©1989, Masson, Paris

MEMOIRE

GRECHO[1], U292 INSERM[2], ARC[3], GREPA[4],
avec la collaboration de la Pharmacie centrale des hôpitaux de Paris[5], et du Laboratoire national de la santé[6]

Evaluation de deux produits homéopathiques sur la reprise du transit après chirurgie digestive

Un essai contrôlé multicentrique

Evaluation of the effects of two homoeopathic preparations on the resumption of intestinal peristalsis after digestive tract surgery

A multicentre controlled trial

The effects of two homoeopathic preparations, Opium and Raphanus, given in dilutions of 10^{30} (15 HC) and 10^{10} (5 HC) respectively, on the resumption of intestinal peristalsis after operations on the digestive tract were evaluated in a controlled, double-blind therapeutic trial involving patients from 12 hospitals. The patients were allocated at random into 4 groups of 150 each : 1 untreated group and 3 groups who received either Opium and Raphanus, or Opium and the placebo of Raphanus or the placebos of the two products. The results were assessed on the time elapsed between closure of the abdominal wall and the first faeces and (accessorily) the first bowel sounds and passing of flatus per rectum. Pre-operative and operative features were similar in all 4 groups. There was no significant difference in the effects of treatment between the groups, even when such predictive factors as type and duration of surgery and age were taken into account. It is concluded that the trial failed to demonstrate any effect of Opium or Raphanus on the resumption of intestinal peristalsis after digestive tract surgery. Nor did it confirm the activity of ultra-molecular dilutions claimed for this type of drugs.

Presse Méd., 1989, *18*, pp. 59-62.

L'évaluation de produits homéopathiques chez l'homme n'a fait l'objet, à ce jour, que de rares essais contrôlés, qui dans leur quasi-totalité appellent des réserves d'ordre méthodologique [2, 3, 5, 7, 11]. Le recours à l'homéopathie est cependant d'une extrême fréquence, surtout en France. Aussi la mise en route d'essais rigoureux a-t-elle fait l'objet d'une recommandation de l'Académie de médecine [9] et, à la demande du Ministère des affaires sociales, était constitué en 1985 le Groupe de recherches et d'essais cliniques en homéopathie (GRECHO).

Parmi plusieurs essais programmés par ce groupe, il a été décidé de commencer par le cas, exceptionnel en pratique homéopathique mais particulièrement simple, d'un traitement spécifique et standardisé. Il s'agit de l'effet éventuel de 2 produits homéopathiques, Opium et Raphanus, sur la reprise du transit intestinal après chirurgie digestive. Le protocole de cet essai a été exposé en [8]. Ses premiers résultats ont été annoncés dans une lettre au Lancet [10]. Le présent mémoire en donne une analyse détaillée.

MALADES ET METHODES

Le chapitre « Malades et méthodes » décrit en détail dans [8], peut être ainsi résumé.

L'essai a porté sur 600 malades, provenant de 12 hôpitaux, et répartis par tirage au sort stratifié par hôpital et équilibré en 4 groupes de 150 malades : 3 groupes recevant, en double insu, soit Opium et Raphanus, soit Opium et du placebo de Raphanus, soit les 2 placebos, le 4e groupe n'étant pas traité.

[1] GRECHO : Groupe de recherches et d'essais cliniques en homéopathie : Pr D. Schwartz (INSERM, U292, coordinateur); J. Benveniste (directeur de l'unité « Immunopharmacologie de l'allergie et de l'inflammation » de l'INSERM); Y. Coquin (Direction de la pharmacie et du médicament); J.B. Crapanne (Commission de recherche clinique du syndicat des médecins homéopathes); M.-J. Mayaux (ingénieur, INSERM, U292); B. Poitevin (conseiller scientifique du syndicat des médecins homéopathes).

[2] Unité 292 « Santé publique, épidémiologie, reproduction humaine » de l'INSERM : M.-L. Guihard-Moscato, H. Aimetti.

[3] ARC : Association de recherche en chirurgie : Responsables dans les services participants : les Prs et Drs F.E. Dazza (Hôpital Saint Joseph), P.L. Fagniez (Hôpital Henri Mondor, Créteil), J.M. Hay (Hôpital Louis-Mourier, Colombes), H. Larrieu, B. Millat (Hôpital Antoine Béclère, Clamart), B. Vacher, X. Pouliquen (Centre hospitalier d'Argenteuil), M. Rodary (Centre hospitalier d'Orsay), A. Fingerhut, Ph. Oberlin (Centre hospitalier Léon Touhladjian, Poissy), P. Valleur, F. Launay (Hôpital Lariboisière), G. Kohlmann (Centre hospitalier de Corbeil-Essonnes).

[4] GREPA : Groupe de recherche et d'étude de la paroi abdominale : les Prs J.P. Chevrel (Hôpital Avicenne, Bobigny), J.B. Flament (Centre hospitalier régional Robert Debré, Reims), R. Stoppa (Centre hospitalier régional, Amiens).

[5] Pharmacie centrale des hôpitaux de Paris : H. Cerceau (directeur), M. Mollet (directeur scientifique).

[6] Laboratoire national de la Santé : Pr R. Bon.

Opium et Raphanus étaient utilisés aux dilutions 15 CH et 5 CH (centésimales hahnemanniennes) respectivement, soit 10^{30} et 10^{10}. Tous les traitements étaient administrés par voie perlinguale, à raison de 3 granules 4 fois par jour.

Les malades étaient des sujets des 2 sexes, de plus de 18 ans, ayant subi une des interventions suivantes : gastrectomie, cholécystectomie, résection du grêle, résection colique ou rectale, à l'exclusion de l'amputation abdomino-périnéale.

Le critère de jugement principal était la durée en heures depuis la fermeture de la paroi jusqu'aux 1res selles; les critères secondaires étaient les durées jusqu'aux bruits hydroaériques et jusqu'à la reprise des gaz.

Le contrôle de qualité des données a été assuré par une technicienne d'études cliniques en contact permanent avec les services. L'essai a duré 18 mois.

L'analyse statistique a été menée selon la stratégie définie à l'avance dans le protocole [8] : elle a comporté une analyse principale (comparaisons 2 à 2 des 3 groupes traités) et une analyse secondaire (comparaison entre le groupe non traité et le groupe placebo), les comparaisons portant sur le critère principal. On a ensuite étudié le rôle pronostique de diverses variables sur ce critère principal dans l'ensemble des 4 groupes. Les tests utilisés ont été le χ^2 pour les comparaisons de pourcentages, t de Student et F de Fisher pour les comparaisons de moyennes, le coefficient r de Pearson pour les corrélations [13]; enfin, on a procédé, pour l'étude pronostique, à une régression multiple pas à pas [6].

RESULTATS

La comparaison des groupes pour les caractéristiques du bilan préopératoire et de l'intervention *(Tableau I)* montre que les 4 groupes sont strictement comparables pour la quasi-totalité d'entre elles. Seules 2 différences sont significatives : la fréquence habituelle d'utilisation des laxatifs est plus élevée dans le groupe « placebo » que dans le groupe « Opium » (23 p. 100 contre 14 p. 100, $P < 0,04$), et la fréquence des gastrectomies est plus élevée dans le groupe non traité que dans le groupe placebo (18 p. 100 contre 7 p. 100, $P < 0,02$). Mais, comme le montre l'étude du pronostic exposée ci-après, la fréquence d'utilisation des laxatifs est sans influence sur le transit; quant à la gastrectomie, son rôle sur le transit s'avère le même que celui de la résection colique, conduisant à considérer seulement 2 types d'intervention : cholécystectomie, d'une part, gastrectomie ou résection colique, d'autre part; la répartition entre ces 2 types d'intervention ne diffère pas entre les groupes. Les 4 groupes s'avèrent donc comparables sur le plan des variables pronostiques.

Il en est de même pour la fréquence des complications : les taux, de l'ordre de 6 p. 100 pour les complications abdominales et 8 p. 100 pour les extra-abdominales, ne diffèrent pas significativement entre les 4 groupes étudiés.

En ce qui concerne l'effet des traitements, la comparaison des 4 groupes *(Tableau II)* montre qu'il n'existe aucune différence significative entre eux, ni pour le critère principal (délai jusqu'aux 1res selles) ni pour les durées jusqu'aux bruits hydroaériques ou jusqu'à la reprise des gaz. Les différences entre les groupes sont même très loin de la signification (P toujours $> 0,30$) et très faibles.

L'étude des facteurs pronostiques, effectuée pour le délai écoulé jusqu'aux 1res selles sur les 4 groupes confondus *(Tableau III)*, montre que ce délai est lié à 4 facteurs : l'âge des malades et 3 caractéristiques de l'intervention; le délai augmente avec l'âge et il est nettement plus élevé pour la gastrectomie ou la résection colique que pour la cholécystectomie, plus élevé également en cas d'exploration complète de la cavité abdominale; enfin, il augmente avec la durée de l'intervention.

TABLEAU I. – *Comparaison des 4 groupes (bilan préopératoire et de l'intervention).*

Groupes / *Caractéristiques*	*Non traité*	*Placebos*	*Opium + placebo Raphanus*	*Opium + Raphanus*
Bilan initial				
Hommes (p. 100)	41	39	35	33
Fumeurs (p. 100)	28	21	27	23
Utilisateurs de laxatifs (p. 100)	15	23*	14*	15
Antécédents digestifs (p. 100)	22	30	24	23
Antécédents chirurgicaux (p. 100)	56	62	61	63
Sujets ayant pris traitements homéopathiques (p. 100)	17	19	22	21
Age en années (moyenne)	55,4	55,5	53,0	53,6
Poids en kg (moyenne)	66,4	64,9	66,5	65,3
Taille en cm (moyenne)	165,0	164,5	163,7	163,7
Intervention				
Type d'intervention (p. 100)				
– cholécystectomie	66	75	72	77
– gastrectomie	18 **	7 **	13	6
– résection colique	16	18	15	17
Anesthésie morphinomimétique (p. 100)	82	85	87	84
Exploration complète de la cavité abdominale (p. 100)	71	69	74	69
Durée en min (moyenne)	133,6	129,0	129,7	117,2

* $P < 0,04$; ** $P < 0,02$.

TABLEAU II. – *Résultats sur la reprise du transit postopératoire (moyenne ± écart type).*

Groupes / *Critères*	*Non traité*	*Placebos*	*Opium + placebo Raphanus*	*Opium + Raphanus*	*Sign.*
Critère principal					
Délai jusqu'aux 1res selles (en heures)	95,4 ± 33,0	94,4 ± 40,7	96,2 ± 39,8	98,8 ± 42,0	NS
Critères secondaires					
Délai jusqu'aux bruits hydroaériques (en heures)	39,2 ± 23,7	36,2 ± 24,2	35,4 ± 20,0	36,5 ± 19,7	NS
Délai jusqu'à la reprise des gaz (en heures)	56,6 ± 26,1	52,3 ± 26,8	54,2 ± 24,7	54,8 ± 26,1	NS

Sign. : signification; NS : non significatif.

Ces facteurs sont fortement liés entre eux : la durée de l'intervention est plus longue quand il y a exploration complète de la cavité abdominale, plus longue aussi en cas de gastrectomie ou de résection colique, et elle augmente avec l'âge. On a donc recherché le rôle propre de chaque facteur en procédant à une analyse multivariée. Dans cette analyse, nous avons fait entrer en outre les traitements, pour vérifier qu'ils restent sans influence sur le transit, toutes choses étant égales par ailleurs pour les facteurs pronostiques. La méthode utilisée (régression multiple pas à pas) a conduit à l'équation de régression suivante : délai en heures = 63,55 + 18,26 × type d'intervention (1 si gastrectomie ou résection colique, 0 si cholécystectomie) + 0,08 × durée de l'intervention (en min) + 0,28 × âge (en années). Dans cette équation n'interviennent pas les traitements, ce qui confirme qu'ils sont sans influence sur le transit, pour une valeur donnée des facteurs pronostiques.

DISCUSSION

Le présent essai apporte, en même temps qu'une contribution à l'évaluation de produits homéopathiques, des résultats dans le domaine plus ponctuel qu'est la connaissance des facteurs susceptibles d'influencer la reprise du transit après chirurgie digestive.

Ce 2e aspect n'est pas sans intérêt. Si les chirurgiens entrevoient les déterminants de la reprise du transit, tels que l'âge du malade et certaines caractéristiques de l'intervention, ils ignorent face à ces facteurs très liés entre eux le rôle propre de chacun. L'analyse multivariée sur les 600 malades de l'essai montre que, parmi 4 facteurs importants, l'un d'eux, l'exploration de la cavité abdominale, n'est qu'un reflet des autres et n'a pas de rôle propre. L'équation de régression chiffre le rôle de chacun des 3 facteurs restants pour une valeur donnée des 2 autres. Les 3 facteurs sont, par ordre d'importance décroissante, le type d'intervention, sa durée et l'âge du malade; le délai jusqu'aux 1res selles est plus long d'environ 18 heures pour une gastrectomie ou une résection colique que pour une cholécystectomie; il augmente de près de 5 heures par heure d'intervention et de 3 heures par 10 ans d'âge.

TABLEAU III. – *Facteurs pronostiques du délai jusqu'aux 1res selles.*

Facteurs pronostiques	*Délai en heures*	*Signification*
Type d'intervention :		
• cholécystectomie	88,8	$P < 10^{-10}$
• gastrectomie ou résection colique	116,3	
Exploration de la cavité abdominale :		
• non	83,0	$P < 10^{-10}$
• oui	101,5	
Age, en années :		
< 45	83,0	
45-54	96,3	$P < 10^{-8}$ (1)
55-64	99,4	
⩾ 65	106,8	
Durée de l'intervention, en min :		
⩽ 90	88,0	
91-120	91,4	
121-150	98,1	$P < 10^{-10}$ (1)
151-180	104,3	
> 180	115,8	

(1) Test global de comparaison de plusieurs moyennes (F de Fisher).

Mais la contribution principale de l'essai concerne, bien sûr, l'homéopathie. Ceci sur le plan, d'une part, de l'effet des 2 produits testés sur la reprise du transit, et, d'autre part, de l'homéopathie en général.

Sur la reprise du transit après chirurgie abdominale, 2 essais avaient déjà été effectués. L'un [4] portait sur Opium 15 CH : on observe un effet significatif sur la reprise du transit des gaz, mais pas sur celui des selles; par ailleurs, les traitements étaient identifiés par une lettre A ou B, et non par un numéro de code. L'autre essai [1] portait sur Opium, Raphanus et Arnica, il fait apparaître un effet des remèdes, mais les 2 groupes diffèrent fortement pour la répartition des types d'intervention, qui interviennent eux-mêmes fortement sur le transit, ce qui interdit toute conclusion valable.

Notre essai au contraire aboutit à une absence complète de différence pour les groupes « Opium 15 CH » et « Opium 15 CH + Raphanus 5 CH » comparés au groupe placebo. Les différences, très loin de la signification, sont minimes. Ceci pour tous les délais envisagés, qu'il s'agisse des selles, de la reprise des bruits hydroaériques ou des gaz.

L'essai conduisant à ces résultats porte sur des effectifs importants – plus que tout autre essai conduit à ce jour en homéopathie –; il comportait un tirage au sort et un double insu rigoureux (un numéro de code par malade); les groupes étaient strictement comparables pour tous les facteurs pronostiques envisagés (le tirage au sort a bien fait les choses...); en outre, pour plus de sûreté, nous avons fait intervenir les traitements dans l'analyse multivariée, et celle-ci confirme qu'aucun rôle des traitements n'apparaît, toutes choses étant égales par ailleurs. On ne peut pas évoquer un manque de compliance, car les granules étaient absorbés sous contrôle d'une infirmière. Enfin, on ne peut non plus prétendre que la stabilité des délais signifie simplement qu'ils ont été notés avec une grande imprécision, ou qu'ils sont d'une infime variabilité, puisque l'étude pronostique montre leur considérable variation en fonction de plusieurs facteurs. On doit donc tenir pour réel l'aspect négatif des conclusions, et la reprise du transit après intervention ne devrait plus être considérée comme une indication ni pour Opium ni pour Raphanus, aux conditions d'administration et dilutions étudiées.

En ce qui concerne l'homéopathie en général, les traitements en question constituent certes un cas particulier en pratique homéopathique, du fait qu'ils ne comportent aucun ajustement en fonction du malade ni au cours du suivi, et qu'ils visent un syndrome isolé. Cet aspect ne peut donc être testé dans le présent essai. Mais la « théorie homéopathique » comporte un autre aspect qui est l'efficacité de produits prescrits selon le

« principe de similitude » et administrés à des dilutions infinitésimales, pouvant aller jusqu'à l'absence de toute molécule de la substance mère. Cet aspect n'est pas indissociable du précédent, car les homéopathes admettent dans certains cas – exceptionnels certes – l'efficacité de produits ainsi choisis et administrés, dans des conditions indépendantes du « terrain » et de la réactivité individuelle du malade. C'est le cas pour Opium et Raphanus dans la reprise du transit après chirurgie digestive. Ces traitements sont conformes au « principe de similitude », l'*opium* entraînant à dose toxique une atonie intestinale et une constipation, et le *raphanus* une flatulence abdominale douloureuse due à la rétention des gaz. L'usage de ces produits est suffisamment admis pour qu'ils aient fait en France l'objet de 2 essais, et les homéopathes du GRECHO avaient estimé qu'ils constituaient un modèle valable pour tester l'effet de concentrations ultramoléculaires de produits conformes au « principe de similitude ».

La vérification de tels effets n'a fait jusqu'ici l'objet que d'un nombre minime d'essais cliniques contrôlés [2, 3, 5, 7, 11], et l'on s'accorde à considérer qu'un seul d'entre eux est relativement à l'abri de critiques méthodologiques : celui de Reilly et coll. [12] sur l'allergie pollinique. Mais les effets observés n'y sont que faiblement significatifs (P = 0,03 ou 0,05 selon le critère étudié). Or, il est clair que des effets inexplicables dans l'état de la science ne pourront être admis qu'à la suite de plusieurs essais incontestables avec haut degré de signification. Ce qu'apporte notre essai est, certes non une réfutation, mais en tout cas une non-confirmation de l'efficacité d'une dilution ultramoléculaire.

Un intérêt de notre essai a été le recours à 2 groupes témoins, l'un non traité, l'autre traité par placebo. Le délai écoulé jusqu'aux 1res selles est le même dans les 2 groupes. Cette égalité ne traduit pas une mauvaise qualité de la mesure, puisque ce délai est très sensible à des facteurs tels que la nature de l'intervention et l'âge du malade, c'est donc que la reprise du transit est insensible à l'effet placebo. Ainsi se trouve-t-il que les 2 produits étudiés sont sans effet sur un syndrome qui n'est pas sensible à l'effet placebo.

Ce travail a bénéficié d'une subvention du Ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale.

RÉSUMÉ

Evaluation de deux produits homéopathiques sur la reprise du transit après chirurgie digestive

Un essai contrôlé multicentrique

Un essai a été entrepris pour éprouver l'effet des 2 produits homéopathiques Opium et Raphanus, aux dilutions 10^{30} (15 CH) et 10^{10} (5 CH) respectivement, sur la reprise du transit après chirurgie digestive. Les malades provenant de 12 hôpitaux étaient répartis par tirage au sort équilibré et stratifié par hôpital en 4 groupes de 150 : 1 groupe non traité et 3 groupes recevant, en double insu, soit Opium et Raphanus, soit Opium et le placebo de Raphanus, soit les 2 placebos. Les critères de jugement étaient les durées écoulées depuis la fermeture de la paroi jusqu'aux 1res selles et (secondairement) jusqu'aux bruits hydroaériques et à la reprise des gaz. Les 4 groupes se sont avérés comparables pour les caractéristiques du bilan préopératoire et de l'intervention. Concernant les effets des traitements, il n'existe entre les 4 groupes aucune différence significative, même si l'on tient compte des facteurs pronostiques qui sont, par ordre d'importance, le type d'intervention, sa durée et l'âge. En conclusion, cet essai ne confirme pas le rôle d'Opium ni celui de Raphanus sur la reprise du transit après chirurgie digestive; il ne confirme pas davantage, sur le plan théorique, l'effet de dilutions ultramoléculaires évoqué pour ces produits.

Presse Méd., 1989, *18*, pp. 59-62.

Références

1. Aulagnier G. : Action d'un traitement homéopathique sur la reprise du transit postopératoire. *Homéopathie*, 1985, *6*, 42-45.
2. Aulas J.J., Bardelay G., Royer J.F., Gauthier J.Y. : L'homéopathie. *Roland Bettex, Editions Médicales*, Lausanne, Paris, 1985, 403.
3. Aulas J.J. : Homéopathie, l'actualisation 1987 du dossier. *Prescrire*, 1987, *7*, 66, 280-283.
4. Chevrel J.P., Saglier J., Destable M.D. : Reprise du transit en chirurgie digestive. Action homéopathique de l'opium. *Presse Méd.*, 1984, *13*, 883.
5. Crapanne J.B. : Conduite des essais cliniques multicentriques en homéopathie. *Homéopathie*, 1985, *1*, 19-24.
6. Dixon W.J., Brown M.B., Engelman N. et coll. : BMDP (Bio medical data pakedge) Statistical software. Stepwise regression P2R. *University of California Press*, 1983, Bekerley, 251-262.
7. Gounelle de Pontanel H., Boudene Cl. : Le nutritionniste et l'homéopathie. *Méd. Nut.*, 1988, *24*, 1, 44-46.
8. GRECHO, ARC, GREPA. Protocole d'un essai de traitement homéopathique en chirurgie digestive. *Presse Méd.*, 1987, *16*, 192-193.
9. Laroche C., Lechat D. : Sur la délivrance d'une attestation universitaire d'homéopathie. *Bull. Ac. Nat. Méd.*, 1984, *168*, 822.
10. Mayaux M.J., Guihard-Moscato M.L., Schwartz D. : Controlled clinical trial of homoeopathy in postoperative ileus. *Lancet*, 1988, *i*, 528-529.
11. Poitevin B. : Le devenir de l'homéopathie. *Editions Doin*, Paris, 1987, 257.
12. Reilly D.T., Taylor M., MacSharry C., Aitchison T. : Is homoeopathy a placebo response ? Controlled trial of homoeopathic potency, with pollen in hayfever as model. *Lancet*, 1986, *ii*, 881-885.
13. Schwartz D. : Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. *Flammarion*, Paris, 1963, 318.

Article reçu le : 22.07.88.
Avis du Comité de lecture le : 22.09.88.
Bon à tirer de l'auteur le : 5.12.88.