

Placebo effet placebo

Dr Béatrice DULY-BOUHANICK

2011-2012

Les objectifs pédagogiques sont (diapo 1) :

- d'expliquer l'importance de l'effet placebo en pratique médicale
- d'argumenter l'utilisation des médicaments placebo en recherche clinique et en pratique médicale

Placebo vient du latin *placere*, plaire. Son acceptation médicale actuelle est attestée par la deuxième édition du « Motherby's New Medical Dictionary » : en 1785 « une épithète donnée à tout remède prescrit plus pour le plaisir au patient que pour lui être utile » Pourtant, l'enseignement sur le placebo n'est pas une mince affaire. Pour nous y aider, voici quelques données historiques. Dans le « dictionnaire de la pensée médicale », Mr Pignarre, éditeur et chargé de cours sur les psychotropes à l'Université Paris VIII nous apprend que « les études contre placebo ont été imaginées pendant l'entre-deux guerres par des cliniciens américains que les historiens appellent les « réformateurs thérapeutiques ». Ils cherchaient le moyen de contrôler les prétentions d'une industrie pharmaceutique de plus en plus puissante et s'opposaient à la vieille idée fermement encrée chez chaque médecin qu'il est le meilleur juge pour décider de ce qui est utile à chaque patient pris individuellement. (..) Ainsi, les « réformateurs thérapeutiques » auraient fait alliance avec les statisticiens. Ces derniers ont importé des méthodes validées.. dans l'agriculture pour tester des variétés de semences différentes sur des parcelles de terre différentes au mieux aléatoirement attribuées.

Définitions (diapo 2) :

placebo : substance neutre que l'on substitue à un médicament pour contrôler ou susciter les effets psychologiques accompagnant la médication.

Pendant de nombreuses années, un placebo a ainsi été défini par son contenu inerte et par son utilisation en tant que témoin dans les études cliniques et en pratique courante. Mais il y a maintenant des preuves d'effets véritables qui lui sont attribuables à la fois en clinique pure mais

également dans des études de laboratoire. Avec l'avènement des études randomisées après la deuxième guerre mondiale, le placebo a acquis ses lettres de noblesse. Et son usage peut ainsi améliorer le sort des patients. Une revue de la littérature très détaillée publiée dans le Lancet en 2010 recense les études et apporte un éclairage différent sur le placebo en précisant les mécanismes.

Ain si, la définition même d'un placebo est confuse : c'est une substance inerte alors que l'effet placebo est la réponse qui succède à l'administration d'un placebo. Mais comment concilier ces deux notions si l'on admet qu'un placebo est inerte, donc..inactif ? Pour tenter d'y voir clair, les auteurs de la revue proposent de reconsidérer le placebo (qui reste une substance inerte de son effet sur le patient

À quoi sert un placebo ? (diapo 4)

1) c'est un outil de connaissance et de progrès thérapeutique dans le cadre des essais cliniques

2) c'est un « petit médicament » en pratique médicale.

Il y a ainsi 2 types de placebo (diapo 5):

-le « **placebo pur** » (substance inerte), qui est celui de l'évaluation des nouveaux médicaments et dont l'usage en pratique est exceptionnel et peu recommandable.

-le « **placebo impur** », qui contient un ou plusieurs principes actifs dont l'efficacité est variable, douteuse, pourtant encore parfois utilisé en médecine.

Dans les deux cas, il s'agit toujours de prendre en compte *l'effet placebo*.

L'effet placebo (diapo 6)

Il est remarquable de constater que l'activité pharmacologique d'un médicament ne résulte pas que de son activité propre :

elle est la résultante de son activité propre (VERUM) et de l'effet placebo.

Quels sont les caractéristiques de l'effet placebo (diapos 6 à 8) ?

Malgré toutes les précautions méthodologiques prises, quelle ne fut pas la surprise des premiers investigateurs de découvrir l'existence d'un effet placebo. Cet effet venait systématiquement s'ajouter à l'effet propre de la molécule. Cet effet pouvait même être très puissant...ou complètement absent pour des raisons encore inconnues et a été baptisé à un certain moment « effet médecin » ou « effet blouse blanche »

Ainsi, les caractéristiques de l'effet placebo sont presque identiques à celle de l'effet pharmacologique du médicament : ainsi un effet placebo a :

- la même cinétique (durée d'action, délai d'action
- parfois la même relation dose-effet.

Ainsi les effets placebo ne sont pas comparables entre eux puisqu'ils acquièrent les propriétés du verum: par exemple, certains peuvent avoir un effet retard si le verum a un effet retard.

L'effet placebo n'est pas constant puisqu'il varie d'un malade à l'autre et d'une maladie à l'autre: ainsi il y a des patients "**placebo-répondeur**" et d'autres qui sont "**placebo-résistant**". Au cours de la vie, un patient placebo-répondeur peut devenir placebo-résistant

Plusieurs essais démontrent que plusieurs mécanismes sont impliqués dans l'effet placebo et largement détaillés dans la revue du Lancet 2010 :

-des mécanismes dits psychologiques qui impliquent les attentes du patient, son degré de connaissance, sa mémoire des faits et son degré de motivation, son anxiété, ses croyances. Deux mécanismes principaux se dégagent : le premier concerne les attentes qu'un patient a des réponses apportées par le placebo qui peuvent être modulées par la façon dont le médicament est présenté, actif ou inactif sur une douleur induite chez un sujet sain se prêtant à une expérimentation ; le second mécanisme qui contribue à l'effet placebo s'appelle le « conditionnement » : l'association répétée d'un stimulus neutre à un médicament actif peut rendre le stimulus inactif... actif

-des mécanismes neurobiologiques : l'effet placebo survient dans des systèmes physiologiques différents par le biais de mécanismes liés aux opioïdes ou aux non opioïdes. Ainsi, l'administration de naloxone peut inhiber complètement un effet placebo et provoquer un syndrome de sevrage ! De la même façon, l'effet analgésique d'un placebo peut disparaître avec l'administration de cholecystokinine ou au contraire potentialisé chez ceux recevant un antagoniste de la cholecystokinine. Une étude a montré en PET scan cérébral que les modifications induites par un analgésique ou par un placebo sont similaires. Un grand nombre des effets placebo dans la douleur sont médiés par le système non opioïde avec libération de neurotransmetteurs. D'autres situations cliniques ont été étudiées mais les mécanismes impliqués dans l'effet placebo sont moins clairs : dans la maladie de Parkinson,, l'administration d'un placebo est associée à une augmentation de dopamine dans le striatum et à une modification de l'activité de certains neurones. L'activité métabolique dans la dépression peut varier avec l'administration d'un placebo

L'effet placebo dépend (diapos 9 à 13):

- du patient,
- du comportement des médecins,
- de la maladie en cause
- du type de produits prescrit.

Son importance dans des études contrôlées varierait aux alentours de 30% avec toutefois de fortes variations fonction de la pathologie : très important dans les maladies à forte composante psychosomatique, quasiment nul....dans une septicémie.

Ainsi, à titre d'exemple,

- les injections sont plus efficaces que les comprimés...
- les troubles fonctionnels, de l'humeur sont parfois plus sensibles au placebo
- le côté crédule d'un patient, le fait de désirer plaire, un côté anxieux sont autant de facteurs en faveur de l'efficacité d'un placebo
- les injections sont plus efficaces que les comprimés dans la douleur

Il est intéressant de noter qu'une métaanalyse a montré que ceux qui adhèrent au placebo ont une espérance de vie deux fois meilleure que les non observants

A titre d'exemple, une métaanalyse (encore une..) à propos de l'effet placebo dans la migraine montre que l'effet placebo permet un soulagement significatif de la douleur 2h après la prise du médicament quel qu'il soit, dans 21% des cas. Cependant, plusieurs facteurs appelés facteurs confondants cachent une grande disparité des résultats : la disparition de la douleur est ainsi tributaire des voies d'administration (plus efficace IV), mais aussi plus nette dans les études menées en Europe qu'aux USA ! Le nombre d'effets indésirables est de 30% sous placebo, plus élevé aux USA qu'en Europe ! Il faut toutefois tenir compte de l'effet placebo dans l'interprétation des résultats même si l'une des leçons est de ne pas extrapoler un résultat à une population indifférenciée

L'effet médecin joue un rôle prépondérant dans la réussite du traitement : ainsi son degré de conviction et les attentes du patient se conjuguent pour générer une réponse plus forte. L'empathie du médecin et ses propres croyances dans l'efficacité du traitement sont déterminants. Du côté des patients, plus le désir d'être soulagé est grand, plus l'effet placebo est grand

Comment mieux connaître l'effet placebo ? D'après P Pignarre, « l'effet placebo est l'angle mort de la médecine moderne » ou en d'autres termes, toutes les études où il est observé ne sont pas faites pour comprendre l'effet placebo, mais pour le constituer en limite absolue du savoir médical, réflexion de JY Nau dans la revue *Medecine et hygiène*, et...à méditer.

Et l'effet nocebo ?

Cet effet nocebo est défini par tout symptôme, toute modification physiologique indésirable induit par la prise d'une substance inerte chimiquement inactive mais que le patient croit être un médicament actif

Il regroupe les effets indésirables liés à l'utilisation du placebo. Il s'agit de troubles fonctionnels : (céphalées, somnolence, nausées, diarrhée, prurit, insomnie...) et donc très rarement de complications graves. Cet effet nocebo explique que certains patients dans les essais thérapeutiques ont parfois des vertiges alors que pour le médecin qui administre le placebo celui-ci ne devrait avoir aucun effet indésirable car cet effet est méconnu du prescripteur

L'effet nocebo empêche le médecin impliqué dans un essai thérapeutique en double aveugle de savoir si le patient est sous traitement actif ou sous placebo

Il est en pratique mal connu et beaucoup plus difficile à étudier car mettre en critère de jugement principal un effet négatif n'est pas éthiquement acceptable. Néanmoins, il a été montré que la cholecystokinine joue un rôle clef dans l'effet nocebo hyperalgique ce qui suggère l'implication de différents neurotransmetteurs.

L'utilisation du placebo dans les essais cliniques (diapo 14 et 15)

Afin d'écartier les hypothèses d'une évolution spontanément favorable d'une maladie, d'un effet éventuel de la prise en charge médicale, d'un effet lié au médecin, au patient ou de l'influence de l'entourage, ou d'un phénomène de régression à la moyenne, toute étude d'un médicament repose au préalable sur la comparaison de deux groupes : un premier groupe de patients traités par le médicament, qui est comparé à un deuxième groupe de patients qui ne le prend pas.. Ainsi, ce groupe témoin se voit administrer en simple ou en double aveugle un placebo qui doit être en tout point comparable au produit à tester (même présentation, même aspect, même mode d'administration, c'est donc un sosie ou **une copie conforme**.

Le patient doit impérativement être informé dans la lettre d'information qu'il a 50 % de chances de tomber dans le groupe placebo.

Par ailleurs, il n'est pas éthiquement possible de comparer l'efficacité d'un médicament à un placebo s'il existe déjà un traitement de référence. L'usage du placebo fait d'ailleurs l'objet d'une controverse dans la mesure où il existe déjà des traitements reconnus efficaces contre la plupart des maladies et symptômes

L'actualisation de la déclaration d'Helsinki (Édimbourg, 2000) détermine que toute nouvelle méthode doit être évaluée par comparaison à une meilleure méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention en usage. Ainsi, le recours au placebo n'est pas exclu dans la mesure où il n'existe pas de méthode diagnostique thérapeutique ou de prévention éprouvée. Le caractère

bénin de la maladie à traiter est également un élément à prendre en compte : en effet, participer à un essai qui n'expose pas à des risques supplémentaires de dommages est possible.

Ainsi, si la révision de la déclaration d'Helsinki confirme la réticence des rédacteurs à l'emploi du placebo, il n'y a pas d'interdit

Ainsi, les essais contre placebo sont utilisables dans l'évaluation des médicaments, à condition qu'un placebo soit faisable, mais aussi...pour évaluer l'homéopathie (pourquoi pas ?). Un éditorial et son article référencés ci dessous sont à ces titres très instructifs...

Quels sont les avantages méthodologiques dans l'utilisation du placebo ?

1) la différence d'efficacité attendue entre le produit testé et le placebo est a priori plus grande que celle escomptée entre deux produits présumés actifs : il est ainsi possible de recruter moins de patients

2) le taux de survenue d'un événement donné dans une population n'est connu qu'en observant un groupe placebo

3) la mise en place des procédures en aveugle est facilitée par l'utilisation d'un placebo

4) l'interprétation d'un essai contre placebo est plus objective que celles d'un essai contre référence: il n'y a pas d' a priori en faveur de l'un ou l'autre des produits

5) les biais sont minimisés

Le placebo en pratique médicale (diapo 16)

Il n'est pas juridiquement défendable d'utiliser un placebo en pratique médicale en vertu de la vérité due au malade. Par ailleurs, il y a risque de briser la relation de confiance entre le malade et son médecin qui est essentielle.

Pour certains il est parfois possible d'utiliser un placebo en milieu hospitalier lorsqu'il s'agit par exemple d'aider au sevrage de médicaments devenus inutiles et consommés en quantité excessive.

En pratique quotidienne, il n'est pas rare d'utiliser des médicaments dans des pathologies bénignes dont l'efficacité est douteuse: leur utilisation permet d'éviter la prescription d'autres médicaments qui pourraient faire courir un risque médicamenteux au patient : il s'agit d'un **placebo impur** ou encore de ce qu'on peut appeler un petit moyen thérapeutique utile et non dangereux pour lutter contre des petits maux et traiter ceux qui se croient malades, mais il convient de préciser que l'utilisation d'un placebo sous cet angle doit être motivée

Enfin, une revue de la littérature confirme que le placebo peut avoir un effet modéré sur des symptômes subjectifs sans qu'il soit possible d'exclure un biais.

Il est donc éthiquement acceptable de promouvoir l'utilisation du placebo en pratique clinique à condition premièrement que l'effet placebo soit documenté dans les situations concernées. Deuxièmement, il faut savoir s'il est éthique de recommander un traitement dans le seul but de provoquer un effet placebo : il peut y avoir une violation de l'information du patient même si l'intention du médecin est louable.

Références :

1) Dictionnaire de la pensée médicale. Ouvrage collectif sous la direction de Dominique Lecourt Paris - Presses universitaires de France 2004

2) Effets placebo et médicaments placebo G Bouvenot P Villani dans l'essentiel en thérapeutique générale de l'évaluation à la prescription. Med Line edts 2003-07-10

3) Bouvenot G. Peut-on encore faire des essais cliniques contre placebo : état de la controverse ethnique et methodologique. Presse Med 2003,32 : 966-71

- 4) Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Placebo treatment versus no treatment (Cochrane review) in: Cochrane library, issue 1,2003: update software
- 5) Shang A et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects ? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. 2005, 366: 726-32
- 6) Simpson SH *et al* A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ. 2006 Jul 1;333(7557):15.
- 7) Macedo A *et al*. A Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. Eur J Pain. 2008 Jan;12(1):68-75. Epub 2007 Apr 23.
- 8) Finniss D et al Biological clinical and ethical advances of placebo effects. Lancet 2010, 375:686-95