

# L'effet placebo et l'effet nocebo

Ivan Berlin

Département de pharmacologie  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

# Liens d'intérêt

- de cette présentation: aucun.
- 2019-2021: honoraires reçus de Pfizer pour présentations

# Le placebo

- Placeo – placebo – je vais plaire
- Verset 9 du Psaume 116 (en hébreux) “Je marcherai devant le Seigneur dans le pays des vivants” traduit en latin, Vulgate de Saint Jerome: “*Placebo Domino in regione vivorum*”. “Je plairai au Seigneur dans le pays des vivants” (Aronson BMJ, 1999, 318, 716)
- 13e siècle, pleureuses l’utilisent – placebo “payez-nous svp”
- *New Medical Dictionary* of 1785 “a common place method or medicine” une méthode thérapeutique banale
- 1811 Hooper’s *Medical Dictionary*: “any medicine adapted more to please than benefit the patient” *un médicament qui plait plus au patient qu’a de bénéfice*

## 2 utilisations

1. Acquisition des connaissances/recherche – essais cliniques

2. Pratique clinique

- Utilisation volontaire – « je sais que je donne un placebo »
- Utilisation involontaire – « je suis convaincu que je donne un traitement actif » mais c'est un placebo – efficacité non démontrée  
ex: compléments alimentaires/homéopathie...

## Les objectifs finaux de toute activité médicale/des professions de santé

- Prolonger la vie
- Améliorer la qualité de vie réduite par une maladie

# Comment les obtenir?

- Identifier le problème=diagnostiquer le problème de santé avec **la moindre erreur possible.**
- Identifier, introduire et surveiller le traitement le mieux adapté aussi avec **la moindre erreur possible.**
- **Moindre erreur possible parce qu'il s'agit de vies humaines et l'activité médicale fonctionne avec des probabilités diagnostiques et thérapeutiques; en même temps: *responsabilité morale* de cette activité professionnelle**

# Médecine fondée sur les preuves ou médecine fondée sur les faits **et non sur les avis**

En thérapeutique

Évaluation de la performance **des interventions  
thérapeutiques (traitements)**



- Quelle est la probabilité qu'un traitement soit efficace (marche) et à quel prix d'effets indésirables?

**Comment savoir si un médicament/intervention est efficace? C'ad conclusion sur le rapport bénéfice/risque (efficacité/effets indésirables)**

**⇒ essai thérapeutique contrôlé, randomisé, en double aveugle**

**Conceptualisé après la 2<sup>e</sup> guerre mondiale – *pour rendre les évaluations objectives***

- **Comparaison** (« contrôlé »)
  - Traitement/intervention actif
  - **Placebo**
  - Traitement de référence = qui existe déjà
- **ECHANTILLON : Population représentative de la population cible (= population dans laquelle on appliquera l'intervention)**

# Essai clinique

- Réponse placebo 10-30 %, réponse au médicament 30-40 % = 40-70 % dont environ 30 % de **non-répondeurs**
- Durée de la réponse placebo, en général, inférieure à la durée de la réponse à une intervention active
- En **l'absence de placebo** la comparabilité est compromise – efficacité de l'intervention peut être prédite parce que « je n'ai pas de traitement » marche moins bien donc on favorise le groupe actif

# Quand inclure un placebo dans un essai thérapeutique?

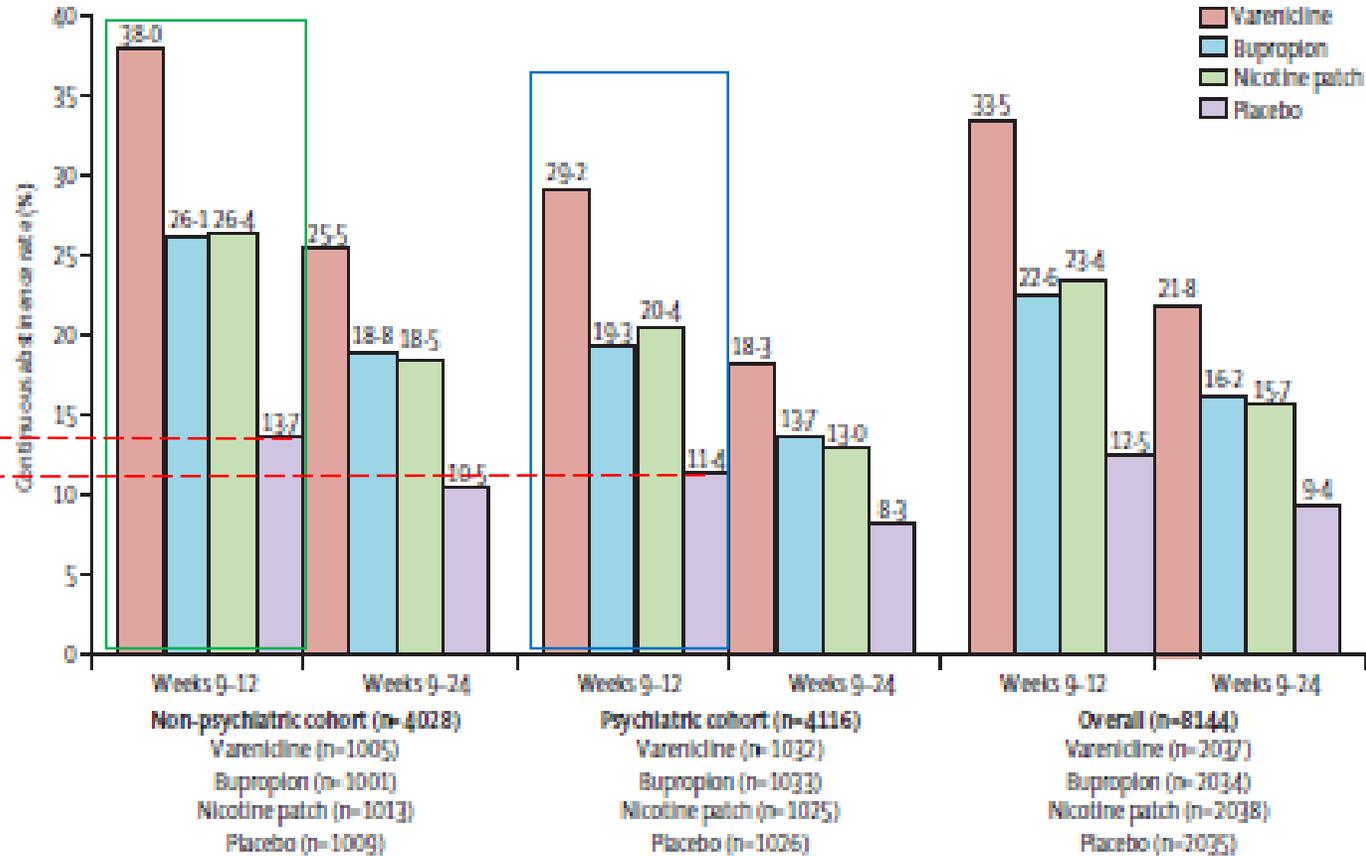
- Comparateur – le nouveau médicament/intervention – doit être mieux que le placebo
- *A ne pas utiliser de placebo si pathologie vitale et thérapeutiques efficaces existantes – éthiquement pas acceptable*

A noter:

- placebo à utiliser dans les études précliniques
- et aussi
- dans les études non-médicamenteuses – intervention vraie *versus* intervention fausse

Abstinence: varénicline, bupropion, patch nicotinique, triple placebo  
 N=8144: 4116 cohorte psychiatrique, 4028 cohorte non-psychiatrique

Les vrais effets



**Semaine 9-12**  
**Echantillon non-psychiatrique**

Placebo 13,7 %  
 Patch nicotinique 26,4 %  
 Bupropion 26,1 %  
 Varenicline 38 %

***Différence actif – placebo= vrai effet***  
**PN: 12,7%**

**Bupropion: 12,4%**  
**Varenicline: 24,3%**

**Echantillon psychiatrique**

Placebo 11,4 %  
 Patch nicotinique 20,4 %  
 Bupropion 19,3 %  
 Varenicline 29,2 %

***Différence actif – placebo=vrai effet***  
**PN: 9%**

**Bupropion: 7,9%**  
**Varenicline: 17,8%**

Anthenelli et al. 2016. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 387(10037):2507-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0. Epub 2016 Apr 22

# Réponse placebo

## *Mécanismes*

- Psychologiques

- Contexte social

- Expectation, conditionnement – plus l'expectation est élevée, plus la réponse placebo est élevée

- Neurobiologiques

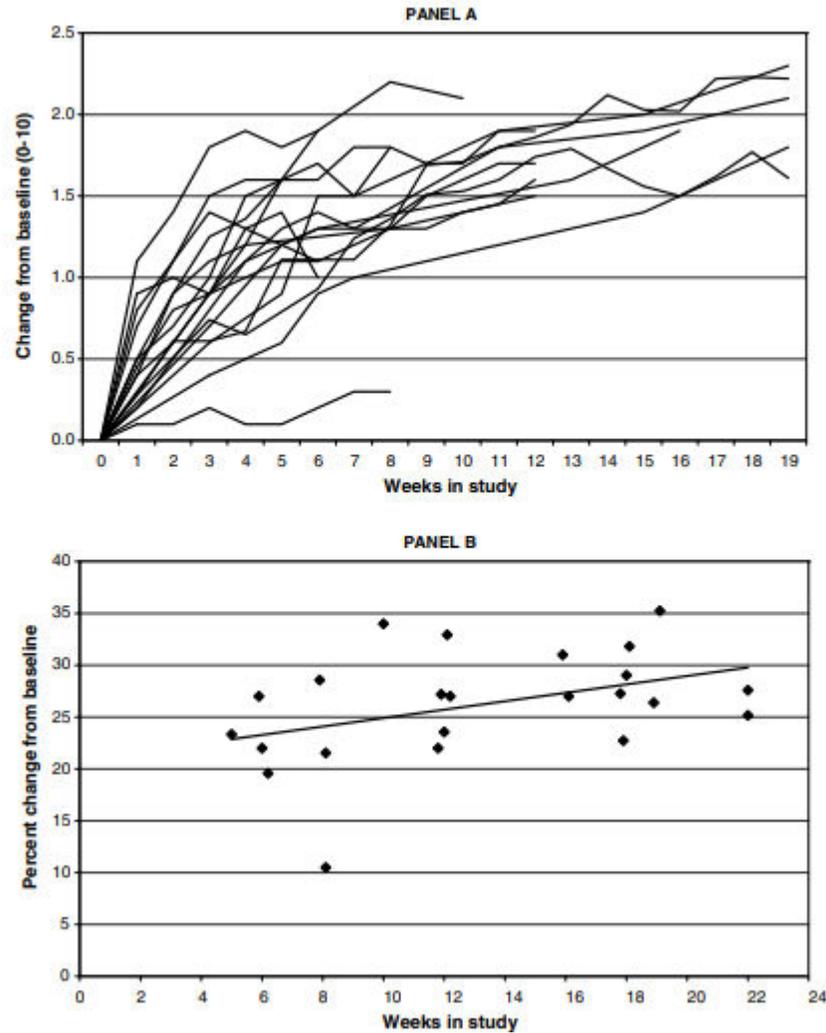
Effet analgésique du placebo – imagerie cérébrale – libération d'endorphines voire dépression respiratoire – antagonisme par naloxone

M. de Parkinson – placebo – libération de dopamine dans le striatum

Durée de la réponse placebo < de la durée de la réponse à une intervention active

**MAIS ce n'est pas toujours vrai**

Réponse placebo, douleur neuropathie périphérique: diabétique ou post-herpétique; études en double aveugle.

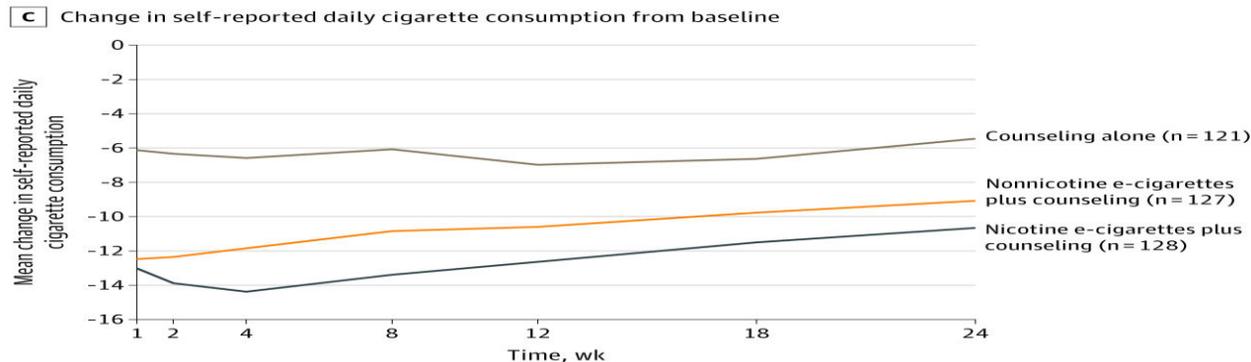
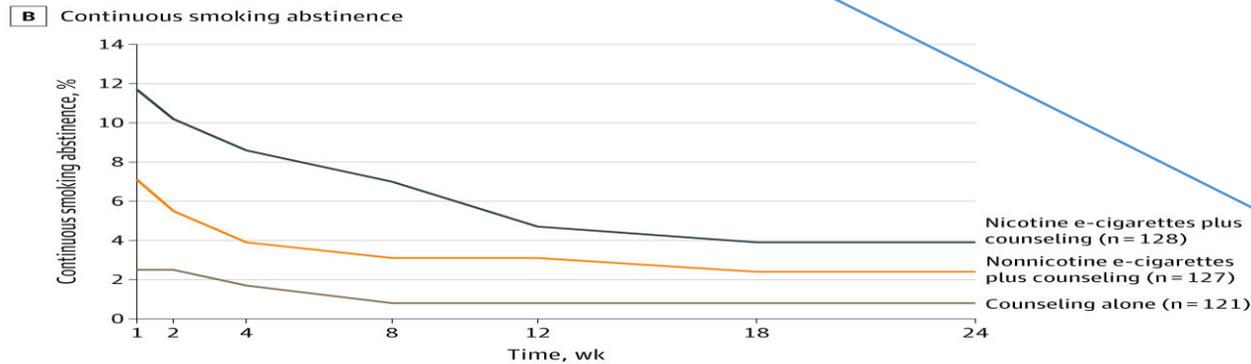
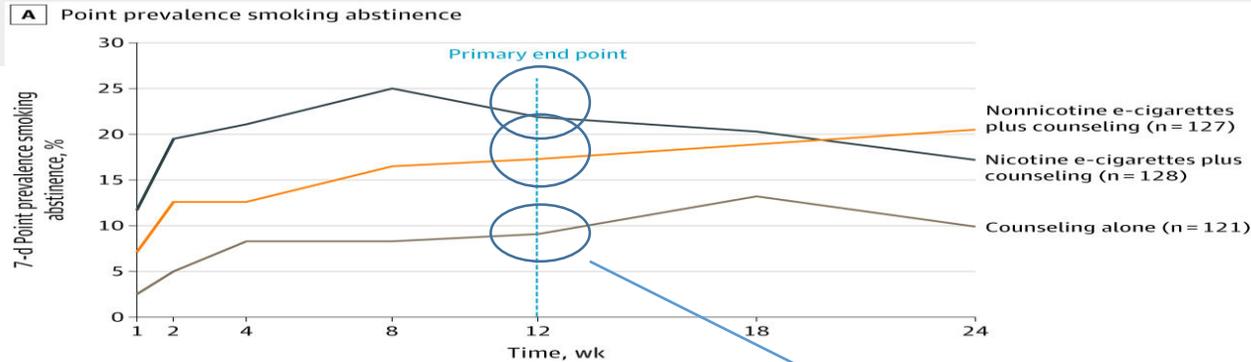


Augmentation de l'effet analgésique → 22 semaines  
Intensité de l'effet: 20 à 25 %,

Quessy, S. N., & Rowbotham, M. C. (2008). Placebo response in neuropathic pain trials☆. *Pain*, 138(3), 479-483.

From: **Effect of e-Cigarettes Plus Counseling vs Counseling Alone on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial.**

Eisenberg et al. JAMA. 2020;324(18):1844-1854. doi:10.1001/jama.2020.18889



Randomisée mais en ouvert.  
La meilleure étude à ce jour comparant SE DEN vs SE DESN (placebo)

A 12 semaines:  
SE DEN=SE DESN  
SE DEN>conseils – comparaison peu valide  
Abstinence continue:  
SE DEN=SE DESN=Conseil

Hróbjartsson A Gøtzsche PC Placebo interventions for all clinical conditions.  
Cochrane Database of Systematic Reviews 2010

Inclusion des études randomisée où il y a eu en outre d'un groupe placebo, un groupe sans aucune intervention (voir exemple SEDEN, Eisenberg et al. 2020).

Placebo significativement supérieur à rien toute pathologie/symptôme confondus

Rapport de risque (risk ratio, RR):

Variable binaire (oui/non) -0,93 % (IC 95 % -0,88 à -0,99)

Variable continue - 0,23 (IC 95% -0,28 à - 0,17)

Placebo significativement supérieur à rien toute pathologie/symptôme confondus

**Douleur:** -0.28\* (IC 95% -0.36 à -0.19)

**Nausée:** -0.25\* (IC 95% -0.46 à -0.04)

**Asthme:** -0.35\* (IC 95% -0.70 à -0.01)

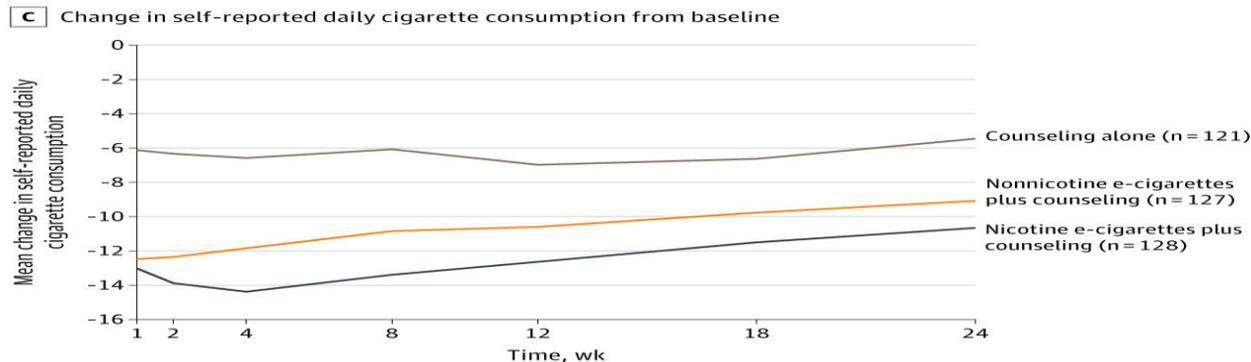
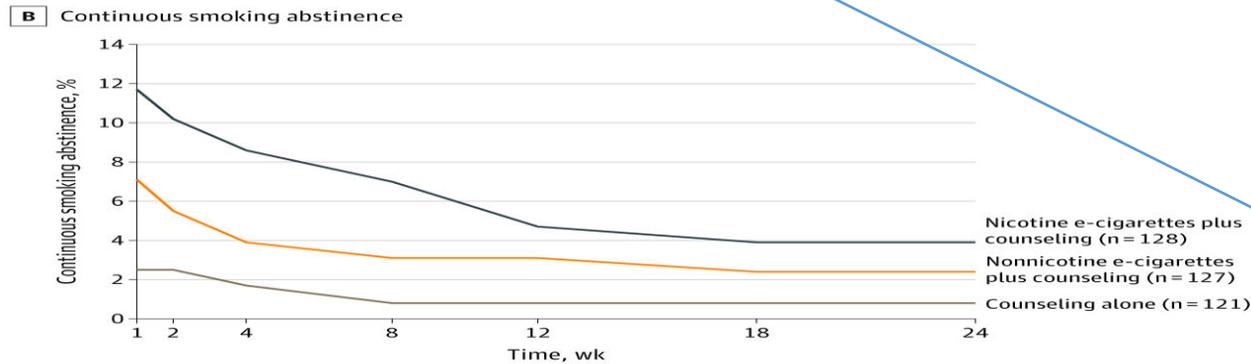
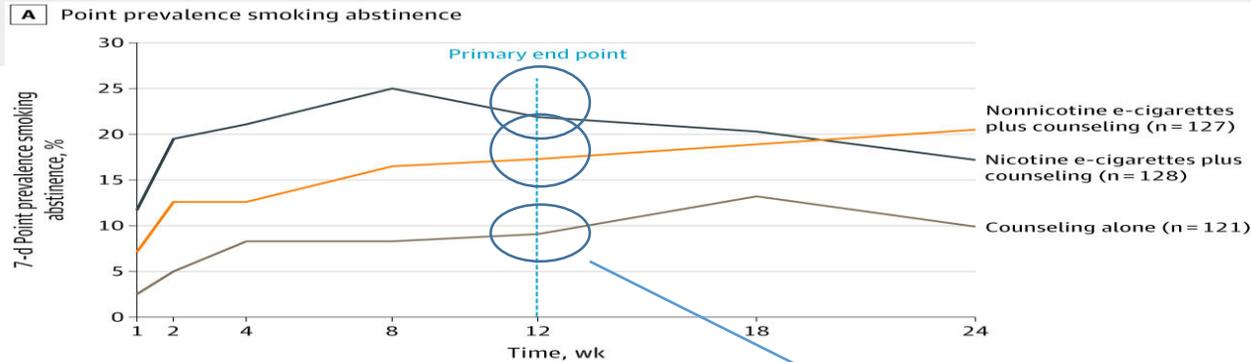
**Phobie:** -0.63\* (IC 95% -1.17 à -0.08)

Pour d'autres pathologies/symptômes: trop de variabilité – analyse inconclusive

\* moyenne standardisé

From: **Effect of e-Cigarettes Plus Counseling vs Counseling Alone on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial.**

Eisenberg et al. JAMA. 2020;324(18):1844-1854. doi:10.1001/jama.2020.18889



Randomisée mais en ouvert.  
La meilleure étude à ce jour comparant SEDEN vs SEDESN (placebo)

A 12 semaines:  
SEDEN=SEDESN  
SEDEN>conseils – comparaison peu valide  
Abstinence continue:  
SEDEN=SEDESN=Conseil

# Pratique clinique

- Médicament efficace – « effet du docteur »

A) le docteur explique, le donne par iv

B) docteur pas présent, pompe iv

Efficacité  $A > B$

En situation clinique l'effet de l'intervention ne peut pas être séparé de l'effet du clinicien: son attitude, conviction, confiance = augmentent la réponse placebo

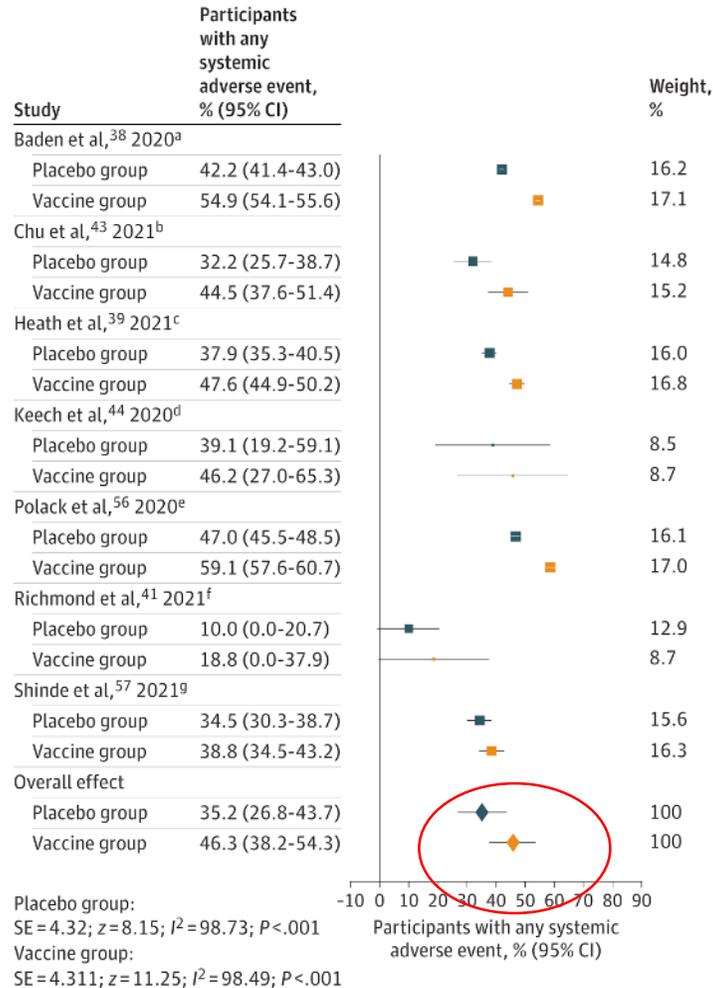
# Effet nocebo

- Effet placebo – effet/réponse positive
- Effet nocebo – effet/réponse négative – effet indésirable du placebo

Bleu – placebo du vaccin,  
orange - vaccin

### 1<sup>ère</sup> dose

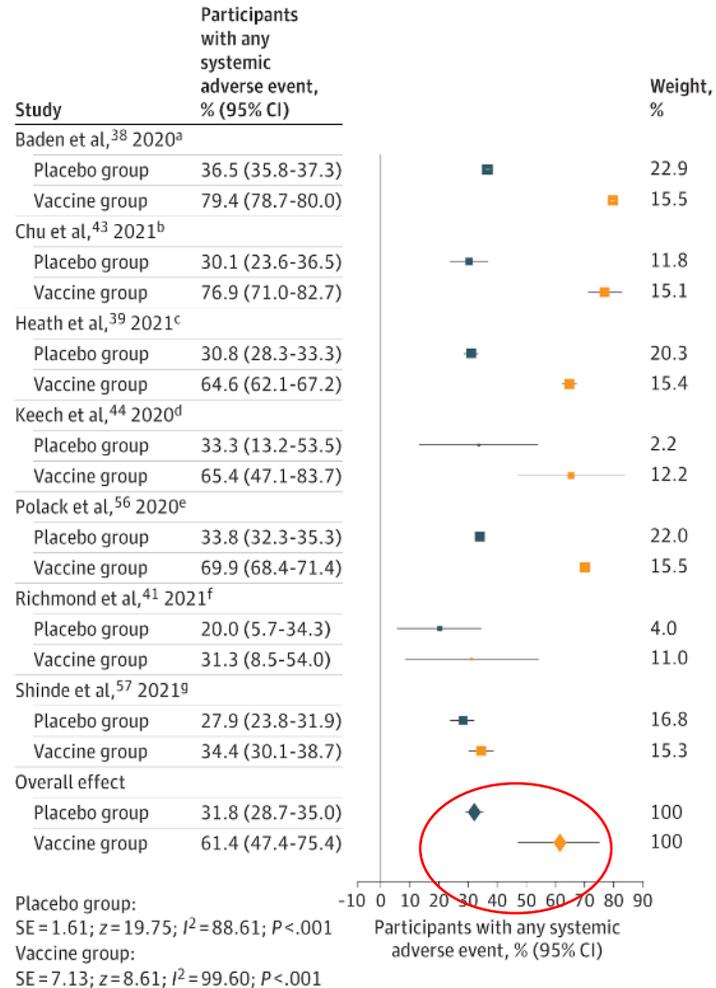
**A** First dose



Pas de différence

### 2<sup>e</sup> dose

**B** Second dose



Différence

Fréquence d'effets indésirables

1<sup>ère</sup> dose: placebo vaccin  
(35%) = vaccin (45%,NS)

→ effet nocebo du placebo de même intensité

2<sup>e</sup> dose: placebo vaccin (30 %) < vaccin (62 %)

# Conclusions

- L'inclusion d'un bras placebo est indispensable pour toute nouvelle intervention si éthiquement acceptable
- L'effet placebo (et nocebo) à avoir en tête lors de chaque prise en charge
- L'effet placebo est grandement véhiculé par le professionnel de santé (probablement l'effet nocebo aussi)
- Le cas individuel – « j'ai observé que cette intervention marche » ne peut pas être extrapolé au « cas général » = généralisation à d'autres patients.
- Le rôle de la recherche – l'acquisition des connaissances par des règles rigoureuses – est de se prononcer du « cas général » permettant des conclusions extrapolables à la population cible d'une intervention.

Merci de votre attention

