

Le placebo, croyances et savoir pour une clinique humaine

Nous avons tous connu des situations cliniques surprenantes, gratifiantes ou dérangeantes quand nous avons constaté un effet inexplicable d'un médicament prescrit sur la personne malade, positif voire miraculeux, que nous n'arrivons pas à expliquer par les attentes et les données du traitement prescrit. Nous avons constaté l'amélioration clinique voire la guérison, nous avons dit alors : « Ce malade est un malade imaginaire » ou « C'est un effet placebo ». Nous nous rappelons souvent ces histoires cliniques.

Pour moi, c'est une rencontre, il y a une dizaine d'années, d'une femme de 40 ans environ qui avait des céphalées depuis plus de 20 ans et qui lors de la visite de réévaluation, 3 mois plus tard, me dit avoir une amélioration extraordinaire avec la quasi disparition de ces céphalées quotidiennes et me remercie pour mon écoute de sa plainte. L'interrogeant sur la prise du médicament prescrit, elle me dit alors, en montrant son ordonnance bien rangée dans son sac, qu'elle ne l'avait pas pris et qu'elle la gardait précieusement au cas où ! Je ne l'ai plus revue depuis... Relatant mon expérience avec cette malade à un collègue de travail, il me dit : « Cette femme est hystérique et avait probablement exagéré ces céphalées et sa gêne ». Cet effet thérapeutique relève d'un effet placebo et bien mystérieux. Croyances ou savoir, c'est bien le cœur de ce sujet qui fait souvent débat.

C'est ce voyage dans nos histoires cliniques mystérieuses que je souhaite évoquer avec vous, comme je souhaite partager mes réflexions. J'inviterai la Bible, Saint Jérôme, Montaigne, Jésus, C. Cungi, O. Peper, C. Bernard, A. Trousseau, Benedetti, Decetty, Paul Tournier, Hippocrate, pour une meilleure compréhension de cet effet placebo dans le respect de cette personne malade.

J'aborderai trois volets de ce sujet qui a rempli des livres, je serai donc réducteur et simplificateur sur une question complexe, ce qui est une gageure. J'aborderai successivement : le placebo, sa définition et son histoire ; les connaissances actuelles sur le placebo ; les applications cliniques du placebo dans nos soins de tous les jours et la médecine de la personne.

Le mot placebo est issu du verbe latin « placere » à la première personne du futur : « je plairai ». Ce mot est retrouvé pour la première fois dans la traduction Vulgate de la Bible de Saint Jérôme au psaume 116, verset 9 : « Je plairai à l'Éternel dans le monde des vivants ».

Nous pouvons aussi remarquer ici que la traduction de Saint Jérôme n'est pas retrouvée dans nos bibles et qu'elle est une mauvaise traduction littéraire du mot juif, mieux exprimée dans la traduction : « Je marcherai devant l'Éternel, sur la terre des vivants ». Nous pouvons nous demander s'il s'agit d'une faute de traduction ou d'une incitation pour le lecteur transcrite par Saint Jérôme.

L'histoire raconte, dans l'Angleterre du XIV^{ème} siècle, que ce psaume était chanté lors des vêpres de l'office des morts par les jeunes moines chantant « le placebo » pour récolter les dons de la famille du défunt, et, ainsi, le mot prend une signification de flatterie.

Au XVI^{ème}, Montaigne décrit dans « Les Essais » l'importance de l'imagination et de la confiance dans le processus de guérison : « *Pourquoi pratiquent les médecins ayant d'avance la créance de leur patient avec tant de fausses promesses de guérison, si ce n'est afin que l'effet de l'imagination supplée l'imposture de leur décoction ? Ils savent ce qu'un des maîtres de ce métier leur a laissé par écrit, qu'il s'est trouvé des hommes à qui la seule vue de la médecine faisait opération* ».

« *Une femme pensait avoir avalé une épingle avec son pain et se tourmentait comme ayant une douleur insupportable au gosier, où elle pensait la sentir arrêtée ; mais parce qu'il n'y avait ni enflure ni altération par le dehors, un habile homme, ayant jugé que ce n'était que fantaisie et opinion... la fit vomir et jeta à la dérobée dans ce qu'elle rendit une épingle tordue. Cette femme, cuidant [: 'croyant', 'pensant', en vieux français – ndlr] l'avoir rendue, se sentit soudain déchargée de sa douleur.* »

Le sens de flatterie - caresser dans le sens du poil - est celui de cette époque.

Le mot de placebo va apparaître dans le monde médical en 1795, puis en 1811, dans le dictionnaire médical anglais, le Motherby's New Medical Dictionary et définir « any medicine adapted more to please than benefit the patient ». Alors intervient un autre sens pour les médecins, celui de banal ou commun, définition reprise et fixée par O. Peper en 1933.

Le médecin n'est pas innocent dans la relation thérapeutique. Il y a donc pour le médecin soignant une notion de plaire au malade pour lui apporter du bien, si possible la guérison. Les effets produits par nos thérapeutiques sont-ils toujours rationnels ? Le placebo et la façon de l'utiliser par le médecin va colorer la relation soignant-soigné. Nous retrouvons ces notions dans la définition moderne de « l'alliance thérapeutique » telle que la définit Charly Cungi. Nous la développerons dans la suite de cet exposé.

Depuis toujours, les médecins étudient les effets des médicaments sur l'organisme du malade ; c'est la pharmacologie : branche des sciences médicales qui étudie les propriétés chimiques des médicaments et leur classification (Larousse). Les propriétés d'une substance inerte sont contenues dans l'**effet placebo**. La substance inerte est appelé **placebo**. Ce placebo ressemble à un vrai médicament ou 'verum' car il a un effet propre, donc la substance n'est pas aussi inerte que cela ! La banalisation de l'effet placebo, dans nos temps modernes, a étendu le placebo et l'effet placebo à des émulsions, des parfums, des musiques, ... C'est un pied de nez sémantique que de faire référence à « Ave verum corpus » signifiant « Salut vrai corps ». Écoutons ce chant, pour ressentir tout son effet bénéfique sur notre âme et notre corps. C'est un effet du verum ou du placebo : ressentir une émotion et un bien être par la musique. C'est le résultat qui compte ?

Il y a ici une référence aux miracles et à la guérison miraculeuse. Si nous ouvrons à nouveau la Bible, nous trouvons, dans les miracles, les ancêtres de l'effet placebo.

En Jean 9, 11 : « *Il répondit : L'homme qu'on appelle Jésus a fait de la boue, l'a appliquée sur mes yeux et m'a dit : 'Va au bassin de Siloé et lave-toi'. J'y suis donc allé, je me suis lavé et j'ai pu voir* ».

Dans le récit de cette guérison, nous retrouvons les bases de l'effet placebo :

Un médecin : ici Jésus est soignant du corps et de l'âme ; un patient : l'aveugle-né qui fait confiance ; un placebo : la salive (pouvoir de cicatrisation) et la boue, sans pouvoir particulier apparemment ; et enfin une guérison miraculeuse qui fait témoignage, donc plaît à Dieu.

Au XIX^{ème} siècle, Claude Bernard veut expérimenter les médicaments et, dans son livre 'Introduction à la méthode expérimentale' en 1855, il explique : « *Un médecin qui essaye un traitement et qui guérit ses malades est porté à croire que la guérison est due à son traitement. Tous les jours, on peut se faire les plus grandes illusions sur la valeur d'un traitement si on n'a pas recours à l'expérience comparative* ».

Le docteur Armand Trousseau (1801-1867) sera le premier à administrer en France à ses patients des placebos en leur disant qu'il s'agit de médicaments. Il est aussi le premier à comparer leur efficacité à celle de réels médicaments. Ceci l'amène à faire une découverte thérapeutique fondamentale : **l'efficacité d'un traitement fonctionne selon la confiance que lui accordent le malade et le médecin.**

En 1958, dans le Dictionnaire des Termes Techniques de Médecine, une nouvelle définition est diffusée : *l'effet placebo va être attribué à toute substance inerte ayant des effets psychophysiologiques sur le sujet amenant à sa guérison.*

Il y a plusieurs questions sur cet effet placebo qui a pris une ampleur dans la médecine moderne. Le levier le plus important à mon avis est l'Evidence Based Medicine (EBM). Il s'agit de guider la prescription par des études, de plus en plus précises et puissantes, études individuelles ou lectures de synthèse. Cette exigence amène à la prolifération des études et à promouvoir une médecine par les preuves de l'expérience clinique. Nous avons donc une obligation à traiter nos patients en suivant des recommandations avec un niveau de preuves d'efficacité suffisantes. Ceci nous a éloignés de l'Art de la médecine, réduite à une relation compassionnelle. Dans une étude d'un médicament, la comparaison de ce médicament avec le placebo est indispensable et précède les comparaisons entre médicaments. Mais cette comparaison simple est justement mise en doute et oblige à utiliser des études en double aveugle : le médecin ne sait pas s'il prescrit le placebo ou le médicament testé, le verum, le malade ne sait pas s'il reçoit l'un ou l'autre. Hippocrate, qui associait le malade et le médecin contre la maladie, parlait de « *combat et farce jouée à trois personnages : le malade, le médecin et la maladie* ». Car c'est bien le cas pour l'effet placebo : Est-il comparable à un verum ? A-t-il une action propre ? Est-il lié à l'attitude du médecin qui prescrit ? Au malade qui le reçoit ? Probablement aux deux personnes de cette scène de la relation médicale. La substance est-elle aussi inerte ? Cet effet de substance inerte est connu depuis l'antiquité (cf. la médecine égyptienne) et très récemment son efficacité a été comparée et reconnue identique à l'effet de l'homéopathie. Cet effet est mesuré ; pour le traitement de la douleur, il est évalué entre 30 et 40 pour cent et avec la même efficacité sur l'asthme, l'eczéma, l'ulcère du duodénum... pour toutes les maladies dites psychosomatiques. La médecine moderne, l'intelligence artificielle ou la médecine sans médecin, l'aide à la décision par l'ordinateur, peuvent-elle utiliser l'effet placebo ? Quelle fiabilité pour les 'datas' qui vont cumuler des millions de résultats sur des bases sujettes à discussion ? Beaucoup de questions et peu de réponses, « *des îlots de certitudes dans un monde d'incertitude* » (E. Morin).

Les neurosciences et l'effet placebo : une nouvelle aventure.

Par rapport aux questions posées, il a fallu essayer de mieux comprendre ce qui se jouait dans le placebo et son effet.

Première distinction : c'est **l'effet nocebo**, effet de nuire qui a été observé en administrant un verum ou un placebo. Ainsi, il a été remarqué que selon l'humeur, l'attitude négative du médecin : « Je vais vous donner un petit comprimé, j'espère qu'il n'aura pas d'effets secondaires pour vous », la réponse varie dans 30% des cas. Le médecin compétent, hospitalier, reconnu, pour lequel on aura fait beaucoup de kilomètres sera plus inducteur d'effet placebo et encore plus s'il est optimiste. Et selon le malade, la réponse va varier avec sa confiance, sa compréhension du traitement, sa compliance à suivre la prescription (« Si ce médicament n'est pas efficace ? Si j'ai des maux d'estomac ? Si j'ai des vertiges ? »). Une attente négative va diminuer le résultat thérapeutique et va créer de nouveaux symptômes liés à l'administration du médicament.

« *La réponse au placebo dépend plus de facteurs contextuels que de prédisposition individuelle.* » (Lasagna et al., 1980). Ces travaux ont donc montré l'importance du contexte.

Le contexte a été défini par de nombreuses études concernant l'effet placebo :

- la taille du comprimé : les gros ont plus d'effets positifs.
- le goût du médicament : plus c'est amer, plus c'est efficace.
- la couleur du médicament (études de l'industrie)
 - bleu et le rose pâle : anxiolyse,
 - rouge : stimulant,
 - marron : laxatif...
- le mode d'administration du médicament : plus c'est technique, plus c'est efficace.
- le coût du médicament : plus c'est cher, plus c'est bon. Freud l'avait bien compris !

... et beaucoup de constatations qu'un bon clinicien a bien discernées mais il faut des preuves.

S'il y a une réponse, d'où vient-elle ? La connaissance du fonctionnement du cerveau par IRM fonctionnelle, par la tomographie par émission de positons associée au scanner (TEP scan), par l'imagerie des connexions cérébrales va donner quelques réponses et entraîner aussi bien des questions.

La douleur va servir de base à cette recherche. En 1978, Levine J.D. & al. publient, dans le Lancet : '*The mechanism of placebo analgesia*'. Cette publication va prendre comme modèle la douleur dentaire réduite de 39% avec un placebo et cet effet est bloqué par l'administration de naloxone (puissant anti-opioïde). La conclusion est que l'effet placebo est sous la dépendance des endorphines. Son efficacité va donc dépendre de la qualité du système opioïde endogène.

De nombreuses études vont montrer alors que le cerveau, dans la zone des noyaux gris profonds, mais aussi le tronc cérébral, sécrète des opioïdes endogènes lors d'un effet placebo.

Les travaux de Benedetti, très connus dans ce domaine du placebo (*'Potentiation of placebo analgesia by proglumide'*, in Lancet), ont démontré que le système des transmetteurs qui accompagne le placebo peut être activé en bloquant la cholécystokinine.

Il a été montré dans des modèles de douleur et chez des malades de Parkinson que l'effet placebo était lié à la sécrétion de Dopamine dans le noyau striatum. La dopamine et les opioïdes sont les éléments de stimulation de la partie émotionnelle de la douleur. Rangville, au Canada, a obtenu des résultats similaires avec des malades recevant une stimulation douloureuse et mis sous hypnose. Nous pouvons extrapoler que toutes les techniques qui utilisent la relaxation, la gestion des émotions, vont augmenter cet effet placebo/opioïdes. C'est donc un effet qu'il faut utiliser et qui fait partie de la réponse thérapeutique.

Les travaux qui explorent *l'empathie* vont aussi préciser le fonctionnement cérébral et le placebo. L'empathie est définie par le partage de ses émotions avec autrui, l'éprouvé d'une distinction entre soi et l'autre, la régulation de ses émotions. L'imagerie explore l'empathie affective immédiate et automatique pour tout individu vis-à-vis de la souffrance de l'autre. Les études de Decety (2010) et de Benedetti (2015) vont montrer que la réponse thérapeutique est bonifiée par une attitude empathique. Elle va diminuer la douleur, le désagrément qu'elle entraîne et la souffrance qui l'accompagne.

Là encore, la guérison miraculeuse du lépreux relie l'effet placebo et l'empathie de Jésus pour celui qui souffre.

Dans Marc 1, 40-44 :

« Un lépreux vient trouver Jésus ; il tombe à ses genoux et le supplie : « Si tu le veux, tu peux me purifier ». Pris de pitié devant cet homme, Jésus étendit la main, le toucha et lui dit : « Je le veux, sois purifié ». A l'instant même, sa lèpre le quitta et il fut purifié. Aussitôt Jésus le renvoya avec cet avertissement sévère : « Attention, ne dis rien à personne, mais va te montrer au prêtre. Et donne pour ta purification ce que Moïse prescrit dans la Loi : ta guérison sera pour les gens un témoignage ».

Enfin, de ces différentes études, nous pouvons dire que l'effet placebo est dépendant des endorphines (douleur) et de la dopamine (coordination) en relation avec le noyau accumbens (la récompense). La science m'apprend peu de choses, mais elle rationalise, elle précise, va consolider le clinicien, convaincre ceux qui ne croient que ce qu'ils voient et enfin poser plein d'autres questions sans réponses...

Le Placebo et la clinique.

Nous utilisons tous les jours l'effet placebo sur notre lieu de consultation simplement par l'accueil de l'autre, de sa souffrance, et une écoute attentive ; mais comme dans 'Le Bourgeois gentilhomme' de Molière Monsieur Jourdain fait de la prose, c'est-à-dire sans le savoir.

Une étude récente montrait qu'en Europe le malade avait de moins en moins de temps pour dire sa plainte et sa demande, quelques minutes avant que le médecin lui coupe la parole et passe à l'interrogatoire. Les travaux de Sigmund Freud avaient bien montré la qualité de la relation entre le médecin et le malade ; il utilisait les mots de « mécanisme transférentiel ».

L'effet placebo est directement lié à la qualité de notre relation avec le malade. Il renvoie à la relation que nous avons avec la personne malade, non avec l'organe malade. À partir de cette relation nous faisons alliance avec la personne et nous contractualisons avec elle pour combattre la maladie ou éviter ses dégâts si elle est chronique. Ce contrat ne peut pas être délié par le médecin. Charly Cungi nous exhorte à cette '*alliance thérapeutique*' et à être thérapeute en étant professionnel (nos connaissances de la science médicale sont indispensables), empathique (sensible à la souffrance d'autrui), chaleureux (aimer les gens) et authentique (avoir un langage de vérité). Ce dernier point me paraît essentiel. Nous avons trop souvent vu ou entendu des soignants avoir utilisé le placebo de manière choquante : « J'ai vidé la gélule, je lui ai donné et il a été calmé : il n'avait pas mal ! Conclusion : c'est du cinéma ! ». Pauvre soignant, récusant la souffrance de l'autre, aveugle à sa propre efficacité thérapeutique, gâchant la relation humaine !

En vrai, c'est, probablement, comme l'écrit Paul Tournier dans son livre « Médecine de la personne » en citant Hippocrate, « *la nature qui guérit, c'est-à-dire la force vitale que Dieu donne à l'homme* ».

Nous ne sommes, avec humilité, que des médecins qui permettent aux malades d'être « *écoutés toujours, soulagés souvent, guéris parfois* » (Louis Pasteur). Toutes les armes peuvent être proposées aux malades, à nous de choisir avec lui les plus appropriées sans attente miraculeuse, mais avec l'envie de corriger les erreurs de la vie du malade, ruptures de sens qui nous ont amenés à nous rencontrer. Rencontre singulière d'un médecin et d'une personne !

Le placebo recouvre de son voile d'incertitude nos pronostics hasardeux. Les effets de nos prescriptions ne nous sont pas tous connus. Qu'elles soient bénéfiques à ceux qui nous font confiance !