicament lui est donné.

De tels faits font entrevoir combien il sera difficile de juger du devenir de la maladie ulcéreuse. Il est certain que la maladie persiste en dehors des poussées et que nous ne savons pas juger de son évolutivité, faute de posséder le critère qui nous permettrait de définir le terrain ulcéreux.

En conclusion, nous ne croyons pas que les résultats du D. B. T. peuvent être jugés sur l'amélioration de la maladie ulcéreuse, étant donné le temps considérable que nécessiterait une telle étude. Par contre, l'action sur la douleur et sur l'image radiologique nous semble permettre de juger l'action sur la poussée ulcéreuse, lorsqu'il s'agit d'ulcères gastriques. Lorsqu'il s'agit d'ulcères duodénaux, la douleur reste pratiquement le seul critère.

C. *Choix de la méthode statistique*

Deux possibilités s'offrent à nous :

— essai comparatif sur deux populations homogènes;

— étude successive de deux médicaments (ou d'un médicament et d'un placebo) sur une même population.

1° *Essai comparatif sur deux populations homogènes*

C'est la technique employée dans l'essai rapporté par Schwartz qui concerne l'emploi du repos, du phénobarbital et de l'acide ascorbique dans le traitement de l'ulcère gastrique.

Comment, en pratique, se pose, de manière chiffrée, le problème d'un tel essai. On sait qu'un placebo est susceptible de donner 50 % d'améliorations au cours de la crise ulcéreuse. D'autre part, il apparaît qu'un traitement efficace de l'ulcère ne l'est jamais à 100 % et qu'un % d'amélioration de 70 à 80 % est très satisfaisant.

Supposons qu'on puisse espérer une différence de 20 % entre l'action du placebo et celle du médicament testé, la statistique montre (Schwartz) qu'il faudra comparer 2 groupes de 200 malades identiques, soit 400 sujets.

Ce chiffre, qui peut paraître énorme, est pourtant bien dans l'ordre d'idée de ce que l'on observe pour d'autres essais. Le plus souvent, le nombre de malades exigés est plus élevé : rhume, 1 550 sujets; cancer du sein, 700 sujets; anticoagulants, 400 sujets. Par contre, l'efficacité de la streptomycine dans la tuberculose a pu être prouvée sur 100 malades. Mais, aucun traitement de la maladie de Cruveilhier ne possède, et de loin, une efficacité comparable.

Comment obtenir, donc, 400 ulcéreux comparables, c'est-à-dire, selon nos critères : sujets de 20 à 65 ans, appartenant au type psychosomatique équilibré, atteints d'ulcère duodénal, sans syndrome endocrinien évident, indemnes de toute sténose; en dehors de la première poussée et évoluant depuis moins de cinq ans.

Citons d'abord quelques chiffres :

— la fréquence des ulcères duodénaux par rapport aux ulcères gastriques est de 1,3;

— le type psychosomatique II représente 50 % des ulcères duodénaux;

— les ulcères duodénaux, aux âges extrêmes, représentent au minimum 10 % des cas.

Ceci veut dire (sans tenir compte des ulcères évoluant depuis plus de cinq ans et à leur première poussée, qui sont également à éliminer) qu'il faudra voir 1 500 ulcéreux pour trouver les 400 cas nécessaires au D. B. T.

Or, la statistique d'un service hospitalier parisien, spécialisé dans l'étude de l'ulcère

gastro-duodénal, et possédant une consultation externe très active (Docteur A. Lambling, Hôpital Bichat), montre que 1 000 ulcéreux environ sont vus chaque année (700 nouveaux malades et 300 antérieurement suivis), dont un certain nombre (30 % minimum) ne sera vu qu'une fois, puis sera ultérieurement perdu de vue. Pour obtenir les 1 500 ulcéreux qui sont nécessaires au choix des malades pour le D. B. T., il faudrait consacrer exclusivement, pendant deux ans, tous les malades à un tel essai. Ceci pose, indiscutablement, des problèmes pratiques considérables.

2° *Études successives sur une même population*

Étant donné l'évolution spontanément régressive des poussées sur un temps inférieur à un mois, il n'est pas possible d'alterner les deux traitements au cours d'une unique poussée.

De ce fait, c'est l'évolution générale de la maladie ulcéreuse sous l'un ou l'autre traitement qui doit être prise en considération ce qui, nous l'avons montré, est pratiquement impossible sous D. B. T.

A supposer même que l'on réussisse à franchir l'obstacle matériel représenté par les années et le nombre de malades nécessaires, il faut savoir que cette alternance de deux traitements d'efficacité différente (ou du placebo et du traitement actif), se heurte à deux ordres de difficultés supplémentaires :

— Si un traitement actif est appliqué en premier et se montre efficace, le suivant n'aura plus qu'à éviter les rechutes. Or, la différence qu'établissent les gastroentérologues entre traitement d'attaque et traitement d'entretien, montre que, de toute évidence, il est plus difficile de juguler une poussée que d'éviter une rechute : un des essais interfère donc sur l'autre ce qui est un obstacle rédhibitoire pour l'application de la méthode.

— Avec le temps, les caractères de la maladie ulcéreuse se modifient : type de lésion pariétale, réaction des organes de voisinage, importance du facteur sécrétoire, type psychosomatique du malade. L'alternance des deux traitements les mettra en présence de « cas différents » et ce sur un même malade.

Aussi nous estimons que l'étude successive, en D. B. T., de deux médicaments, sur une même population, n'est pas applicable au cas de la maladie de Cruveilhier.

Conclusions

La méthode de la double ignorance (D. B. T.) constitue, aux yeux de beaucoup une technique essentielle, sinon exclusive, pour tester les nouveaux médicaments.

Nul ne discute cependant que, dans certains cas, il pose parfois des problèmes complexes, que nous avons évoqués dans la première partie de ce travail; et qui sont de différents ordres :

— psychologique;
— éthique;
— choix des critères d'efficacité;
— choix de la méthode statistique.

L'ulcère gastro-duodénal, dont la thérapeutique médicale demeure toujours très empirique, représente à première vue un champ idéal pour les essais avec double ignorance.

En fait, la nature fréquemment psychosomatique de la maladie, loin de justifier le D. B. T., constitue au contraire un obstacle supplémentaire qui s'exerce dans de multiples domaines.

D'autres difficultés naissent de caractéristiques physiopathologiques ou cliniques propres à la maladie.

Regroupant l'ensemble de ces inconvénients particuliers à l'ulcère, nous les avons groupés sous les rubriques suivantes :

— Éthiques;
— Complexité étiopathogénique de la maladie ulcéreuse;
— Évolution cyclique des poussées et de la maladie ulcéreuse;
— Hétérogénéité psychosomatique des malades;
— Choix des critères d'efficacité.

Nous avons défini le triple choix qui est à faire avant d'entreprendre tout D. B. T. au cours de la maladie ulcéreuse.

Choix des malades pour avoir une population homogène

Nous concluons que les essais devraient se limiter à des sujets de 20 à 65 ans, de type psychosomatique II, atteints d'ulcère duodénal sans syndrome endocrinien évident, hors de toute sténose, d'une première poussée et d'une évolution supérieure à cinq ans.

Choix des critères d'amélioration :

Nous pensons que les résultats du D. B. T. ne peuvent être jugés que sur l'amélioration de la maladie ulcéreuse. Seule la crise ulcéreuse constitue un test, difficilement doublé par la radio dans le cas de l'ulcère duodénal.

L'amélioration de la douleur dans 50 % des cas par un placebo fait que, pour obtenir une certitude d'efficacité, deux groupes comparatifs de 200 malades sera nécessaire.

Choix de la méthode statistique :

Seule est applicable la comparaison entre deux populations aussi semblables que possible, deux traitements successifs ne peuvent être appliqués à un même malade.

Ainsi, il apparaît qu'un des obstacles majeurs à la pratique de la double ignorance dans la maladie ulcéreuse est le nombre de malades nécessaires, ceux-ci devant être sélectionnés sur une population de 1 500 sujets atteints d'ulcère gastro-duodénal.

Faut-il de ce fait renoncer à toute étude scientifique de l'efficacité, sur l'homme, des médicaments anti-ulcéreux?

Nous ne le croyons pas.

Avec Bonfils et de M'Uzan, nous pensons que les essais thérapeutiques vis-à-vis de l'ulcère gastro-duodénal pourraient se faire en deux temps.

I. *Recherche simplifiée d'une efficacité thérapeutique indiscutable*

Les essais doivent porter sur des ulcères rebelles à toute thérapeutique classique et de préférence sur des malades hospitalisés ou maintenus au lit.

Du fait de la sévérité de ces conditions, il est possible de prendre les malades tout venant — ulcères gastrique aussi bien que duodénal — (en excluant, bien entendu, les suspicions de cancer). Si un pourcentage notable de succès est observé, il semble qu'on puisse affirmer l'efficacité de la substance testée.

En cas de doute ou de résultats négatifs, sera entrepris un deuxième temps de recherches plus complexe.

II. *Test de la double ignorance orienté*

Ce deuxième temps nous semble devoir être pratiqué non pas à l'aveugle, mais en tenant compte des qualités pharmacologiques du produit testé.

Les malades choisis (pour la « randomisation ») le seront en tenant compte de cet élément.

Ainsi pour une substance :

— antisecrétoire : ulcères duodénaux avec hypersecrétion;

— psychotrope : ulcère à participation psychosomatique prédominante;

— vasculotrope et protéinothérapie : ulcères rebelles, surtout gastriques;

— antispasmodique : ulcères troublant l'évacuation gastrique (hors de toute sténose vraie); etc.

Dans ces conditions on peut espérer obtenir une réponse statistiquement significative sur un nombre réduit de malades.

Ce nombre ne sera peut-être recueilli que sur une période de temps relativement longue.

Mais, la masse des sujets soumis aux arbitraires du D. B. T. sera, au total, moins importante, ce qui ne peut être qu'un bien.

Car, même avec toute l'indulgence qu'induit le prétexte scientifique, on ne peut reconnaître au D. B. T., dans les meilleures conditions, que la valeur d'un moindre mal, d'une unique voie pour échapper à un empirisme nuisible.

Et il y a parfois plus de courage à renoncer au D. B. T. qu'à l'appliquer systématiquement dans la recherche obstinée d'une justification pseudoscientifique.

MM. S. Bonfils, M. de M'Uzan,
J. C. Dissous, A. Lambling.

BIBLIOGRAPHIE

1. Backmann (H.), Kalliola (H.), Ostling (G.). — Placebo effect in peptic ulcer and other gastroduodenal disorders. (*Gastroenterologia*, 1960, 94, 11).
2. Bonfils (S.), De M'Uzan (M.). — Colloque privé sur le test de la double ignorance (double blind test). Communication personnelle.
3. Bonfils (S.), Liefooghe (G.), Dubrasquet (M.), Lambling (A.). — « Ulcère » expérimental de contrainte du rat blanc. III. Mise en évidence et analyse du rôle de certains facteurs psychologiques.
(*Rev. Franç. Études Clin. et Biol.*, 1960, 5, 1957).
4. Carter (A. B.). — The placebo, ist use and abuse. (*Lancet*, 1953, II, 823).
5. Cornell university Medical College (Colloque). — How to evaluate a new drug. (*Am. J. of Med.*, 1954, 721-727).
6. Daily (M. E.) and Benefield. — An evaluation of kutrol in the treatment of uncomplicated duodenal ulcer. (*Gastroenterology*, 1953, 24, 535-539).
7. Derrick (S.), Trouton (M. A., M. Sc) M. B., B. Chir. institute of psychiatry, Maudsley Hospital, London. Placebos and their psychological effects. (*Journal of Mental Science* 1957, n° 431-344-354).
8. Doll (R.), Pygott (F.). — Clinical trial of robaden and of cabbage juice in the treatment of gastric ulcer. (*Lancet*, 1954, II, 1200).

9. Doll (R.), Pygott (F.). — Factors influencing the rate of healing of gastric ulcers. Admission to hospital, phenobarbitone and ascorbic acid. (*Lancet*, 1952, I, 171).

10. Fabre (J.). — Utilité et méfaits des placebos dans la recherche et la pratique médicale. (*Méd. et Hyg.* 1962, 20/538, 159-161).

11. Faure (H.). — Placebos et apports substitutifs en médecine. (*Gazette médicale de France*, 2 mars 1960, 697-710).

12. Flamant (R.). — Les essais thérapeutiques. (*Rev. Franç. Ét. Clin. et Biol.*, 1962, 7, 351).

13. Friedrich (L.) et Tibor. — Le traitement dit par placebo de l'ulcère et les épreuves d'activité. (*Acta gastro-ent. Belg.* 1954, 17, 521-538).

14. Gill (A. M.). — Pain and the healing of peptic ulcers. (*Lancet* 1947, I, 291).

15. Glaser (E. M.). — Volonteers, controls, placebos and questionaries in clinical trials. (*Medical surveys and clinical trials.* Edt. L. J. Witts. Oxford, University Press, London, 1959).

16. Green (F. H. K.). — The clinical evaluation of remedies. (*Lancet* 1954, 2, 1085).

17. Hill (A.), Bradford. — The principles of medical statistics. (*Lancet*, 1955, 6e édition).

18. Hill (A.), Bradford. — The clinical trial. (*New Engl. J. Med.* 1952, 247-113).

19. Hill (A.), Bradford. — The clinical trial. (*British Med. Bull.* 1951, 7, 278).

20. Jokes (A.). — Umfrage zum placebo problem. (*Medizinische*, 1956, II, 1240-124).

21. Lasagna (L.). — A study of the placebo response. (*The Am. Jour. of Med.* 1954, vol. XVI, n° 6, 770-779).

22. Leslie (A.). — Ethics and pratice of placebo therapy. (*The Am. Jour. of Med.* 1954, vol. XVI, n° 6, 854-862).

23. Lorriman (G.), Martin (W. J.). — Trial of antistin in the common cold. (*Brit. Med. J.* 1950, 2, 430).

24. Martini (P.). — Die unwissentliche versuchanordung und der sogenamte doppelte Blindversuch. (*Deutsch med.* 1957, 82, 597-602).

25. Modell (W.) and Houde. — Factors influencing clinical evaluation of drugs. (*J. Amer. Med. Ass.* 1958, 167, 2190-2199).

26. M'Uzan (M. de), Bonfils (S.). — Analyse et classification des aspects psychosomatiques de l'ulcère gastro-duodénal en milieu hospitalier. (*Rev. Franç. Études Clin. et Biol.*, 1961, VI, p. 46-57).

27. M'Uzan (M. de), Bonfils (S.). — Ulcères gastro-duodénaux et problèmes psychosomatiques. (*Médecine et Hygiène*, 1961, *19*, 71).

28. M'Uzan (M. de), David (Ch.). — Préliminaires critiques à la recherche psychosomatique. (*Revue Française de Psychanalyse*, 1961, 19-39).

29. Paterson (R.). — Clinical trial in malignant disease. Part I. Principles of random selection. (*J. Fac. Radiol.* 1958, 9, 80).

30. Schwartz (D.), Flamant (R.), Lellouch (J.), Rouquette (C.). — Les essais thérapeutiques cliniques. Méthode scientifique d'appréciation d'un traitement. Masson et Cie, Éd., 1960.

31. Stolte (J. B.). — A therapeutic experiment in peptic ulcer. (*Lancet*, 1950, II, 858-859).

32. Tomenius (J.), Sleisenger (M. H.). — The double blind test in the evaluation of the therapeutic effect of drugs. (*American journal of digestive diseases*, New series, 1958, 3, 411-416).

33. Truelove (S. C.). — Therapeutic trials. (*Medical surveys and clinical trials.* Edit. L. J. Witts, Oxford university Press, London 1959).

DISCUSSION

M. le Dr Malthète. — « Publiez que vous avez passé deux semaines au Kamtchatka, sans doute il se trouvera quelqu'un pour vous expliquer que deux mois sont nécessaires. A quoi de plus fervents spécialistes rétorqueront que la connaissance du Kamtchatka ne demande pas moins de quatre saisons. Les amateurs patentés ne se feront pas faute d'objecter

alors qu'un lustre est à peu près obligatoire. Et j'entends aussitôt les Kamtchadales pur sang s'écrier qu'il faut être né dans le pays et avoir vécu toute une vie pour y comprendre quoi que ce soit, que seuls même, peuvent prétendre à une connaissance relative de ce sol béni, ceux qui descendent d'une fidèle et longue lignée de naturels et que, pour ouvrir la bouche au sujet du Kamtchatka, il convient non seulement d'y être né, mais d'abord d'y être mort. »

Ainsi s'exprimait, il y a une trentaine d'années, notre illustre confrère Georges Duhamel lorsqu'il répondait, dans sa *Géographie Cordiale de l'Europe* (1) aux critiques qu'on avait faites à ses « Scènes de la Vie future » qui dépeignaient la vie des États-Unis d'Amérique.

Sommes-nous si loin de notre sujet? Nous ne le croyons pas. « En effet, nos impressions et l'ordre que nous leur assignons dépendent naturellement, comme l'écrivait Lucien March (2), de notre constitution physique et psychique. Nous classons des choses d'après des ressemblances, des analogies, que nous établissons entre elles ou avec d'autres. et d'après des différences qui nous frappent ». Il en est de même quand il s'agit de malades. Il est bien évident, et cette séance nous le prouve, lorsque d'excellents cliniciens décrivent bien mieux que nous ne pourrions le faire les cas morbides qu'ils ont choisis, que notre classement n'aura pas la même précision que le leur. Mais encore faudrait-il rappeler qu'une énumération quelconque suppose qu'on met en ordre des unités comparables, mais qui n'ont jamais exactement la même valeur. A partir du moment où l'on substitue un classement quantitatif à un classement qualitatif, on est obligé de négliger un certain nombre de propriétés pour considérer comme des unités identiques les cas morbides disparates; et si l'on veut rechercher les arguments statistiques, il n'y a pas moyen de faire autrement. En ce qui concerne les statistiques médicales, le même auteur n'ignorait pas que :

(3) « Si l'on veut rechercher les causes d'une maladie ou l'effet des remèdes essayés dans le cas où elle se présente, alors il convient de ne négliger aucune des circonstances qui aident à distinguer non seulement la maladie d'une autre, mais chaque cas observé des autres cas ».

Je pense que nous sommes tous d'accord pour demander au statisticien de prendre les précautions élémentaires qu'exige la clinique, et au médecin de négliger certaines différences entre les cas retenus et de savoir appliquer de simples règles arythmétiques.

Alors peut-être ne verrons nous plus ces erreurs grossières commises par des maîtres que nous respectons, et publiées dans des revues qui ont la réputation d'être « sérieuses ».

Commençons par l'exemple suivant que nous ne pouvons reproduire faute de place : (4) ce sont de simples fautes de calculs dans des additions de population ou dans des règles de trois pour évaluer le pourcentage d'augmentation ou de diminution de la morbidité tuberculeuse pulmonaire. Après correction, on trouve une augmentation globale de 25,8 % entre les années 1938 et 1942, au lieu de 19,8 %. Cela n'a pas empêché cet article d'être cité de nombreuses fois sans commentaires!

Mais il y a des exemples beaucoup moins exceptionnels, où l'erreur habituellement commise est celle qui consiste à confondre des nombres bruts et des pourcentages, ou plus précisément l'âge des malades et l'âge de prédilection de la maladie. Il est en effet presque

(1) G. Duhamel, *Géographie Cordiale de l'Europe*, p. 38 et 39, Paris, Mercure de France 1931.
(2) Lucien March, *Le Principe de la Méthode Statistique*, p. 4, Félix Alcon, Paris 1930.
(3) Lucien March, ouvrage cité, p. 72.
(4) Jean Troisier, *Bulletin de l'Académie de Médecine*, tome 127, nos 19 et 20, Séance du 25 mai 1943 : « Sur le taux de la morbidité tuberculeuse actuelle » p. 311.

toujours impossible à un médecin de rapprocher un certain nombre de cas morbides à la population dont ils proviennent. Au lieu de pouvoir répondre à la question suivante : Combien de nouveaux cas masculins annuels de 25 à 29 ans pour une population masculine de même âge, par exemple? On répond à la question : Pour 100 nouveaux malades masculins, combien y en a-t-il de 25 à 29 ans?

Nous verrons (je parle évidemment pour nous, médecins) que ce n'est pas du tout la même chose. En effet, il y a vingt ans, paraissait un travail dans lequel les auteurs confondaient l'âge du cancer et l'âge des cancéreux (1). L'article fût commenté puisqu'il déclencha peu de temps après et dans la même revue deux critiques, l'une de M. Auguste Lumière (2), l'autre de M. Léon Imbert de Marseille (3). Ils faisaient tous les deux remarquer, à juste titre, qu'on ne pouvait accepter les conclusions de René Huguenin et Jacqueline Berthon, puisque ces deux auteurs n'avaient pas tenu compte de la diminution des groupes d'âge élevé de la population qui avait fourni les malades cancéreux. A noter d'ailleurs que M. Auguste Lumière avait lui-même commis une erreur puisqu'il fait dire au Professeur Roussy : « Le cancer est d'autant plus rare que le vieillard avance en âge, et que sa période d'élection oscille autour de la quarantaine ». Alors que dans l'article cité, c'est la cinquantaine qu'on lit!

Quels regrets peut-on avoir? Qu'Auguste Lumière n'ait pas été médecin et qu'Huguenin n'ait pas été statisticien. Bien sûr. Ce sont plutôt des souhaits modestes que l'on peut faire en conclusion — Demander aux médecins de se mettre avant tout d'accord sur ce qu'on peut nommer le risque morbide ou le risque mortuaire en particulier, et sur la façon de représenter certaines valeurs chiffrées qui font l'objet de conventions généralement admises dans les travaux statistiques. En m'excusant de citer le travail que j'ai fait sur un sujet que connaissent bien MM. Lambling et Bonfils (4), j'attends, depuis plus de vingt ans que je fais partie de notre Société, que ce mariage de raison entre la Médecine et la Statistique soit réellement un fait; et j'ai bon espoir. Alors nous ne verrons plus des médecins s'étonner que certains chiffres ne soient pas significatifs, et rester un peu confondus devant une courbe tracée sur un papier quadrillé semi logarithmique.

M. le Dr Cléper. — « Vous avez cité, messieurs, souvent l'expression, de la « double ignorance », méthode employée comme test, de contrôle objectif de la valeur d'un traitement... Nous ici, ce soir, nous avons assisté à « un double feu d'artifice », à un « double festival », à deux magnifiques conférences...

Vous avez souligné les difficultés rencontrées dans votres spécialité pour réaliser des statistiques, peu d'éléments pouvant être codifiés d'une manière classique, obligation de manier des concepts plutôt que des nombres, impossibilité à ne pas tenir compte de l'aspect humain, la variété clinique extrême d'une même maladie et surtout la source d'erreurs dues au psychisme des malades; vous avez souligné, qu'il serait souhaitable d'avoir des cas identiques...

Or il se trouve qu'étant d'une discipline médicale différente, l'ophtalmologie, je pense que ma spécialité — en association surtout avec d'autres spécialités — se prêterait peut-être plus facilement, dans ce dernier cas surtout, à la statistique : le Professeur Normann de

(1) René Huguenin et Jacqueline Berthon, *L'âge du Cancer*, La Presse médicale du 3/10/42, p. 610 et 611, Paris, Masson.

(2) *Presse médicale* du 13 février 1943, p. 62 et 63.

(3) *Presse médicale* du 8 mai 1943, p. 254.

(4) Recueil des Travaux de l'Institut national d'Hygiène, 1947. Tome III, volume premier, p. 306 à 353. *La maladie ulcéreuse envisagée dans ses aspects cliniques et social à la faveur de l'expérience des années de guerre*, A. Bigou et R. Malthète.

Strasbourg, a cité le cas suivant prouvant l'efficacité d'un traitement; 2 frères jumeaux atteints en même temps d'une cataracte (donc peu de psychisme, même terrain) : l'un fut traité par une thérapeutique donnée et l'autre pas; le premier a guéri, tandis que le second a été obligé de se faire opérer.

Nous avons également la possibilité des statistiques pour l'interprétation des résultats d'un traitement quand les 2 yeux présentent la même affection : par exemple un glancome : nous pouvons ainsi faire des comparaisons d'efficacité de chaque thérapeutique.

Néanmoins, plusieurs disciplines médicales, ensemble, peuvent plus facilement arriver à un résultat statistique, en apportant chacune sa contribution, qu'une seule : d'où le souhait d'un travail en commun d'association.

M. Ph. Lazar. — Je suis très frappé du fait que M. Lambling ait pris comme type d'enquête statistique bien menée celle qui a conduit à attribuer la responsabilité de certaines malformations congénitales à la rubéole. En effet, dans le cas où cette maladie était survenue au cours des premières semaines de la grossesse, le taux de malformations était de l'ordre de 95 % dans l'enquête citée, c'est-à-dire que les malformations étaient quasi-certaines. Il me semble que ce genre de conclusions ne fait pas appel de façon *essentielle* à l'esprit de la méthode statistique (même si *l'enquête* est correctement menée du point de vue statistique) puisque, ici, la présence de la rubéole (au bon moment) est liée *quasi-automatiquement* à des malformations. Or l'intérêt majeur de la méthode statistique est de permettre de conclure non plus seulement quand les critères classiques de concomitance sont remplis (comme c'est ici le cas), mais aussi quand la présence d'une présumée « cause » ne fait qu'*accroître la probabilité* du phénomène « conséquence », sans pour cela le rendre quasi-certain : la méthode statistique est donc beaucoup plus *générale* et plus *puissante* que l'application qui en est faite dans l'exemple cité.

M. Bonfils a souligné avec raison les difficultés qui peuvent résulter d'un emploi abusif de la méthode de « double ignorance » (double blind). Mais il est bon de rappeler que le fondement de l'essai thérapeutique contrôlé n'est pas le caractère de « double ignorance » mais bien la répartition des malades en 2 groupes tirés au sort, c'est-à-dire la prise en compte de l'inévitable *variabilité* entre les malades et sa répartition équitable entre les 2 groupes. Il est d'ailleurs toujours possible de tenir compte, lors de cette répartition, de tel ou tel caractère qui paraîtrait fondamental : ainsi, dans le cas de l'ulcère gastro-duodénal, si le groupe psychologique auquel appartient le malade paraît devoir jouer un rôle essentiel quant à l'efficacité du traitement, on peut répartir les malades en 2 séries *à l'intérieur* de chaque groupe psychologique. Il importe enfin de bien poser le problème qu'on veut résoudre : si on sait à priori que telle ou telle catégorie de malades ne répondra pas à tel traitement, il est évidemment judicieux d'exclure ces malades de l'essai : ils ne feraient que diluer les résultats. Il se peut que dans ces conditions on soit conduit à établir de telles clauses de restriction qu'il ne reste que très peu de malades « bons pour l'essai » — Ce n'est pas là une difficulté imputable à la méthode de l'essai *contrôlé* : on la retrouverait *quelle que soit la façon d'aborder le sujet.*

On peut donc être conduit à conclure, dans certains cas, qu'il n'est pas possible de résoudre tel problème, compte tenu des moyens dont on dispose.

M. Flamant. — Je ne pense pas que l'on puisse considérer comme défauts d'une méthode ce qui ne sont que difficultés d'application.

Je me limiterai à 3 points, concernant les essais thérapeutiques.

Le premier touche le diagnostic même de la maladie, dont le statisticien veut une définition aussi précise que possible. Or le médecin n'est souvent pas capable de la donner et pense immédiatement qu'il est impossible d'appliquer un « cadre peut-être mathématiquement parfait » à une « matière humaine encore informe ». C'est être trop pessimiste. Souvent, à la réflexion, on réussit à préciser les « limites » d'une maladie ou d'un syndrôme. De toute façon, même ainsi, ces derniers demeurent une composante de multiples formes cliniques, dont chacune n'est pas forcément sensible au même traitement. Ce n'est pas une raison pour ne pas essayer un médicament : les résultats seront seulement « dilués ». Secondairement, si le nombre de cas est suffisant, on pourra toujours trier le lot hétérogène de malades, selon tel ou tel caractère sémiologique.

Le second est le problème d'éthique. Il ne faut pas l'aborder sur un plan général; sinon se trouve posée la question de l'expérimentation humaine : a-t-on ou non le droit d'expérimenter un nouveau traitement sur l'homme? Si on a adopté une position sur ce vaste problème, alors pourra-t-on, à propos de chaque cas particulier, discuter les difficultés propres à l'essai thérapeutique contrôlé. Une réflexion montre là encore qu'elles ne sont pas insurmontables, si l'on respecte ce printipe essentiel : la série témoin reçoit le *meilleur traitement connu* au moment de l'essai. C'est seulement pour les affections bénignes, qu'on pourra laisser les témoins sans traitement ou leur donner un placebo.

Le troisième est un problème matériel. Le statisticien demande toujours plus de cas que le médecin n'en tire de son recrutement propre. Il n'existe qu'une solution : associer plusieurs services, plusieurs hôpitaux, voire plusieurs pays. Certes les difficultés d'organisation en sont accrues. Ce n'est pas une raison pour renoncer à une méthode rigoureuse et se contenter d'une « petite expérience personnelle », qui n'apporte que très rarement une conclusion valable.

M. Bernard croit que l'application des théories et méthodes mathématiques et autres, élaborées dans d'autres domaines, tels que l'art militaire ou l'économie apporterait d'utiles lumières aux médecins.

En effet, l'art médical est avant tout un art de bien décider, de décider d'abord du diagnostic, ensuite de la thérapeutique. Cette séquence est familière aux stratèges comme aux hommes d'affaires. Ceux qui les conseillent en leurs états-majors ont élaboré les théories d'information et de la décision, dont l'application en médecine serait fort probablement féconde.

En ce qui concerne l'insuffisance des tailles d'échantillons réalisables dans un seul service hospitalier parisien, insuffisance dont M. le Dr Bonfils a fait état, on se heurte ici à une difficulté analogue à l'incertitude d'Heisenberg en physique : ou bien la population étudiée est petite mais de mesure bonne, ou bien elle est étendue dans le temps ou dans l'espace, mais de définition plus floue.

Il semble que l'on doive tendre vers des observations plus étendues dans l'espace, faites à l'échelon de plusieurs services, plusieurs hôpitaux et même à l'échelon national. Cette tendance apparaît aux États Unis, en concomitance avec les études d'utilisation de machines de traitement d'information électroniques.