SPI Société de Psychosomatique Intégrative

68,Rue HALLE- 75014, PARIS. Siret:514726116 00015.

CONFERENCE SPI 2017

LES FAITS DEPLACANTS DE L' EFFET PLACEBO

Dr Lionel NACCACHE

De façon courante, **L'EFFET PLACEBO (EP)** n'appelle pas réellement de question à l'homme contemporain; qui néanmoins, utilise le mot aisément. Or, l'abondance de la littérature médicale à son sujet, montre qu'il pose indéniablement bien des questions. Donc d'**appel à penser**. Qu'il s'agisse de tenter de soustraire ou de mesurer **sa part d'effet thérapeutique**. Autant que d'en comprendre sa phénoménologie. Citons ici Pignarre : "**Il y a finalement assez peu de chance pour qu'il y ait une réalité quelconque saisissable derrière toutes les affirmations sur un EP, dont la seule caractéristique stable est son instabilité**" (1).

Il interpelle d'autant plus qu'il se trouve rattaché à certains **états mentaux conscients:**

***l'imagination** (Montaigne parlait du «pouvoir de l'imagination» et; à la fin du 18°siècle, Mesmer parlait de "magnétisme animal").
*le **conditionnement** et la **suggestion**.
*Mais également l'ordre de la **croyance**, de la **confiance**, de l'**attente positive** et de l'**espoir**.

Au fond, il pose à la raison **la question de la filiation entre état psycho-mental et interaction biologique.** Question au **coeur de l'objet de la Psychosomatique intégrative.** Question que les **neurosciences cognitives** problématisent en "**problème corps-esprit**" (ou esprit-matière) en travaillant à l'hypothèse d'une **naturalisation de l'esprit sous l'occurence de la conscience et de ses corrélais neuronaux**. Se pose dans cette approche paradigmatique la question de **l'être de la subjectivité**.

Qualifié **d'effet thérapeutique non spécifique**, trois points nodaux traversent néanmoins les différents champs d'approche **:**

* Il réfère à **une part intrinsèque et subjective qui dévoile l'existence d'effets biologiques initiés par certains états mentaux et psychiques.** Ce qui, de fait, **suggère la participation de ces derniers à l'économie des mécanismes de défense.**

* Il met en lumière une **portance dynamique** à **la relation thérapeutique intersubjective.** Donc aux **interactions psychiques. Qu'elles soient verbales** comme **non verbales ; conscientes** comme **inconscientes.**

* Il implique les **représentations mentales** du patient quant à sa pathologie, qui renvoient à des **déterminations subjectives, cognitives, culturelles et symboliques**.
Ce qui souligne l'**importance de connaitre ces déterminations** dans la prise en charge thérapeutique.

L'EP partage le « caractère **idiosyncrasique** de la croyance » (2). Sa présence éventuelle est « **imprédictible et non maîtrisable** » (3), ni par le patient ni par le thérapeute. Il nous parait possible de soulever **l'hypothèse qu'il relève à la fois de l'inconscient somatique et de l'inconscient psychodynamique.** Lesquelles activités inconscientes se trouvent**, comme l'ensemble de nos états psychiques et mentaux, indéniablement ombiliqués dans le fonctionnement cérébral**.

Quand l'EP se présente, son existence est **indéniable** par la « **réalité sensible de ses effets »** (4). Il n'est pas assimilable aux effets de l'évolution naturelle de la maladie vers l'amélioration ou la guérison. Mais à ce jour, on ne sait pas **de quelle chaîne de causalités il est l'effet**. Il y a donc lieu de poser la question de sa nature. Voire pour certains de s'interroger sur la pertinence de sa scientifisation biologique ; jusqu'à le faire basculer dans une dimension "magique et irrationnelle".

Notre approche refuse radicalement de régresser dans la pensée magique. Et tente plutôt de **prendre place dans la mesure de notre insavoir**. Afin d'avancer dans ce qui peut être scientifiquement légitime de dire. En prenant acte des multiples approches actuelles: pharmacologie, biologie, neurosciences, psychologie, psychanalyse, philosophie, anthropologie…). Et en explorant également **la dimension métapsychologique de la psychosomatique intégrative (PSI)**, qui porte la tension de penser l'individu comme **unité psychosomatique continue entre corporéité et psychisme.** Ce qui revient au **monisme intégrant le psychisme dans la phénoménologie des effets du corps** .

DONNEES HISTORIQUES

La littérature situe historiquement la première apparition textuelle du terme placebo dans la Vulgate de Saint-Jérome qui date de l'antiquité tardive. Celle-ci est une traduction latine des textes hébraïques de l'Ancien Testament à partir d'une première traduction grecque. Plus précisemment, le Psaume 116 dans son paragraphe 9 voit la phrase " je vais en face de Yahvé " (5) , traduite de façon erronée en " je plairai (placebo en latin) au Seigneur ". Le psaume se trouve intégré, en Angleterre à la fin du 13° siècle , aux vêpres des morts , dans la liturgie de l'Eglise catholique romaine. Par la suite le mot placebo désignera le nom des vêpres aux morts .

Dans son usage médical , le mot placebo apparait pour la première fois en Angleterre, à la fin du 18°siècle, dans la 2°édition du " Motherby's New Medical Dictionnary ". Il s'y trouve défini comme " commonplace method or medicine " . Au début du 19° siècle, le " New Medical Dictionnary " le définit ainsi : " **Placebo , je plairai** ; un épithète donné à tout remède prescrit plus pour faire plaisir au patient

que pour lui être utile ". En France l'emploi médical du terme ne date que de 1958 dans la 17° édition du "Dictionnaire des termes techniques de médecine" de Garnier et Delamare . Il y apparait ainsi définit : "nom donné par les auteurs anglo-saxons à des préparations pharmaceutiques (pilules, cachets , potions…) dépourvus de tout principe actif et ne contenant que des produits inertes. Elles sont prescrites dans un but psychothérapique, ou pour juger, par comparaison et en éliminant le facteur psychothérapeuthique, l'action réelle des médicaments prescrits sous une forme identique, avec lesquels on les fait alterner à l'insu du malade" .

La définition scientifique actuelle la plus précise est sans doute celle de Shapiro (1997) (6) :

« > Un placebo est n'importe quel traitement (ou la composante de n'importe quel traitement) utilisé en toute connaissance de cause pour son effet thérapeutique non spécifique, psychologique ou psychophysiologique ; mais aussi pour un effet thérapeutique présumé pour un patient , un symptôme ou une maladie , et qui est sans action spécifique pour le trouble traité.

> Un placebo , quand il est utilisé comme contrôle dans des études expérimentales est une substance ou une procédure sans aucune action spécifique pour le trouble traité .

> L'effet placebo est l'effet thérapeutique non spécifique, psychologique ou psychophysiologique, produit par l'effet placebo . »

DONNEES ACTUELLES

Le terme effet placebo désigne de fait, un phénomène réel à l'origine d'actions **positives**, **sensibles donc observables**. Il peut être induit lors de l'emploi d'un procédé nommé **PLACEBO** (non nécessairement médicamenteux) , qui par définition n'a **aucun effet spécifique intrinsèque** sur le symptôme ou la maladie. Le « médicament-placebo » est donc un cas particulier de placebo. Il est nécessaire de distinguer **l'effet placebo de l'effet du placebo**. L'évolution observée sous placebo "cumule l'effet placebo et d'autres causes, classiques facteurs de confusion de l'effet des médicaments : **la régression statistique à la moyenne et l'évolution spontanée**"(7).
Il faut citer une méta-analyse sur la question effet placebo versus absence de traitement qui conclut: "Nous n'avons détecté aucun effet significatif du placebo par comparaison à l'absence totale de traitement "(8). Le problème qui a été relevé pour tirer des conclusions est que l'absence de traitement, dès lors qu'il s'inscrit dans un groupe d'étude n'est pas identifiable à l'absence de traitement car l**e contexte d'étude clinique et la relation qu'il induit est susceptible de déclencher un EP** .

Le principe moléculaire du placebo médicament est pharmacodynamiquement **neutre**_par définition . Il est dit **pur** lorsque la molécule est absolument neutre , **impur** si la molécule est détournée de ses indications conventionnelles . Lors d'un essai clinique comparatif , la réponse à un placebo n'est pas présente chez tous les individus . On distingue les sujets **placebo-répondeurs** des sujets **placebo-résistants** . Un sujet résistant peut devenir répondeur ; et inversement , selon les pathologies et les

aspects des procédures employées. **Aucun critère de structure de personnalité ne peut être retenu comme déterminant** (6).

L'utilisation de l'EP est double : dans ses possibilités d'action positive **contributive et potentialisatrice** en pratique clinique ; et en pharmacologie clinique dans le cadre **des essais cliniques contrôlés** c'est à dire **randomisés en double aveugle verum versus placebo** .

Ces essais ont été mis en forme et instaurés durant la deuxième moitié du 20° siècle aux Etats-Unis par le **Mouvement des Réformateurs thérapeutiques**. Ils sont l'outil essentiel de l'approche thérapeutique dite de la **médecine fondée sur les preuves (EBM)**. Par leur méthodologie et leur usage des statistiques (randomisation, tests d'hypothèses),ils permettent d'établir des preuves scientifiques de l'efficacité pharmacologique d'un médicament. Ils se fondent sur "**l'opération du placebo**" issue de l'équation suivante :

"**La mesure de l'effet pharmacologique observé est la somme de la mesure du critère de jugement dans le groupe verum et de la mesure de ce même critère dans le groupe placebo**". Dans cette opération l'EP n'est donc pas supprimé ce qui est impossible car il est « **consubstantiel à tout traitement** » (9) . Mais elle le soustrait logiquement du fait de sa répartition identique dans les deux groupes comparés (allocation aléatoire) .

Dans la pratique clinique, qui concerne **un individu particulier**, c'est **l'effet thérapeutique global** qui est observé . Celui-ci est la somme de l'effet pharmacologique spécifique et de l'EP . Mais "l'évolution observée sous placebo dans un essai clinique a toute chance d'être différent de celle observée dans la pratique, notamment du fait des différences d'EP "(7) en raison des différences contextuelles et relationnelles du **dispositif thérapeutique** .

Le taux moyen de la réponse placebo à un placebo médicament se situe à **30%** (10) . Ce chiffre est à relativiser . Il ne discrimine pas les pathologies concernées ; et ne prend pas en compte les mécanismes causaux de l'amélioration observée (lésionnels ou fonctionnels) ; pas plus que la part de l'évolution naturelle. La réponse placebo peut concerner la plupart des pathologies . **Mais selon les pathologies , elle est soumise à <u>variations en pourcentage de survenue et en intensité</u>**
(allant de 15 à 55 %).

Les **états douloureux** trouvent la sensibilité la plus importante avec, toutefois, une disparité selon la nature des composantes lésionnelles . Il existe également de forts taux de réponse pour les **états dépressifs** , les **états anxieux** ainsi que les pathologies où la part de l'anxiété dans le ressenti ou la genèse symptomatique est importante .

Plusieurs données pharmacodynamiques doivent être énoncées ;

*Pour autant que le mécanisme de l'effet soit **aspécifique** , les effets induits par un placebo (quand ils existent) sont au contraire éminemment spécifiques (18): ils ciblent la symptomatologie et/ou la maladie et **miment les effets du verum (qu'ils soient positifs et attendus ou négatifs)** . Les effets négatifs représentent les effets indésirables et secondaires , ils ouvrent la question de **l'effet nocebo** que nous ne "traitons " pas ici .
*Le placebo agit en général plus vite que le verum .
*Il existe avec le placebo une relation effet-dose .
* Le placebo peut induire des états de dépendance et des syndromes de sevrage .
*La réponse placebo peut durer dans le temps .

Il existe des facteurs qui influencent la réponse placebo . On peut les regrouper en deux catégories :

> <u>Facteurs galéniques</u> :

* La voix d'administration : à l'instar du verum la voie intraveineuse est la plus rapidement active .

* Suggestibilité d'ordre visuel : forme , taille et couleur des comprimés .

* **Le nom** du produit et ses **effets symboliques** .

> **<u>Facteurs cognitifs et psycho-mentaux</u> , dont l'importance est au premier plan** :

* La dimension culturelle du médicament qui est un **objet technique porteur de savoir qui "s'incorpore à la biochimie du corps"**(12). Ainsi que **le rituel de la prescription d'une ordonnance** conclusive de la consultation .

* **La réponse placebo dépend des informations suggestives et contextuelles dont dispose(nt) le patient et/ou le praticien quant à l'activité du traitement . C'est un des facteurs d'influence les plus puissants . Il nécessite la pratique du double aveugle dans les essais pharmacologiques controlés. Des études ont montré que dans les essais cliniques où les patients savent qu'ils vont peut-être recevoir un placebo, l'EP est minoré. Un placebo peut ralentir ou accélerer le rythme cardiaque et augmenter ou abaisser la pression artérielle selon le contexte clinique Ces données <u>contredisent l'idée posée en biomédecine</u> que les "médicaments sont efficaces indépendamment de celui qui le prescrit, et en tout cas indépendamment de l'acte thérapeutique"(11).**

* **La croyance du patient, et ce qu' elle appuie comme espoir et attente positive "Le médicament inclut en lui de l'immatériel(…) c'est ce qui rend si difficile et incertain l'opération de séparation". "Nous nous heurtons, avec le placebo à l'incrustation d'une croyance dans la molécule chimique salvatrice" (12).**

* **La conviction du praticien** quant à l'efficacité du traitement .

* **La structure qualitative de la relation thérapeutique praticien-patient** partage avec le précédent une puissante influence. L'**empathie**, la **chaleur**, la **confiance** et l'**attention portée à la personne du patient** générées dans cette relation majorent L'EP .

* **Influences des représentations du patient sur la situation pathologique** .

On peut ici citer l'étude d'Egbert(13) démontrant l'impact de la visite anesthésique pré-opératoire **personnalisée et explicative** , quant aux phénomènes douloureux post opératoire ; ainsi que l'assurance quant aux possibilités et les modalités de leur prise en charge. Le résultat révèle une diminution de moitié de la consommation d'antalgiques et une baisse significative des durées de séjour .

De façon générale, les **facteurs humains** mettent donc en lumière **la sensibilité de l'EP** aux effets de la **relation thérapeutique** ; de la **suggestion** (lorsqu'elle peut déclencher une **auto-suggestion**) . Et à ce qui autorise et renforce les **investissements de la croyance et de l'attente positive du patient à l'égard du traitement** . Il faut souligner que **croyance ne s'identifie pas à crédulité** . Une étude récente (2011) a mis en lumière les faits suivants :

Des patients souffrant du "syndrome du colon irritable" sont informés de la prescription d'un placebo assorti de l'information qu'il a été démontré que l'absence d'action directe sur le syndrome n'empêche pas la possibilité d'une amélioration par un effet psychologique permettant au corps de se soigner lui-même . L'étude démontre une amélioration significative par rapport à l'absence de traitement .Ceci atteste que l'EP n'est pas un effet " du mensonge qui guérit ", de l'illusion ou de l'ignorance . Mais l'effet d'un partage d'attentes positives et de conviction , induit dans le

dispositif et la relation thérapeutiques . Il apparait donc « compatible avec les exigences de l'éthique médicale , et de la nécessité moderne de consentement libre et éclairé du patient » (14).

Les données actuelles des **neurosciences** apportent déjà nombre d'informations sur **les séquences neurobiologiques des processus engagés par l'EP** . La neuro-imagerie et la biochimie cérébrale attestent qu'il implique **des modifications du fonctionnement cérébral (activation de zones fonctionnelles spécifiques ; biochimie)** . Ainsi que des **modifications comportementales** .

On pourrait formuler ainsi la question que pose l'EP aux neurosciences :

"Par quels trajets biophysiologiques , des suggestions , des cognitions et des investissements du système de croyance, donc des phénomènes mentaux d'anticipation projective ; peuvent générer les actions biologiques tendant vers la réalisation de ce qui est attendu ".

La recherche très active en neurobiologie, s'articule autour de 2 axes que nous ne déploirons pas ici:

- **<u>Les approches cognitives et comportementales</u>** :

- Les données expérimentales chez l'animal montrent la possibilité d'un **conditionnement de type pavlovien** (réponse adaptative induite par un apprentissage). Qui concerne également la réponse immunitaire. Ce qui démontre "**l'existence de circuits de mémorisation et de mise en place de réponses automatiques " et "d'interactions bidirectionnelles entre cerveau et système immunitaire** " (15).

- Certains travaux montrent la possibilité d'un conditionnement chez l'homme. Mais on ne peut réduire l'EP chez l'Homme à l'effet d'un conditionnement :

> « La réduction de l'anxiété et du stress, la libération d'endorphines et de dopamine, l'existence de données cognitives, certains états mentaux liés à la croyance aussi bien que la qualité de la relation thérapeutique peuvent être envisagés mais ce n'est pas aisément quantifiable car relié au système de croyance des individus et à des données cognitives et non cognitives » (15) .

- **<u>Les approches neurophysiologiques</u>** :

- Les données actuelles concernent principalemen les phénomènes douloureux, les états dépressifs et la maladie de Parkinson.

- L' étude de Levine en 1978 (16) dont les résultats ont été confirmés en 2005 par Benedetti (17) démontre la **participation du système opioïde endogène** . L'imagerie cérébrale montre que **l'analgésie placebo** peut induire une augmentation de la circulation cérébrale dans le cortex cingulaire ; que l'on retrouve après injection de morphinomimétiques (et dans **l'analgésie par hypnose**) . Mais les phénomènes endorphiniques sont loins d'être les seuls mécanismes neurobiologiques impliqués dans l'analgésie placebo . Ce qui n'est pas surprenant compte tenu l'aspect **plurifactoriel des phénomènes qui composent le ressenti douloureux** : sensoriels, cognitifs, psycho-affectifs, symboliques et relationnels .

- Les études sur la maladie de Parkinson montrent la possibilité d'une sécrétion cérébrale de **dopamine**. Médiateur également impliqué dans le circuit de la récompense.

- Il est indispensable de citer le rôle des **neurones-miroirs** dans les phénomènes physiologiques mentaux qui **sous-tendent la possibilité de l'empathie**.

Il apparait donc que l'EP fonde une place au questionnement sur la multiplicité des composantes effectrices de **l'acte thérapeutique** . Ce faisant, il ne remet nullement en question les possibilités qu'offre l'approche biomédicale. Mais il insiste sur l'espace réel de ce qui fait **remède** . Il se trouve que le médicament moderne et l'approche bio-moléculaire tentent de **s'approprier l'exclusive du traitement** de l'individu malade réduit à un **organisme-machine**. Déniant dès lors , la part biopsychologique sociale et culturelle de l'individualité :"**car nous croyons avec**
le tout de notre personne, pas seulement avec notre pensée rationnelle et imaginative, mais aussi notre corps et les affects dont nous faisons des expériences multiples , conscientes et inconscientes , au contact de notre environnement naturel, social et culturel" (2).

Le remède nait au sein du «**triangle Hippocratique**» entre malade, médicament et thérapeute . "**Le médicament (…) se charge dès qu'il est au contact du thérapeute du dispositif thérapeutique qui le produit dans sa totalité, mais aussi du patient (…et…) de ses représentations internes…**" (19) . Cela revient à dire que **le remède est indissociable des effets de** l**'inter-relation thérapeutique intersubjective** et particulièrement des échanges et partages que permet l'empathie du praticien; qui nécessite une certaine proximité psychique. Balint parlait "d'effet médecin". Nous soulignerons, grâce à l'approche de la PSI , les effets de **pare-excitation** , et de la **réassurance narcissique**. Ainsi que ceux de la **relance des possibilités associatives** qui **tissent à terme de nouveaux liens dans la texture psychique** entre émotions et affects ; représentations mentales et pensées; et comportements (ce qui définit pour Freud la fonction de l'appareil psychique).

CONCLUSION

En dévoilant une place phénoménologique à **l'intersubjectivité et l'interaffectivité de la relation thérapeutique** ainsi qu'aux effets de la croyance et de l'espoir dans l'économie biologique des processus endogènes de défense et de réparation; il est possible que l'EP pointe une certaine limite au positivisme exclusif de la connaissance expérimentale basée sur le seul **objectivisme**. C'est cette question des limites qu'envisage H. Atlan en méditant un avertissement du **Livre des Proverbes** : "**Car on ne peut pas (….accepter…) de croire de n'importe quelle façon en la vérité de n'importe quoi . Et là aussi il n'y a pas de règle. La limite passe toujours là où se trouve l'écart entre le sot qui se repose dans n'importe quelle superstition et l'avisé qui marche en comprenant où il met ses pas**" (2) .

BIBLIOGRAPHIE

(1) **PIGNARRE P. "LA CAUSE PLACEBO"**. Lyon : Ed. CEI-J.André;2008.
(2) **ATLAN H. "Croyances.Comment expliquer le monde"** . Paris : Ed.AUTREMENT;2014.
(3) **LEMOINE P. " Le mystère du placebo"**. Paris:Ed. O.Jacob;1996.
(4) **BEECHER H.K. "The powerfull placebo"** : JAMA;1955.
(5) **CHOURAQUI A. "La Bible"**: Ed. Desclée de Brouver;2005.
(6) **SHAPIRO A.K. "The powerfull placebo".Baltimore** : The Johns Hopkins University Press;1997.
(7) **GUEYFFIER F. "Le placebo et le médicament : une inyeraction pertinente?De l'essai clinique à la prescription"** .Lyon : Ed. CEI-J.André;2008.
(8) **HROBJARTSSON A. GOTZSCHE PC. "Is the placebo effect powerless?An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment** : NEJM ;2001.
(9) **AULAS J.J. "Placebo et effet placebo dans l'histoire de la médecine**" .Lyon : Ed. CEI-J.André;2008.
(10) **HAAS H. "Das placebo problem"**;1958.
(11) **BOUSSAGEON R " L'EP: le côté obscur de l'essai clinique controlé"** .Lyon : Ed. CEIJ.André;2008.
(12) **DAGOGNET F. "L'impossible séparation"** .Lyon : Ed. CEI-J.André;2008.
(13) **EGBERT L.D. "Reduction of Post operative Pain by encouragement and instruction of patients.A study of Doctor-Patient Rapport"** : NEJM;1964.
(14) **AMEISEN J.C. " Sur les épaules de Darwin"**. Paris: Les Liens quiLibèrent;2012.
(15) **HAOUR F. " Mécanismes neurobiologiques de l'EP"**. Lyon : Ed. CEI-J.André;2008.
(16) **LEVINE J.D. "The mechanism of placebo analgesia"**: LANCET ;1978.
(17) **BENEDETTI F." Neurobiological of the placebo effect"**. J.Neurosciences;2005.
(18) **KIRSCH I. "Specifying non-specific: psychological mecanism of the placebo effect"**:Ed.Harrigton ;1997.
(19) **MAIRE P. " Le remède des remèdes"** .Lyon : Ed. CEI-J.André;2008.