



## Utilisation d'un placebo dans les essais cliniques d'un médicament psychotrope

Mehrul Hasnain, MBBS, DABPN<sup>1</sup>; Abraham Rudnick, MD, PhD, FRCPC<sup>2</sup>;  
Weldon S. Bonnell, MD, MSc, FRCPC<sup>3</sup>; Gary Remington, MD, PhD, FRCPC<sup>4</sup>;  
Raymond W. Lam, MD, FRCPC<sup>5</sup>

*Cet énoncé de principe a été intégralement révisé par le Comité de recherche de l'Association des psychiatres du Canada (APC) et la republication en a été approuvée par le Conseil d'administration de l'APC, le 31 mars 2017. L'énoncé de principe original<sup>1</sup> a été élaboré par la Commission scientifique et de recherche et approuvé par le Conseil d'administration, le 4 octobre 1996.*

### Introduction

De nouveaux médicaments sont nécessaires pour les personnes souffrant de troubles mentaux, et les essais randomisés contrôlés (ERC) par placebo sont encore la méthode la plus employée pour évaluer les nouveaux médicaments. Toutefois, l'utilisation d'un placebo en médecine, particulièrement dans les troubles de santé mentale, demeure un sujet controversé. Un énoncé de principe de 1997 de l'Association des psychiatres du Canada (APC) a résumé les arguments favorables et défavorables à l'utilisation de placebos, et conclu que l'usage du placebo était justifié sur le plan éthique et

scientifique, dans certaines conditions<sup>1</sup>. Avec le débat en cours<sup>2,3</sup> sur les dilemmes éthiques, scientifiques et cliniques associés à l'utilisation du placebo dans les essais cliniques, et la récente révision du code d'éthique de la Déclaration d'Helsinki<sup>4</sup>, nous offrons maintenant une mise à jour de l'énoncé de principe de 1997 de l'APC. Nous résumons d'abord brièvement les aspects éthiques de l'utilisation du placebo, les positions des principaux organismes de financement et de réglementation, et les difficultés scientifiques et cliniques d'établir l'efficacité et l'innocuité des nouveaux traitements. Puis, nous offrons un guide et des exemples cliniques de l'utilisation éthique et scientifique du placebo.

<sup>1</sup> Professeur agrégé, discipline de psychiatrie, Université Memorial de Terre-Neuve, St. John's, Terre-Neuve

<sup>2</sup> Professeur, section de psychiatrie, École de médecine du Nord de l'Ontario, Universités Lakehead et Laurentian, Thunder Bay et Sudbury, Ontario; vice-président et chef de la psychiatrie, Centre régional des sciences de la santé de Thunder Bay, Thunder Bay, Ontario; chef scientifique, Institut de recherche du Centre régional des sciences de la santé de Thunder Bay, Thunder Bay, Ontario

<sup>3</sup> Professeur agrégé, discipline de psychiatrie, Université Memorial de Terre-Neuve, St. John's, Terre-Neuve

<sup>4</sup> Professeur, départements de psychiatrie et de science clinique psychologique, faculté de médecine, Université de Toronto; chef, division de la schizophrénie, Centre de toxicomanie et de santé mentale (CAMH), Toronto, Ontario

<sup>5</sup> Professeur et président du Leadership de C.-B. en recherche sur la dépression, département de psychiatrie, Université de Colombie-Britannique; directeur, centre des troubles de l'humeur, Djavad Mowafaghian Centre for Brain Health, Vancouver, Colombie-Britannique

© Copyright 2018, Association des psychiatres du Canada. Ce document ne peut être reproduit sans la permission écrite de l'APC. Les commentaires des membres sont les bienvenus. Veuillez adresser toute correspondance et rétroaction au président, Association des psychiatres du Canada, 141, av. Laurier Ouest, bureau 701, Ottawa ON K1P 5J3; tél. : 613-234-2815; téléc. : 613-234-9857; courriel : [president@cpa-apc.org](mailto:president@cpa-apc.org). Numéro de référence : 1997-34-R1.

**Note:** L'Association des psychiatres du Canada observe la politique de réviser chaque énoncé de principe, énoncé de politique, et toutes les lignes directrices de pratique clinique à tous les 5 ans après la publication ou la dernière révision. Tout document qui a été publié il y a plus de 5 ans et qui ne contient aucune mention explicite qu'il a été révisé et conservé à titre de document officiel de l'APC, soit après des révisions ou tel que publié à l'origine, doit être considéré uniquement comme une référence historique.

## Aspects éthiques

Les principes bioéthiques dictent que l'on ne devrait pas priver les gens de soins de santé efficaces uniquement parce qu'il s'agit de recherche. Ainsi, l'utilisation du placebo en recherche clinique repose sur la notion d'équilibre clinique<sup>5</sup>. L'équilibre clinique renvoie à « une incertitude authentique de la part de la communauté des experts médicaux à l'égard des mérites thérapeutiques comparatifs de chaque volet d'un essai clinique »<sup>6</sup>. Un placebo est donc acceptable seulement lorsqu'il n'y a pas de traitement établi fondé sur des données probantes pour une affection, selon la communauté professionnelle pertinente. Toutefois, quand il existe un traitement établi, un traitement expérimental devrait lui être comparé afin de minimiser les risques pour les participants à la recherche.

La Déclaration d'Helsinki, le code d'éthique élaboré par l'Association médicale mondiale, a été révisée en 2002 après sa dernière note explicative. La révision de 2013 recommande que « les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures interventions en usage »<sup>4</sup>. L'utilisation d'une intervention moins efficace est permise dans les situations exceptionnelles « où il n'existe aucune intervention éprouvée » ou « lorsque, pour des raisons méthodologiques impérieuses et scientifiquement solides, il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'une intervention que d'utiliser une intervention moins efficace que celle qui est éprouvée, un placebo, ou aucune intervention »<sup>4</sup>. Une condition préalable aux deux scénarios est que le patient ne sera pas soumis à des risques additionnels ou des dommages sérieux ou irréversibles s'il n'a pas reçu la meilleure intervention éprouvée.

## Position des organismes de financement et de réglementation

L'International Conference on Harmonisation (ICH) des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain rassemble les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique afin de déterminer les aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Les directives de l'ICH mettent l'accent sur l'importance de méthodes de recherche rigoureuses, y compris la randomisation, le double insu et divers moyens de contrôle (incluant les contrôles par placebo), pour établir l'efficacité et l'innocuité des nouveaux médicaments avant d'en approuver la commercialisation<sup>7</sup>.

**Tableau 1. Énoncé de politique des trois Conseils (EPTC)<sup>12</sup> sur l'usage des placebos dans les essais cliniques (extrait).**

- 
- a. Une nouvelle thérapie ou intervention devrait généralement être évaluée par comparaison avec une autre thérapie efficace éprouvée.
  - b. Comme dans le cas de tous les autres choix de contrôles de rechange, un contrôle par placebo est acceptable sur le plan éthique dans un essai clinique randomisé contrôle seulement si :
    - son utilisation est scientifiquement et méthodologiquement fiable pour établir l'efficacité ou l'innocuité de la thérapie ou de l'intervention à l'essai;
    - il ne compromet pas la sécurité ou la santé des participants;
    - le chercheur exprime au Comité d'éthique de la recherche (CER) une justification scientifique convaincante de l'usage du contrôle par placebo.
  - c. Pour les essais cliniques utilisant un contrôle par placebo, le chercheur et le CER feront en sorte que les principes généraux du consentement soient respectés et que les participants ou leur tiers autorisé soient spécifiquement informés :
    - au sujet de toute thérapie qui sera supprimée ou suspendue aux fins de la recherche, et des conséquences prévues de la suppression ou de la suspension de la thérapie.
- 

Au Canada, Santé Canada réglemente les nouveaux médicaments et s'est engagé à adopter et mettre en œuvre les directives de l'ICH<sup>8</sup>. Par contre, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) ont établi une politique indépendante, l'Énoncé de politique des trois Conseils: éthique de la recherche avec des êtres humains (EPTC1)<sup>6</sup>. Bien que l'Initiative nationale sur les placebos (INP) ait tenté de consolider les directives des 2 organismes<sup>9,10</sup>, Santé Canada et les IRSC ne s'entendaient pas sur le rapport final<sup>11</sup> : Santé Canada craignait que la mise en œuvre des politiques de l'INP ne restreigne davantage l'usage du placebo, ouvrant ainsi la porte à plus d'effets indésirables accrus avec les nouveaux médicaments, alors que les IRSC appuyaient les principales recommandations de l'INP de 2004. La politique des IRSC en matière de placebo a aussi été récemment révisée en 2014<sup>12</sup> (Tableau 1).

## Enjeux scientifiques et cliniques

Tout nouveau traitement doit démontrer son efficacité (c.-à-d. comment un traitement fonctionne dans des conditions contrôlées) et son innocuité, avant que l'usage clinique n'en soit approuvé. À l'heure actuelle, comparer un nouveau médicament (ou un autre type de traitement) avec un placebo (ou traitement simulé) à l'aide d'une méthodologie d'ERC est la méthode la plus répandue et la

plus rigoureuse pour établir l'efficacité et l'innocuité. Les études de non-infériorité<sup>13</sup>, dans lesquelles un nouveau médicament est comparé seulement avec un traitement actif établi, nécessitent généralement des tailles d'échantillon beaucoup plus grandes et n'établissent pas aussi définitivement l'innocuité et la tolérabilité que les études semblables contrôlées par placebo<sup>14,15</sup>.

Cependant, un placebo n'est pas simplement une substance inerte. Le patient affecté à un placebo bénéficie également des effets thérapeutiques non spécifiques d'un essai clinique, dont l'éducation, les visites régulières, les interactions psychosociales avec le personnel de l'étude, entre autres bénéfiques. Ainsi, il n'est pas étonnant que la réponse au placebo soit élevée en psychiatrie et dans d'autres affections chroniques où les symptômes peuvent fluctuer et les résultats sont basés sur l'entrevue avec le patient ou l'auto-déclaration.

Des taux élevés de réponse au placebo s'observent communément chez les patients souffrant de troubles mentaux. Par exemple, les essais d'antidépresseurs et d'antipsychotiques dans le trouble dépressif majeur (TDM) et la schizophrénie ont démontré des taux (variance ou écarts) moyens de réponse au placebo de 31 % (13 % à 52 %) et de 25 % (0 % à 41 %), respectivement<sup>16-18</sup>. La réponse au placebo varie donc grandement parmi les études. En outre, au cours des 30 dernières années, les différences entre placebo et antidépresseur ont baissé de façon marquée<sup>19</sup>, et des résultats semblables ont été constatés dans des essais d'antipsychotiques pour des patients souffrant de schizophrénie<sup>20,21</sup>.

En raison de la réponse élevée au placebo, même les traitements « établis » peuvent ne pas démontrer d'efficacité contre un placebo. Dans une revue des données de 45 études soumises aux autorités européennes de réglementation, 38 % des essais d'antidépresseurs et 16 % des essais d'antipsychotiques ont été enregistrés comme ayant échoués, soit lorsque le médicament de référence à l'étude et le médicament « établi » ne se séparaient pas du placebo<sup>22</sup>. De même, dans une analyse des essais cliniques d'antidépresseurs approuvés soumise à la US Food and Drug Administration, seulement 53 % des 81 essais ont constaté que le médicament actif était supérieur au placebo<sup>23</sup>. La réponse au placebo était encore plus élevée que les conditions du « traitement habituel » dans le TDM<sup>16</sup>.

La présence ou l'absence d'un placebo dans les essais cliniques peut aussi influencer les taux de réponse et d'abandon des médicaments actifs. Par exemple, le degré d'amélioration avec les antipsychotiques dans les essais contrôlés par médicament actif de la schizophrénie était

presque le double que celui constaté avec les mêmes médicaments et doses dans des études contrôlées par placebo<sup>24</sup>. Dans les études du TDM, la réponse à un antidépresseur actif augmente lorsqu'il y a moins d'attentes de recevoir un placebo : les taux de réponse pour les antidépresseurs actifs sont significativement plus élevés dans les études comparant 2 médicaments actifs ou plus sans un volet placebo (65,4 %) que dans des études semblables avec un placebo (57,7 %), et sont les plus faibles dans les études comparant seulement un médicament actif avec un placebo (51,7 %)<sup>25</sup>. De même, les taux d'abandon pour des médicaments actifs sont plus élevés dans les essais d'antipsychotiques contrôlés par placebo que dans les essais qui ne comparent que des médicaments actifs<sup>26</sup>. En raison de ces résultats, les méthodes d'études de non-infériorité, contrôlées par médicament actif peuvent parfois ne pas être aussi valides que les méthodes contrôlées par placebo pour examiner l'efficacité et l'innocuité.

Les données probantes de l'efficacité informée par placebo ne se généralisent peut-être pas non plus aux sous-groupes de patients ayant un diagnostic particulier. Les essais de psychotropes contrôlés par placebo sont habituellement menés auprès d'une population restreinte avec de nombreux critères d'exclusion; mais les résultats sont souvent généralisés à d'autres populations dans la pratique clinique « réelle », comme des groupes d'âge différents ou des patients ayant des comorbidités. Des études subséquentes dans des sous-groupes de patients peuvent ne pas soutenir l'efficacité ou soulever des doutes sur l'innocuité. Par exemple, les études d'antidépresseurs contrôlés par placebo pour le TDM chez les enfants et les adolescents ont de plus petites tailles d'effet et un risque accru de suicide quand on les compare avec des études semblables chez les adultes<sup>27</sup>. Ainsi, il peut être scientifiquement et cliniquement important d'établir l'efficacité à l'aide d'un placebo dans des sous-groupes de patients d'après l'âge, la comorbidité, l'ethnicité, une non-réponse précédente au traitement, et d'autres caractéristiques.

## Discussion

Le dilemme éthique qui nous incombe est que l'inscription de patients dans un essai clinique peut entraver notre responsabilité fiduciaire en les exposant potentiellement à des traitements inefficaces, que ce soit par le médicament expérimental ou le placebo, retardant ainsi leur traitement actif. Par ailleurs, sans essais cliniques adéquatement contrôlés, nous risquons de mettre en marché des traitements inefficaces et peut-être inutilement dangereux, sabotant ainsi à plus grande

échelle notre responsabilité fiduciaire. Une méthode d'étude de non-infériorité comparant un médicament expérimental avec un médicament « établi » pourrait exposer beaucoup plus de participants à des traitements inefficaces ou peu sûrs qu'une étude contrôlée par placebo. Ce dilemme semble être au cœur du désaccord entre les organismes de réglementation et ceux de subvention de recherche/éthique.

Ces points de vue opposés nous dissuadent d'exprimer un énoncé clair sur l'usage d'un placebo qui s'applique à toutes les situations. Ainsi, chaque essai clinique et chaque population proposés doivent être évalués individuellement par des comités d'éthique de la recherche afin de minimiser les risques pour les participants, qu'un placebo soit utilisé ou pas. Par exemple, retarder un traitement établi n'est pas acceptable quand il y a un risque grave de détérioration clinique chez des personnes gravement affectées. Des exemples cliniques sont notamment la suicidalité, la psychose aiguë grave, l'anorexie mentale avec détérioration physique, et la manie psychotique grave.

Pour les affections ou les sous-groupes de patients où il n'y a pas de traitement psychotrope établi ou approuvé, l'usage du placebo est éthiquement et scientifiquement justifié et permis. Les exemples comprennent les épisodes de dépression majeure avec caractéristiques mixtes, le trouble dépressif persistant, la psychose réfractaire au traitement, les troubles paraphiliques, et la boulimie.

Pour les affections où il y a un traitement établi, les méthodes d'essai sans placebo, comme le contrôle par médicament actif, le traitement habituel ou les méthodes de non-infériorité doivent être envisagés. Un placebo peut être considéré seulement en présence d'une justification scientifique suffisante. Dans certains cas, l'usage d'un placebo peut être scientifiquement justifié, même lorsque l'équilibre clinique n'est pas présent, par la réponse élevée au placebo et les différences étroites entre médicament et placebo dans une population particulière (p. ex., TDM et troubles anxieux modérément graves) et par le risque faible de détérioration clinique.

Quand un placebo est utilisé dans un essai clinique, des mesures adéquates doivent être en place pour assurer le consentement éclairé, y compris la divulgation des traitements établis ou disponibles (dont les traitements non pharmacologiques, le cas échéant), et les risques et bénéfices potentiels des conditions expérimentales et de placebo. En outre, il ne faut pas qu'il y ait de risque de dommages sérieux ou irréversibles si l'on retarde le traitement. Il faudrait aussi des protocoles bien définis

pour composer avec des symptômes qui s'aggravent et des effets indésirables graves.

## Conclusions

Sur le plan éthique, nous avons la responsabilité fiduciaire de faire en sorte que nos patients soient traités par des médicaments efficaces et sûrs et qu'ils ne soient pas exposés à des risques inutiles quand ils participent à des études de recherche. Les taux de réponse élevée au placebo, la réponse diminuée des médicaments actifs comparés au placebo, et les limitations de la généralisation de l'efficacité font que la pratique clinique « réelle » rend l'évaluation des médicaments psychotropes particulièrement difficile. Dans ce contexte, les contrôles par placebo sont éthiquement justifiés, quand il n'y a pas de traitement établi ou quand il y a une justification scientifique suffisante pour un placebo et que son utilisation n'exposera pas les participants à la recherche à des risques de dommages excessifs. Par conséquent, chaque essai clinique doit être évalué individuellement pour obtenir l'approbation éthique et scientifique de l'usage du placebo.

## Bibliographie

1. Addington D, Williams R, Lapierre Y, et al. Placebos in clinical trials of psychotropic medication. *Can J Psychiatry*. 1997;42(3 Suppl):1-6.
2. Glass KC. Ethical obligations and the use of placebo controls. *Can J Psychiatry*. 2008;53(7):428-429.
3. Streiner DL. The lesser of 2 evils: The ethics of placebo-controlled trials. *Can J Psychiatry*. 2008;53(7):430-432.
4. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194.
5. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med*. 1987;317(3):141-145.
6. Instituts de recherche en santé du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Conseil de recherches en sciences humaines du Canada. Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains. Ottawa (ON) : Secrétariat interagences en éthique de la recherche; 1998 [avec les modifications de 2000, 2002 et 2005].
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Choice of control group and related issues in clinical trials (E10). 2000. À l'adresse : [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf)
8. Santé Canada. Ligne directrice – E10 : Choix d'un groupe témoin et questions connexes dans le cadre des essais cliniques. À l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/choix-groupe-temoin-questions-connexes-cadre-essais-cliniques-theme.html>. 2011.

9. Sibbald B. Canada to reconsider ethics of placebo-controlled trials. *CMAJ*. 2002;166(5):641.
10. Comité de travail national sur les placebos. Initiative nationale sur les placebos : Rapport préliminaire du Comité de travail national sur les placebos. À l'adresse : <http://publications.gc.ca/site/fra/9.635375/publication.html>
11. Sampson H, Pullman D, Weijer C. Research governance lessons from the national placebo initiative. *Health Law Rev*. 2009;17(2-3): 26-32.
12. Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Instituts de recherche en santé du Canada. Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains. Ottawa (ON) : Secrétariat sur la conduite responsable de la recherche; 2014.
13. Streiner DL. Alternatives to placebo-controlled trials. *Can J Neurol Sci*. 2007;34(Suppl 1): S37-41.
14. Hung HM, Wang SJ, O'Neill R. Challenges and regulatory experiences with non-inferiority trial design without placebo arm. *Biom J*. 2009;51(2):324-334.
15. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *J Hepatol*. 2007;46(5):947-954.
16. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: An overview. *World Psychiatry*. 2015;14(3):294-300.
17. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, et al. Placebo response in studies of major depression: Variable, substantial, and growing. *JAMA*. 2002;287(14):1840-1847.
18. Kinon BJ, Potts AJ, Watson SB. Placebo response in clinical trials with schizophrenia patients. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24(2): 107-113.
19. Khan A, Bhat A, Kolts R, et al. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(4):217-226.
20. Leucht S, Heres S, Davis JM. Increasing placebo response in antipsychotic drug trials: Let's stop the vicious circle. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1232-1234.
21. Kemp AS, Schooler NR, Kalali AH, et al. What is causing the reduced drug-placebo difference in recent schizophrenia clinical trials and what can be done about it? *Schizophr Bull*. 2010;36(3):504-509.
22. Gispén-de WC, Stoyanova V, Yu Y, et al. The placebo arm in clinical studies for treatment of psychiatric disorders: A regulatory dilemma. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(11):804-811.
23. Khin NA, Chen YF, Yang Y, et al. Exploratory analyses of efficacy data from schizophrenia trials in support of new drug applications submitted to the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(6):856-864.
24. Woods SW, Gueorguieva RV, Baker CB, et al. Control group bias in randomized atypical antipsychotic medication trials for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):961-970.
25. Sinyor M, Levitt AJ, Cheung AH, et al. Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(3):270-279.
26. Kemmler G, Hummer M, Widschwendter C, et al. Dropout rates in placebo-controlled and active-control clinical trials of antipsychotic drugs: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(12): 1305-1312.
27. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11: CD004851.