

PLACEBO

Cas clinique n°1 sur le placebo : énoncé et questions

Melle D, 25 ans, arrive aux urgences un samedi soir pour une lombalgie aiguë. C'est son 3^{ème} passage depuis 2 mois. Elle aurait chuté vers 1h du matin d'un petit tabouret destiné à atteindre une liasse de factures situées en haut de sa bibliothèque. Cette patiente est en invalidité pour ses lombalgies et a un syndrome dépressif depuis plusieurs années pour lequel elle refuse toute prise en charge. Elle reçoit un traitement de SKENAN^o 200 mg matin et soir depuis des mois. La reprise de l'interrogatoire retrouve que les motifs d'hospitalisations précédents avaient aussi trait à une lombalgie aiguë bien soulagée par la morphine mais qu'elle ne s'est jamais rendue aux consultations spécialisées proposées au décours, craignant « qu'on lui change son traitement et qu'on lui supprime le Skenan^o »)

Elle est célibataire sans enfant et vivrait seule mais l'interrogatoire reste imprécis.

Elle réclame de la morphine IV pour calmer sa douleur

A l'examen, l'EVA est à 8. La mobilisation du rachis provoque une exacerbation de ses lombalgies qui restent très localisées sans irradiation. Le reste de l'examen est sans particularité.

Le cliché radiologique dorso-lombaire paraît normal. Les examens biologiques ne montrent aucun syndrome inflammatoire. Le TDM lombaire datant d'il y a 15 jours montrait un canal lombaire étroit et le médecin urgentiste, au vue d'une chute de sa hauteur et de l'examen clinique n'a pas jugé pertinent de le renouveler.

Un traitement par morphine est mis en place avec une titration adéquate qui permet une sédation partielle et surtout très transitoire de la douleur. Après 2 heures de repos, la patiente en réclame à nouveau et refuse les prises per os, considérant que l'IV est plus efficace. Renouvelées 3 fois à 2 heures d'intervalle, le contrôle de la douleur n'est que très partielle avec une EVA à 5. Le médecin urgentiste tente alors l'utilisation d'un placebo, car il considère que sur ce terrain, l'analgésie est l'un des domaines susceptible de bien répondre à un placebo. Il met de plus en doute l'évaluation de la douleur chez la patiente. Il administre ainsi 5 cc de sérum physiologique en précisant à la patiente qu'il s'agit de morphine très fortement dosée très efficace qui peut d'ailleurs provoquer une somnolence. La patiente immédiatement après l'injection se dit extrêmement soulagée et paraît somnolente ; l'EVA est à 3. Ainsi, 3 injections à 3h d'intervalle sont administrées à la patiente à sa demande provoquant finalement une disparition des symptômes. Elle a quitté les Urgences en marchant. La lettre de sortie de l'hôpital reste elliptique sur le traitement administré mais recommande fortement une consultation spécialisée rapide dans le Centre anti-douleur.

- 1- comment expliquer l'efficacité apparente du placebo ?**
- 2- décrire l'effet nocebo et dites ce que vous en savez**
- 3- l'attitude du médecin est-elle éthique ?**
- 4- comment rédiger la lettre de sortie de l'hôpital et envisager le suivi ?**

Cas clinique sur le placebo : réponses

Melle D, 25 ans, arrive aux urgences un samedi soir pour une lombalgie aiguë....

1-comment expliquer l'efficacité apparente du placebo ?

- il dépend :
 - du patient,
 - du comportement des médecins,
 - de la maladie en cause
 - du type de produit prescrit.
- Il y a plusieurs types d'effet placebo et 2 sont proposés : l'attente d'un résultat et le conditionnement. Plus l'attente d'un résultat est importante, plus le conditionnement et l'effet placebo sera marqué. L'intrication de ces deux phénomènes reste complexe et à étudier. Le conditionnement agit via une sécrétion hormonale observée dans l'utilisation du placebo. Ainsi, cette patiente pourrait avoir une réponse analgésique similaire sous placebo à celle induite par un principe actif. Une activation des opioïdes endogènes sous placebo a ainsi été décrite dans la douleur et il a été montré que la naloxone pouvait avoir un effet antagoniste sur l'effet placebo

2- décrire l'effet nocebo et dites ce que vous en savez

La patiente est somnolente : il s'agit peut être d'un effet nocebo qui comprend les effets indésirables liés à l'effet placebo. Il s'agit en général de troubles fonctionnels qui se différencient des complications graves liées aux principes actifs. Dans la situation de cette patiente, il s'agit d'un symptôme indésirable induit par la prise d'une substance inerte chimiquement « inactive » mais que la patiente croit être un médicament actif. Il peut survenir chez un quart des patients sous placebo. Ses mécanismes sont plus mal documentés que ceux de l'effet placebo car, pour des raisons éthiques, il est difficile d'inclure des patients dans un essai ayant pour but de l'étudier (avec un critère de jugement principal comme effet indésirable !)

Il semblerait que la cholecystokinine joue un rôle clé dans la douleur et sa récurrence (par exemple au décours de l'administration d'un placebo analgésique avec épuisement de l'effet) et que cette douleur soit provoquée par des mécanismes anticipatoires de l'anxiété. Différents neurotransmetteurs comme la dopamine seraient également impliqués dans l'effet nocebo (se référer à l'article du Lancet 2010 référencé dans le polycopié ainsi qu'au livre de l'APNET sur le programme du module 11 éditions Medline aussi référencé)

3-l'attitude du médecin est-elle éthique ?

- Les avis sont partagés sur la question :
- dans les douleurs aiguës, difficile de justifier l'utilisation d'un placebo
- mais le médecin avait essayé un traitement efficace sans succès en première intention, utilise le placebo en deuxième intention, il a la conviction de son efficacité et il pense que la patiente cherchait un motif pour recevoir de la morphine ; il pense que l'effet placebo permettrait de juguler l'anxiété de la patiente et qu'en répondant à sa demande, il traiterait la douleur donc à ce titre, c'est acceptable
- il aurait cependant du en parler à la patiente et lui exposer la possibilité d'une certaine efficacité du placebo dans l'analgésie
- la promotion de l'utilisation d'un placebo passe par l'information des médecins sur les mécanismes, les pathologies concernés ; la pratique d'essais cliniques dans des pathologies spécifiques reste à faire ;
- la révélation de l'utilisation d'un placebo peut provoquer une déception porteuse d'effets secondaires pénalisants et la recherche devrait se développer dans ce domaine (voir l'article du Lancet)

4-comment rédiger la lettre de sortie de l'hôpital et envisager le suivi ?

- bien difficile de répondre à cette question :
- il y a en théorie obligation de mentionner l'utilisation d'un placebo et du fait que la patiente était au courant, faute de quoi il y a une violation de l'information éclairée. Cependant, c'est en contradiction avec l'utilisation d'un placebo...chez un patient non informé et le risque de provoquer une déception et une aggravation de la symptomatologie, parfois sur un mode dépressif.
- prendre le rendez vous auprès du centre anti douleur plutôt que lui dire de le faire (mais le WE, c'est difficile) : Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du

patient. Elle témoigne le plus souvent d'un authentique besoin en analgésique, à ne pas confondre avec un comportement addictif. Toutefois, la morphine est un stupéfiant pouvant donner lieu à une utilisation détournée (mésusage) : dépendance physique et psychique peuvent alors s'observer, ainsi qu'une tolérance (accoutumance) se développant à la suite d'administrations répétées.

- tenter de joindre son médecin traitant

Cas clinique n°2 sur le placebo : énoncés et questions

Un produit A fait l'objet d'un plan de développement en vue de sa commercialisation dans le diabète. L'essai thérapeutique a pour but de démontrer son efficacité sur le contrôle glycémique ; il s'agit d'un essai international randomisé en double insu versus placebo sur 12 semaines mené chez 200 patients diabétiques de type 2 traités par régime seul et indemnes de complications (âge moyen : 50 ans, durée d'évolution du diabète : 5 ans ; index pondéral moyen : 25 kg/m²) et dont l'HbA1c d'inclusion est comprise entre 7.5 et 8.5%. Les patients reçoivent soit le produit A 1 gélule par jour, soit le placebo. Le critère de jugement principal est l'HbA1c. La baisse de l'HbA1c est significativement plus importante sous produit A que sous placebo ($p < 0.01$). Le nombre d'événements indésirables est comparable entre les 2 groupes (2%) et aucun événement sérieux n'est à déplorer ;

La conclusion de cet essai est que le produit A améliore le contrôle glycémique dans le diabète de type 2

- 1- quel est l'intérêt d'un essai clinique vs placebo ?**
- 2- de quel placebo s'agit-il ?**
- 3- cet essai est-il un essai de non infériorité ?**
- 4- cet essai est-il éthiquement faisable ?**
- 5- la conclusion vous satisfait-elle ? que conclure en pratique clinique ?**

Cas clinique n°2 sur le placebo : réponses

Un produit A fait l'objet d'un plan de développement

1- quel est l'intérêt d'un essai clinique vs placebo ?

- déterminer l'effet plancher de l'efficacité
- évaluer les effets indésirables du produit A
- contrôle de l'effet placebo comparable entre les 2 groupes
- contourner le fait que l'amélioration observée sous traitement :
 - est liée à une régression vers la moyenne
 - est liée à une amélioration spontanément favorable de la maladie
 - est liée à un effet de prise en charge médicale
 - est liée à la confiance du médecin, du patient, de son entourage dans le traitement
- exigé par les agences de régulation à la phase précoce de développement du médicament

2- de quel placebo s'agit-il ?

- un placebo dit « pur », substance inerte qui est le sosie ou la copie conforme du produit A : même aspect, même goût..

3- cet essai est-il un essai de non infériorité ?

- non, c'est par définition un essai de supériorité car le produit A doit forcément avoir une efficacité supérieure à celle du placebo considéré comme inerte

4- cet essai est-il éthiquement faisable ?

- oui dans la mesure où :
 - l'essai est de durée brève (la durée étant fixée par les autorités réglementaires)
 - les patients sont sélectionnés pour cela : pas trop vieux, surtout pas trop déséquilibrés (donc pas de risque de déséquilibre glycémique majeur sous placebo), pas trop gros et pas compliqués
 - les patients reçoivent une lettre d'information, signent un consentement éclairé, sont informés et libres à tout moment de sortir de l'essai
- il n'y a donc pas de « perte de chance » sous placebo
- on pourrait discuter le fait que la metformine étant un traitement de référence à prescrire en 1^{ère} intention dans ces situations précises, il n'est pas éthique de monter cet essai qui prive les patients de son bénéfice mais dans la mesure où l'essai est bref, où la pathologie est chronique, il paraît possible de l'envisager

5- la conclusion vous satisfait-elle ? que conclure en pratique clinique ?

- non, la conclusion n'est pas satisfaisante car tous les diabétiques de type 2 ne sont pas concernés par les conclusions de l'étude : seuls des patients diabétiques de type 2 à la phase de début de leur diabète sont étudiés ici (patients plutôt jeunes, surtout pas très déséquilibrés, moins gros que la moyenne des diabétiques de type 2 français et sans complication, population plutôt rare)
- il faudrait conclure que les patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués traités par régime seul et avec un déséquilibre glycémique modéré pourraient bénéficier d'une prescription du produit A mais à condition de le comparer à un traitement de référence qui est la metformine dans ces situations ou mieux de le prescrire en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine qui est le traitement de 1^{ère} intention chez le diabétique de type 2 en surpoids car la metformine a démontré une efficacité sur la morbi-mortalité ce que le produit A ne pourra démontrer sur cet essai bref (cela sera exigé plus tard dans le planning de développement par les autorités de Santé)