



© Aleksandr Popov / Dreamstime

Les effets placebo apparaissent également dans les traitements verum.

Cadre éthique et juridique

Utilisation de placebos dans la pratique médicale quotidienne

Les effets placebo apparaissent aussi bien dans le cadre de traitements verum que de traitements placebo. Quels sont les facteurs qui influent sur ces effets et comment ces effets placebo peuvent-ils être utilisés de manière positive?

Dr méd. Insa Koné^{a,b}; Dr iur. Virgilia Rumetsch, RA, MMD^{b,c}; Prof. Dr méd. Bernice Elger^b; Prof. Dr phil. Jens Gaab^d

^a Allgemeine Innere Medizin, Universitätsspital Basel, Basel, ^b Institut für Bio- und Medizinethik (IBMB), Universität Basel, Basel,

^c Kantonale Ethikkommission Zürich, Zürich, ^d Klinische Psychologie und Psychotherapie, Universität Basel, Basel

Vous trouverez le commentaire relatif à cet article à la page 658 de ce numéro.

Introduction

Le placebo a une histoire longue et mouvementée, au cours de laquelle il a été considéré tantôt comme «powerful» [1], tantôt comme «powerless» [2]. De même, l'utilisation clinique du placebo et de ses effets est passée du statut de «humble humbug» [3] fréquemment utilisé et accepté en sous-main à celui de problématique éthique et juridique [4].

Un nouveau changement de paradigme qui a eu lieu ces dernières années repose principalement sur deux constatations: d'une part, que des effets placebo apparaissent également dans les traitements verum [5], et d'autre part, qu'un traitement placebo ne doit pas être trompeur, mais peut être administré en ouvert [6]. Le traitement placebo peut donc, d'une part, augmenter l'effet positif d'un traitement verum et, d'autre part, ouvrir de nouvelles options thérapeutiques grâce à son utilisation ouverte.

Exemple de cas

Après une insuffisance respiratoire aiguë et un traitement en soins intensifs, une patiente souffre de crises de panique dans un contexte de trouble panique connu. Elle reçoit comme traitement à la demande du lorazépam sous forme de comprimés sublinguaux ou par voie intraveineuse dans un service hospitalier de médecine interne. Parallèlement, la patiente bénéficie d'un suivi psychothérapeutique et est initiée à des méthodes de relaxation. La patiente a le sentiment que l'administration orale n'est pas efficace et demande expressément une administration intraveineuse. Toutefois, même l'administration intraveineuse de lorazépam n'est plus efficace après quelques épisodes en l'espace de deux jours. Un traitement par morphine intraveineuse est alors tenté. Dans l'ensemble, les substances ont un succès décroissant au fur et à mesure des administrations et la patiente réclame des doses de plus en plus élevées. A ce stade, l'équipe soignante discute de l'administration expérimentale d'une substance inerte (par ex. une solution saline). Serait-ce une possibilité adéquate?

Un dilemme éthique classique: guérir signifie-t-il avoir raison?

L'exemple clinique décrit le cas allant crescendo d'une patiente, qui est problématique sous au moins deux angles. Du côté de la patiente, il convient de noter qu'il existe un développement de tolérance à des médicaments qui non seulement ont des effets indésirables graves [7, 8], mais qui, selon une récente revue *Cochrane*, ne devraient pas être utilisés comme traitement de première ligne chez les personnes souffrant de troubles paniques [9]. Le fait que l'équipe soignante discute de l'utilisation d'un placebo sans impliquer la patiente doit également être considéré comme problématique. D'un point de vue

éthique, on reconnaît ici clairement le conflit classique entre la recherche du bénéfice et de la non-malfaisance d'une part, et la garantie de l'autonomie de la patiente d'autre part [10]. Rapportées au cas présent, ces considérations éthiques et morales peuvent être traduites comme suit: Si l'administration intraveineuse d'un placebo était efficace et permettait d'éviter des dommages à la patiente, comment cela serait-il compatible avec le droit de la patiente au consentement éclairé?

Qu'est-ce qu'un placebo et a-t-il des effets?

La définition d'un placebo s'avère ainsi difficile. Il n'est pas possible de définir les placebos par leurs composants. Ce ne sont pas seulement des «inert pills», puisque tout peut être un placebo, même le vin [11] ou la psychothérapie [12]. Dans ce sens, la distinction entre placebos «purs» et «impurs» est également obsolète [13]. De même, il n'est pas possible d'expliquer les placebos par leurs mécanismes d'action ou leurs effets: les attentes en matière de traitement sont également importantes pour d'autres traitements [14], et un placebo est un placebo même s'il n'a aucun effet. On peut toutefois aborder la définition du placebo d'un point de vue éthique: la tromperie de la personne traitée est considérée comme centrale [15]. Cette tromperie se fait sur la base d'une théorie du traitement, ce qui signifie que la personne concernée sait que le

«D'un point de vue éthique et juridique, les placebos ne doivent être utilisés qu'après une information complète des patientes et patients.»

traitement administré peut ne pas avoir d'effet selon la théorie du traitement en question, mais que le contexte du traitement, c'est-à-dire par exemple la relation thérapeutique, les attentes et les expériences antérieures, a un effet positif sur les troubles présents.

Dans les études contrôlées contre placebo, des effets notables du placebo peuvent être démontrés surtout dans le traitement pharmacologique et psychothérapeutique des troubles psychiatriques [16–19], des troubles douloureux chroniques [20, 21] et des troubles du sommeil [22], même si cette énumération n'est ni exclusive ni exhaustive. Dans la majorité des études cliniques randomisées et contrôlées contre placebo, il manque toutefois un groupe contrôle non traité qui permettrait de faire la distinction entre la réaction au placebo et l'effet placebo. La réaction au placebo comprend tous

les changements observés après l'administration d'un placebo. Cependant, elle ne comprend pas seulement l'effet placebo à proprement parler, c'est-à-dire la part qui peut être attribuée exclusivement à l'administration du placebo, mais elle englobe également des aspects tels que l'évolution naturelle de la maladie, les erreurs de mesure ou la désirabilité sociale. De ce fait, l'effet placebo réel reste souvent inconnu ou est souvent surestimé. L'exemple fictif d'un «effet placebo» très important après une semaine de traitement d'une infection grippale, qui «disparaît» si l'on tient compte de l'évolution naturelle de cette maladie, peut servir d'illustration, car l'infection grippale aurait également évolué de la même manière sans aucune intervention. Des doutes planent également sur l'hypothèse implicite d'une additivité des différents éléments du traitement (effet verum, effet placebo et évolution naturelle). Ainsi, les études contrôlées contre placebo reposent sur l'hypothèse que le «véritable» effet d'un verum est la différence entre l'effet verum et l'effet placebo. Des études menées avec ce que l'on appelle des «blinded balanced placebo designs» indiquent toutefois que ce n'est pas forcément le cas [23]. Dans ces études, aussi bien le verum que le placebo ont été administrés à la fois en ouvert et de manière masquée, et les résultats ont montré que l'effet global (en cas d'administration ouverte du verum) était inférieur à la somme du traitement par verum seul (administration masquée du verum en tant que «placebo») et du traitement par placebo (administration trompeuse du placebo en tant que «verum»). Cela signifie que même en cas d'administration masquée du verum, des effets d'attente apparaissent, qui sont ensuite comptés ou déduits «deux fois» en cas d'administration ouverte du verum, et que l'effet thérapeutique «pur» est ainsi sous-estimé. Logiquement, cela dépend de l'importance de l'effet placebo, c'est-à-dire que plus il est important, plus la sous-estimation de l'effet thérapeutique «pur» est grande.

Pourquoi des placebos sont-ils utilisés?

Bien que l'utilisation de placebos soit strictement réglementée, ils sont étonnamment souvent utilisés dans la pratique clinique [24, 25]. Les raisons n'ont que peu évolué au cours des dernières décennies. Une description datant du milieu du siècle dernier considère le placebo comme un moyen éprouvé «to smooth [the patient's] path, which 'cannot harm and may comfort' patients, especially the 'ignorant [...] disappointed and displeased [...] hopeless, [and] incurable case[s]» [26]. Aujourd'hui, l'accent est mis sur l'amélioration du bien-être des personnes traitées, par exemple parce qu'il n'existe pas d'autres options thérapeutiques ou pour minimiser les effets in-

désirables des médicaments, sur la gestion des patientes et patients difficiles et exigeants et sur l'utilisation diagnostique pour différencier si les troubles sont «réels» (somatiques/fonctionnels, psychiques, exagérés) [27, 28].

L'administration d'un placebo se fait généralement de manière trompeuse. Ainsi, dans une étude suisse menée auprès de 233 médecins de famille, la majorité d'entre eux ont indiqué qu'en cas d'utilisation d'un placebo, ils disaient aux personnes traitées qu'il s'agissait d'un traitement ou d'un médicament. Seule une minorité a indiqué qu'elle mentionnait les effets non spécifiques, tandis que personne n'a utilisé explicitement le terme de placebo [24]. Au total, 167 des médecins de famille participants ont indiqué avoir déjà utilisé un placebo (entre autres suggestions, mesures diagnostiques/thérapeutiques non basées sur l'évidence ou pilules de sucre).

Comment l'effet placebo s'explique-t-il ?

Les mécanismes psychologiques du côté des patientes et patients sont les attentes [29], le conditionnement classique [30] et l'apprentissage social [31]. La transmission d'un récit plausible et significatif revêt une importance centrale [6, 32]. Dans la relation thérapeutique, les attentes de la personne traitante jouent un rôle aussi bien dans le sens de suggestions positives ou négatives communiquées verbalement [33] que par la communication non verbale [34]. Un exemple d'effet négatif (nocebo) est la survenue accrue d'effets indésirables lorsque ceux-ci sont explicitement mentionnés [35]. D'autre part, il a été démontré que la durée de la maladie (par ex. en cas de refroidissement) est raccourcie lorsque la personne traitante est perçue comme empathique [36].

Sur le plan neurobiologique, des messages spécifiques ont pu être identifiés dans différents domaines, qui expliquent l'effet placebo et se recoupent avec des traitements spécifiques dans les domaines d'application respectifs (par ex. la dopamine lors de l'utilisation de placebo dans le traitement de la maladie de Parkinson). Il ne semble donc pas y avoir une «voie de signalisation placebo» particulière, mais les effets déclenchés diffèrent selon le domaine d'utilisation [37]. Une prédisposition génétique aux effets placebo en général n'a pas encore été trouvée, mais il semble qu'il y en ait une pour les voies de signalisation spécifiques qui transmettent une réponse plus ou moins forte [38].

Conditions cadres légales

Toute intervention médicale – à l'exception des situations d'urgence et des exceptions prévues par la loi – requiert le consentement préalable de

la personne traitée. Dans le cas contraire, le traitement doit être considéré comme une atteinte illégale à l'intégrité corporelle en raison de la violation du droit à l'autodétermination inscrit dans la Constitution fédérale (art. 10, al. 2, et art. 13) et dans la loi ordinaire (art. 28 du Code civil suisse) [39, 40]. Le consentement suppose à son tour que la personne qui donne son consentement ait été informée au préalable de l'intervention prévue, afin de lui permettre d'exercer raisonnablement son droit à l'autodétermination. Les médecins ne peuvent pas administrer un traitement médical sans le consentement éclairé de la personne traitée, même s'ils s'efforcent d'améliorer son état de santé [40, 41]. L'art. 10, al. 1 du code de déontologie de la «Föderatio Medicorum Helveticorum» (FMH), obligatoire pour tous les membres de la FMH, stipule par conséquent aussi que la personne traitée doit être informée «de manière compréhensible sur les investigations diagnostiques et les mesures thérapeutiques envisagées, les résultats d'examen, le pronostic et les risques, ainsi que sur les autres possibilités de traitement». Ce n'est que de cette manière qu'elle peut former librement sa volonté.

La personne traitée doit donc aussi être informée d'un traitement placebo [42, 43]. Cela vaut également lorsque le placebo est utilisé précisément dans le but d'obtenir des effets placebo [42]. En ce qui concerne l'information, il est toutefois envisageable que le terme «placebo» ne soit pas nécessairement utilisé. Il semble également possible, dans certains cas, de fournir une information qui mentionne la substance administrée en indiquant que son efficacité n'est pas claire et n'est pas prouvée [44]. Une telle obligation d'information s'applique également aux méthodes de médecine (alternative) dont l'efficacité n'est pas prouvée.

Considérations éthiques sur l'utilisation de placebos

Le consentement éclairé exigé par la loi repose sur la considération éthique du respect de l'autonomie de la personne traitée. Il est donc indiscutable que les patientes et patients ne doivent pas être trompés. Cela signifie qu'un traitement avec un placebo pur ne peut avoir lieu que si la personne traitée en a été informée, car le respect de son autonomie l'exige. En outre, un tel abus de confiance nuirait durablement à la relation thérapeutique et, le cas échéant, diminuerait également la confiance de la personne traitée dans les soins médicaux en général.

L'utilisation d'un placebo à des fins diagnostiques, c'est-à-dire pour vérifier la «vérité» des troubles, a une longue histoire et ne se limite pas à l'utilisation lors de «trick trials» exorcistes au

16^e siècle [45], mais comprend également l'utilisation de l'hypnose – le revenant clinique du magnétisme animal – dans le diagnostic de l'«hystérie» [46]. D'un point de vue actuel et éthique, cette approche n'est pas admissible et signale une méfiance et un manque d'empathie. Cette approche paternaliste implique également de mieux connaître les causes et l'étendue des «vrais» troubles que la personne traitée elle-même. Tous ces aspects sont incompatibles avec une relation de confiance et d'égalité entre la personne traitante et la personne traitée et avec la reconnaissance des aspects subjectifs de la souffrance et des troubles.

Pour toutes les procédures thérapeutiques, l'effet placebo devrait être utilisé pour maximiser l'efficacité d'un traitement [47]. Cela peut d'une manière générale se faire selon deux approches:

Premièrement, l'utilisation des mécanismes psychologiques sous-jacents à l'effet placebo permet de renforcer l'effet d'un traitement *verum*, pour autant que la maladie en question et le type de traitement le permettent. En principe, il est également recommandé d'informer la personne traitée sur le phénomène des effets placebo et nocebo, qui influencent tout traitement médical [48]. Il est donc essentiel d'établir une relation de confiance et d'empathie avec elle, d'expliquer le traitement de manière compréhensible et plausible et de maximiser ainsi les attentes vis-à-vis du traitement.

La deuxième approche consiste en une option thérapeutique qui comprend une administration éthiquement acceptable de placebo, ce qui signifie que les placebos sont administrés ouvertement et sans tromperie. Ces placebos administrés ouvertement font l'objet de recherches intensives depuis une dizaine d'années, ayant généralement permis de mettre en évidence des effets significatifs et cliniquement pertinents [49, 50], qui sont en outre très durables [51, 52]. Les effets des placebos administrés en ouvert se sont avérés comparables à ceux des placebos administrés de manière trompeuse [6]. Dans le cas des placebos administrés en ouvert, il est toutefois primordial de les expliquer de manière plausible. Cela signifie que l'impératif éthique et juridique du consentement éclairé est en même temps le prérequis de l'efficacité de ce traitement.

L'un des domaines d'utilisation des placebos est par exemple le traitement de la douleur. En pratique, dans le cadre du consentement éclairé, un concept commun concernant la maladie et la théorie du traitement doit être élaboré pour un placebo administré en ouvert. En principe, il est alors envisageable que la personne traitée ne soit pas informée à chaque administration s'il s'agit d'un placebo ou d'un *verum*, mais qu'elle accepte simplement le principe de l'utilisation des deux substances.

Résumé

En résumé, il apparaît que les facteurs contrôlés par le placebo dans les études cliniques jouent un rôle dans chaque traitement. Dans la relation thérapeutique, ces facteurs peuvent être utilisés de manière positive et ainsi augmenter l'effet global, même dans le cas de traitements spécifiques. D'un autre côté, il semble que l'utilisation de placebos ait lieu précisément lorsque la relation thérapeutique est perturbée et que les patientes et patients sont perçus comme difficiles. Dans ce cas, l'objectif premier devrait être d'établir une base relationnelle avec la personne traitée qui permette l'élaboration d'un concept thérapeutique adéquat, dans l'optique d'un traitement optimal et sur la base des dispositions éthiques et juridiques relatives à l'utilisation de placebos. Une tentative de traitement avec un placebo administré en ouvert après le consentement éclairé est autorisée et peut être efficace.

En ce qui concerne le cas décrit au début, il existe des données montrant que les traitements purement placebo présentent une efficacité durable dans les troubles paniques [53]. Les placebos administrés en ouvert n'ont jusqu'à présent pas été étudiés pour les troubles paniques. Il serait donc possible et judicieux de discuter d'un traitement placebo ouvert avec la patiente de l'exemple de cas. Cela serait médicalement indiqué, car les médicaments utilisés ne soulagent pas la souffrance, mais sont potentiellement nocifs, et la patiente ne reçoit donc pas de traitement adéquat jusqu'à présent. Dans cet exemple, le traitement placebo ferait partie d'un traitement multimodal, et il faudrait notamment élaborer au préalable un concept commun concernant l'administration d'un placebo et l'évolution de la maladie.

Perspectives

À l'avenir, il conviendrait de continuer à étudier les facteurs influençables permettant d'augmenter les effets placebo dans les traitements par verum et par placebo afin de maximiser les bénéfices pour les patientes et patients.

Dans les domaines dans lesquels les approches thérapeutiques spécifiques ne sont que peu supérieures à un traitement par placebo, les placebos administrés en ouvert décrits pourraient constituer une alternative, si cela permet entre autres de minimiser les effets indésirables (par ex. dépressions).

L'essentiel pour la pratique

- D'un point de vue éthique et juridique, les placebos ne doivent être utilisés qu'après une information complète et avec le consentement éclairé des patientes et patients.
- Au lieu d'utiliser des placebos administrés de manière trompeuse, ce qui est obsolète d'un point de vue éthique et juridique, il est possible d'envisager l'utilisation de placebos administrés ouvertement.
- L'effet global des procédures thérapeutiques comprend toujours un effet placebo, dont l'ampleur est variable.
- Dans le cadre de traitements indiqués et basés sur l'évidence, l'effet placebo peut et doit être utilisé pour augmenter l'efficacité du traitement spécifique.
- Il existe un effet nocebo, qui peut par exemple intervenir lors de l'information sur les complications possibles des interventions ou sur les effets indésirables des traitements.

Correspondance

Dr méd. Insa Koné
Institut für Bio- und Medizinethik (IBMB)
Universität Basel
Bernoullistrasse 28
CH-4056 Basel
[insa.kone\[at\]unibas.ch](mailto:insa.kone[at]unibas.ch)

Disclosure statement

VR indique être membre du comité directeur de la Commission cantonale d'éthique de Zurich. Elle est également avocate chez «Poledna RC AG» à Zurich et chez «Dr. Fettweis & Sozien – Rechtsanwälte Partnerschaft mbB» à Fribourg-en-Brigau. JG est trésorier de la «Society for Interdisciplinary Placebo Studies» (SIPS). Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références complémentaires

- 37 Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med.* 2020;382(6):554–61.
- 48 Evers AWM, Colloca L, Bleese C, Gaab J, Jensen KB, Atlas LY, et al. What Should Clinicians Tell Patients about Placebo and Nocebo Effects? Practical Considerations Based on Expert Consensus. *Psychother Psychosom.* 2021;90(1):49–56.
- 50 Wernsdorff M von, Loeff M, Tuschen-Caffier B, Schmidt S. Effects of open-label Placebos in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):3855.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.09128>.



Dr méd. Insa Koné
Allgemeine Innere Medizin,
Universitätsspital Basel, Basel