

EFFET PLACEBO DANS LES TROUBLES FONCTIONNELS

RADERMECKER RP (1)

RÉSUMÉ : Les troubles fonctionnels sont des entités cliniques correspondant à des plaintes mimant des maladies sans substrat organique clairement identifié, malgré une anamnèse et un examen clinique rigoureux. Parfois, certains examens complémentaires sont nécessaires pour infirmer une lésion organique pouvant expliquer la symptomatologie. La notion de diagnostic d'exclusion est donc bien présente. Le praticien se doit de réévaluer sans cesse le diagnostic de trouble fonctionnel afin de ne pas « passer à côté » d'un diagnostic avec une cause organique. Le traitement de ces troubles fonctionnels repose parfois sur une prise en charge psychologique lorsqu'une dimension psychogène semble incriminée. Ce n'est pas toujours le cas. Il faut alors pouvoir être capable d'envisager une approche via des placebo en espérant que l'effet placebo puisse améliorer la condition du (de la) patient(e). Cet article décrit l'effet placebo dans les troubles fonctionnels, sans omettre d'aborder des notions éthiques et philosophiques.

MOTS-CLÉS : Placebo - Trouble fonctionnel - Traitement - Essais cliniques

THE PLACEBO EFFECT IN FUNCTIONAL DISORDERS

SUMMARY : Functional disorders are clinical entities corresponding to complaints mimicking diseases without a clearly identified organic substrate despite a rigorous history and clinical examination. Sometimes, complementary examinations are necessary to rule out an organic lesion that could explain the symptomatology. The notion of a diagnosis of exclusion is therefore very present. The physician must constantly re-evaluate the diagnosis of functional disorder in order not to « miss » a diagnosis with an organic cause. The treatment of these functional disorders is sometimes based on psychological treatment when a psychogenic dimension seems to be involved. This is not always the case. In such cases it is necessary to be able to consider a placebo approach with the hope that the placebo effect may improve the patient's condition. This article discusses the placebo effect in functional disorders without omitting to address ethical and philosophical considerations.

KEYWORDS : Placebo - Functional trouble - Treatment - Clinical trials

INTRODUCTION

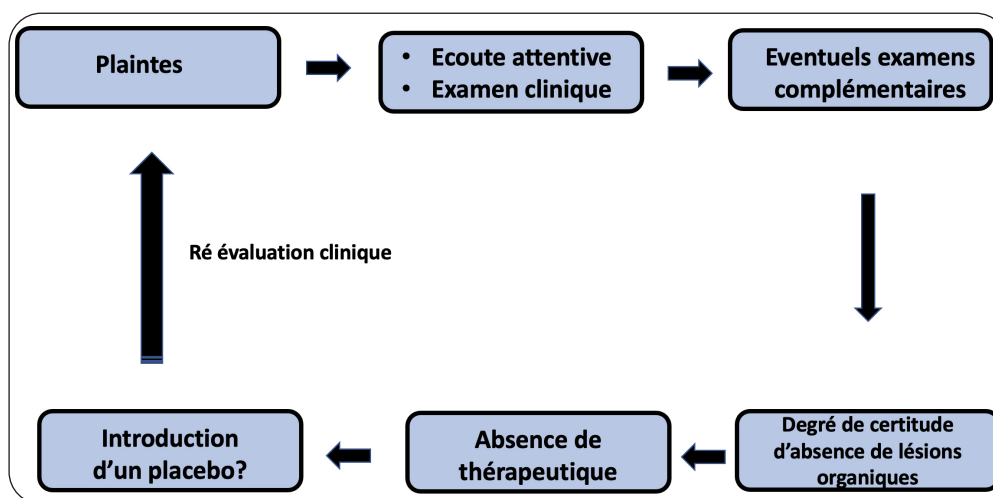
Les troubles fonctionnels sont des symptômes physiques et/ou émotionnels dont la cause n'est pas liée à une lésion de l'organe. La connaissance médicale actuelle doit rester humble car il est probable, dans l'avenir, que ce type de plainte soit lié à des troubles non identifiés à l'heure d'aujourd'hui. Il est néanmoins admis par la communauté médicale que les troubles fonctionnels doivent être considérés comme une véritable maladie face à laquelle nous sommes relativement démunis en termes d'approches pharmacologiques. On doit donc écarter nos vieux préjugés, qui étaient de penser que les symptômes décrits par la personne sont soit consciemment provoqués, soit purement et simplement imaginés. Il existe plus que probablement une explication plus complexe (neurobiologique, génétique,...) qui réside dans l'existence d'une anomalie dans la façon dont le cerveau, par exemple, envoie les messages au corps et ce, à l'insu de la seule volonté de la personne. Néanmoins, le soignant est relativement désemparé face à la prise en charge de ce

type de troubles fonctionnels. Une écoute attentive est évidemment nécessaire, mais ne sera, la plupart du temps, pas suffisante pour soulager la souffrance de la personne. Si une origine psychogène est suspectée, une approche psychologique sera nécessaire à la condition que la personne l'accepte et en comprenne la nécessité.

Face à une plainte, tout patient attend une réponse et, s'il n'existe pas de cause organique potentiellement curable, l'approche par placebo pourrait sembler séduisante. À l'instar de ce que l'on appelle un diagnostic d'exclusion pour les troubles fonctionnels, l'instauration d'un placebo pourrait également être vu comme le « traitement » d'exclusion. En d'autres termes, il faut non seulement être certain du diagnostic sans cause organique, mais également être certain que l'administration d'un placebo ne sera pas susceptible d'aggraver les plaintes, voire de la maladie sous-jacente non diagnostiquée (Figure 1). Dans ce cas, l'approche serait celle de « prescrire » un placebo en postulant que la personne souffrante pourrait en tirer un bénéfice. Cette manière de procéder fait appel à ce que l'on nomme l'effet placebo, mais est confrontée à des considérations éthiques et philosophiques à ne pas éluder. Outre celles-ci, nous aborderons brièvement dans cet article ce qu'est l'effet placebo en général, ainsi que quelques données de l'utilisation du placebo chez les patients atteints de troubles fonctionnels.

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Pharmacologie clinique ULiège, Belgique.

Figure 1. Schéma du recours au placebo dans les troubles fonctionnels



L'EFFET PLACEBO

Traditionnellement, les placebos sont définis comme des substances physiologiquement inertes. Un traitement placebo est une intervention qui n'a pas d'efficacité pharmacologique ou physiologique spécifique pour l'état d'un patient (1).

Les effets placebo font référence aux bénéfices subjectifs et objectifs observés lors de l'administration d'un placebo et qui ne peuvent être attribués à un effet direct du traitement. Ces effets sont omniprésents dans les maladies, les populations de patients et les protocoles expérimentaux, ce qui en fait un élément-clé dans la conception des essais cliniques. Bien que le pouvoir des effets placebo soit reconnu depuis des siècles, ce n'est qu'au cours des dernières décennies que des études ont été menées pour comprendre les mécanismes sous-jacents à la réponse placebo (2). Les placebos ont souvent été classés comme «purs» ou «impurs». Dans le domaine du médicament, un «placebo pur» est un traitement sans aucune substance active ; un «placebo impur» est un produit actif sur le plan pharmacologique mais dépourvu d'effet sur la pathologie traitée, ou bien dont l'efficacité a été insuffisamment démontrée.

L'effet placebo correspond donc au résultat psycho-physiologique positif observé après l'administration d'une substance ou la réalisation d'un acte thérapeutique, indépendamment de l'efficacité intrinsèque attendue du traitement. Le placebo est ainsi considéré comme un agent dépourvu d'action pharmacologique clairement démontrable. Souvent donc, l'effet placebo,

comparé à une absence de traitement, ne se traduit par aucun effet clinique important.

En effet, dans de nombreux essais cliniques de mises au point de médicaments, en particulier de phase 3, la méthodologie impose un bras contrôle dont les sujets utilisent, lorsque cela est éthiquement possible, à leur insu (double aveugle), un placebo ou le candidat médicament étudié. Une bonne méthodologie impose une allocation aléatoire du candidat médicament ou du placebo. Cette pratique s'appelle la randomisation et permet d'éviter le biais de sélection. Précisons d'emblée que dans le cadre d'essais cliniques dans lesquels l'utilisation du placebo est envisagée, cela ne se fait pas à l'insu du patient dans ce sens où le sujet sait qu'il est susceptible de recevoir le placebo. L'objectif d'un tel bras contrôle est que l'essai soit contrôlé afin d'éviter ce l'on nomme l'«effet étude». Ceci permet que la seule variable différente entre les groupes soit le traitement. Outre la randomisation expliquée brièvement supra, l'autre condition, dans une telle méthodologie, est que l'étude soit menée en double-aveugle, c'est-à-dire que ni le sujet de l'étude (qui a donné son consentement pour y participer et qui sait qu'il peut potentiellement recevoir un placebo), ni l'investigateur médecin de l'étude ne savent quel agent prend le sujet participant à l'étude. Cette notion de double-aveugle permet, quant à elle, de supprimer le biais d'interprétation.

Dans ces essais cliniques, il n'est pas rare d'observer, lorsque le double-aveugle est levé à l'issue de l'étude, des améliorations de paramètres étudiés chez les personnes ayant utilisé le placebo. Cela a plus que certainement ouvert

la voie à l'utilisation du placebo en pratique clinique et, *a fortiori*, dans des troubles fonctionnels qui, par définition, n'ont pas de causes organiques ni, *de facto*, de traitement étiologique.

Ces effets sont-ils réellement liés à un effet placebo *stricto sensu* ou au fait que durant les études, les sujets sont vus régulièrement, probablement écoutés davantage qu'en pratique clinique, ont une approche davantage holistique de leur prise en charge, etc ? Cette question demeure sans réponse claire.

Ce qui semble néanmoins admis par la communauté scientifique est que la réponse au placebo, en pratique clinique c'est-à-dire en dehors des essais cliniques, varie en fonction de plusieurs facteurs : contexte thérapeutique, personnalité du médecin, attentes du patient, nature de la relation médecin-patient, forme, coût et complexité du traitement, etc.

EXPLICATIONS MÉCANISTIQUES

Malgré les progrès spectaculaires des connaissances scientifiques sur l'effet placebo, les efforts pour caractériser ce phénomène n'en sont qu'à leurs débuts. La nature complexe des interactions entre le corps et l'esprit, ainsi que les connotations négatives associées aux effets placebo dans le passé, ont entravé la compréhension de ce phénomène. Toutefois, les chercheurs commencent à élucider les bases scientifiques des effets placebo.

Ils peuvent être de différents ordres : psychologiques, neurobiologiques, génétiques,...

Le conditionnement classique et l'attente sont deux **mécanismes psychologiques** hypothétiques connus pour médier l'effet placebo qu'il serait trop fastidieux de développer dans le présent article (3).

Les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent l'effet placebo sont de mieux en mieux caractérisés, en particulier dans l'analgésie placebo (4).

Outre ces mécanismes, plusieurs autres semblent être impliqués dans le mécanisme de l'effet placebo. Il s'agit notamment de la relation patient-médecin, de l'état psychologique et de la personnalité du patient, de la gravité de l'état pathologique et des circonstances environnementales (5).

La génétique du sujet peut également influencer l'ampleur de l'effet placebo. Certaines études s'attèlent à évaluer l'implication de certains gènes dans l'influence qu'ils peuvent avoir

sur l'effet placebo via diverses voies, notamment les systèmes dopaminergique, opioïde, sérotoninergique et endocannabinoïde (6).

Il apparaît également que les bénéfices thérapeutiques de l'effet placebo peuvent ne pas avoir d'impact sur la physiopathologie de la maladie sous-jacente étudiée, mais plutôt sur les symptômes subjectifs de la maladie tels qu'ils sont perçus par l'individu. Ceci est particulièrement intéressant dans l'approche des troubles fonctionnels qui n'ont, jusqu'ici et par définition, aucun substrat organique étiologique. C'est la raison pour laquelle il est primordial de n'utiliser le placebo, le cas échéant, qu'après avoir exclu une cause organique évidente pour laquelle un réel traitement pourrait être efficace en s'attaquant à l'étiologie de la plainte.

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET PHILOSOPHIQUES

Une grande partie de la controverse entourant les effets placebo est liée à la façon dont ils sont conceptualisés, puis définis. En général, un placebo est considéré comme une substance ou une procédure inerte et l'effet placebo (ou la réponse) correspond à une modification de la symptomatologie qui suit l'administration d'un placebo. Le paradoxe de cette affirmation réside dans le fait que si une substance est «inerte», elle est, par définition, incapable de provoquer un effet, et donc les placebos ne peuvent pas provoquer d'effets placebo (7). Cette confusion peut être renforcée par des termes tels que placebos «actifs» (8), «vrais» et «perçus» (9), qui sont autant de tentatives de mieux conceptualiser les effets placebo, ainsi que d'autres termes tels que effets de contexte (10, 11) et réponses de sens (7), qui ont détourné l'attention de l'utilisation du mot. Néanmoins, la terminologie «placebo», malgré ses défauts, est trop ancrée dans la littérature scientifique pour être remplacée à l'heure actuelle, surtout en l'absence d'une alternative satisfaisante.

Si l'on prend l'exemple de la douleur, est-il éthique pour les cliniciens de prescrire des placebos, donc *a priori* «inertes», en indiquant que le traitement administré (un placebo) «s'est avéré efficace en modifiant la transmission de la douleur de manière similaire à d'autres traitements» ? Comme c'est le cas dans la plupart des études sur l'effet placebo, un élément de tromperie est impliqué, et dans cet exemple, l'élément de tromperie est lié à l'absence de divulgation complète du contenu du placebo et de la raison complète pour laquelle il est

administré (12). Par conséquent, comme dans le cas de l'acupuncture, l'élimination complète de la tromperie impliquerait une divulgation supplémentaire du fait que le placebo ne contient aucun médicament actif et qu'il agirait par le biais de mécanismes psychologiques qui favorisent l'autoguérison. On ne sait pas comment une telle divulgation pourrait affecter les réponses au placebo.

Il est donc important que les cliniciens qui recommandent des traitements dans l'intention première de maximiser les effets placebo soient conscients des implications éthiques des différents types de divulgation et du risque de tromperie. Des recherches cliniques sont nécessaires pour explorer les techniques non trompeuses d'administration de traitements visant à promouvoir les effets placebo.

Il est difficile pour les professionnels de la santé d'éviter l'effet placebo et de ne mesurer que l'activité intrinsèque du traitement testé. Par conséquent, les évaluations thérapeutiques deviennent difficiles dans les conditions médicales sensibles à l'effet placebo. Les différences interindividuelles compliquent également les études sur l'effet placebo. Les médecins doivent séparer l'effet placebo du traitement. La recherche sur les placebos est donc extrêmement difficile tant sur le plan méthodologique qu'éthique en raison d'un certain degré de tromperie (12).

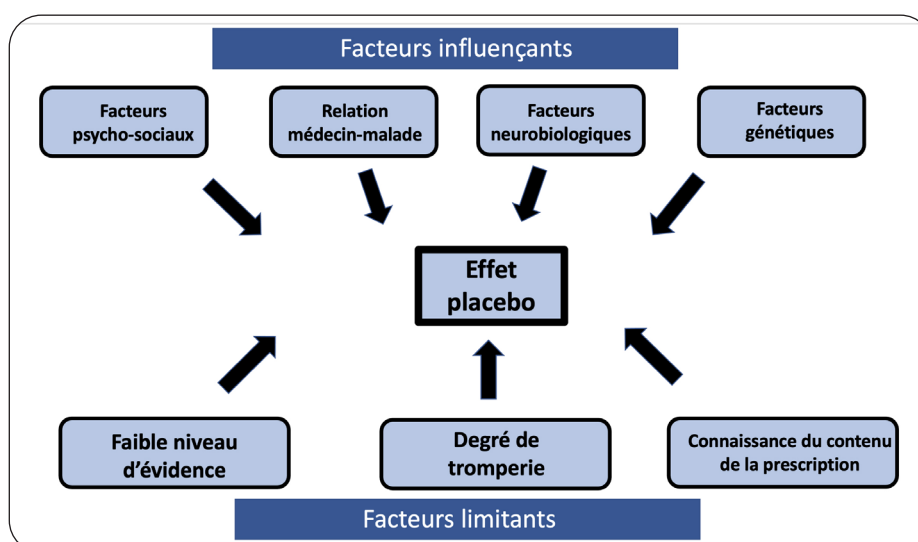
En outre, la médecine paternaliste donnant des ordres médicaux sans explication est révoquée. Humainement et éthiquement, il s'agit d'une bonne chose. Par ailleurs, la démocratisation du

savoir et l'accès facilité à ce dernier font qu'il ne sera pas difficile pour le/la patient(e) de se renseigner sur le «traitement» prescrit. À cela s'ajoute le fait que les prescriptions, dans notre pays, sont majoritairement électroniques et accessibles par la personne traitée. Dans ces conditions, le certain degré de «tromperie» évoqué supra, bien qu'utilisé à bon escient, devient quasi impossible. On comprend, dès lors, qu'en pratique clinique courante, le recours à un placebo devient compliqué, en raison des nombreux facteurs pouvant influencer la réponse, mais aussi des limites d'ordre éthique (Figure 2).

CONCLUSION

Il est évident que les effets placebo semblent réels et qu'ils pourraient avoir un potentiel thérapeutique. Des données scientifiques confirment l'existence de nombreux mécanismes susceptibles d'expliquer les effets placebo chez des volontaires sains et des patients souffrant de diverses affections. En outre, des données cliniques pertinentes démontrent que les effets placebo peuvent avoir des effets thérapeutiques significatifs, en raison de leur ampleur et de leur durée, dans différentes populations de patients. Bien que des progrès considérables aient été réalisés dans la compréhension des effets placebo, il reste encore beaucoup de travail scientifique à faire, dans le but ultime d'exploiter les effets placebo pour améliorer les soins prodigués aux patients.

Figure 2. Facteurs et limites influençant l'effet placebo



Les effets placebo jouent un rôle essentiel dans plusieurs domaines. Les interventions par placebo servent principalement de traitements de contrôle dans les études expérimentales, permettant aux chercheurs de déterminer les effets spécifiques d'un traitement particulier. Les investigateurs d'essais cliniques utilisent des essais randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo comme référence pour valider les traitements. Dans ce cas, le but n'est pas de mettre en évidence l'effet placebo, mais de faire en sorte que l'effet observé soit celui du candidat médicament étudié en s'affranchissant de l'effet sujet et de l'effet étude. Les essais en aveugle peuvent entraîner un effet placebo disproportionné. Dans les essais contrôlés par placebo, l'effet placebo observé peut être plus important pour les mesures psychologiques et d'auto-évaluation que pour d'autres mesures plus objectives. L'utilisation d'un placebo dans les études psychologiques et médicales est avantageuse car elle permet de minimiser l'influence des attentes du patient sur le résultat. En outre, l'étude de l'effet placebo à la base peut aider les cliniciens et les chercheurs à comprendre le contexte dans lequel les croyances peuvent façonner diverses perceptions sensorielles et émotionnelles. L'identification d'une base physiologique pour l'effet placebo peut ouvrir la voie à la modulation de processus susceptibles d'améliorer la santé mentale et physique. Une compréhension claire des mécanismes sous-jacents de la réponse placebo, associée à des travaux scientifiques, peut permettre aux cliniciens d'exploiter l'effet placebo et espérer améliorer les soins prodigués aux patients.

Il est difficile pour les professionnels de la santé d'éviter l'effet placebo et de ne mesurer que l'activité intrinsèque du traitement testé. Par conséquent, les évaluations thérapeutiques deviennent difficiles dans les conditions médicales sensibles à l'effet placebo. Cela pourrait sans doute être le cas dans les troubles fonctionnels. Les différences interindividuelles compliquent également les études sur l'effet placebo. Les médecins doivent séparer l'effet placebo du traitement proprement dit. La recherche dont le but est d'étudier l'effet placebo demeure difficile en raison d'un certain degré de tromperie.

Enfin, outre cet aspect de tromperie, le recours à un placebo ne peut se faire au détriment d'une thérapeutique ayant démontré une supériorité en terme d'efficacité. Et c'est ici que, dans le domaine des troubles fonctionnels, c'est la quadrature du cercle puisqu'il n'existe ni substrat

organique étiologique, ni thérapeutique efficace approuvée et éprouvée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Shapiro A K, Morris LA. The placebo effect in medical and psychological therapies. In Garfield SL, Bergin AE, editors. *Handbook of psychotherapy and behavior change*. 2nd ed. New York; John Wiley and sons:1978.
2. Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 1955;**159**:1602-6.
3. Finniss DG, Kapchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010;**375**:686-95.
4. Zubieta JK, Stohler CS. Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Ann N Y Acad Sci* 2009;**1156**:198-210.
5. Benedetti F, Amanzio M. Mechanisms of the placebo response. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;**26**:520-3.
6. Hall KT, Losclazo J, Kapchuk TJ. Genetics and the placebo effect: the placebome. *Trends Mol Med* 2015;**21**:285-94.
7. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med* 2002;**136**:471-6.
8. Stewart-Williams S. The placebo puzzle: putting together the pieces. *Health Psychol* 2004;**23**:198-206.
9. Ernst E, Resch KL. Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ* 1995;**311**:551-3.
10. Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, et al. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2001;**357**:757-62.
11. Di Blasi Z, Kleijnen J. Context effects. Powerful therapies or methodological bias? *Eval Health Prof* 2003;**26**:166-79.
12. Miller FG, Wendler D, Swartzman LC. Deception in research on the placebo effect. *PLoS Med* 2005;**2**:e262.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Radermecker R, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : regis.radermecker@chuliege.be