Université de Lille 2
Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)
Master Sciences pour la Santé

Amira DABRI

# Intérêt et Impact du contrôle-placebo dans les essais cliniques

Sous la Direction du Dr Maria José Garcia-Fernandez

Mémoire de fin d'études - 2ème année de Master
Année universitaire 2017-2018
Master "Sciences pour la santé"
Parcours 'Healthcare Buisiness' - Recherche Clinique

Composition du jury:
Pr Marc Lambert, Président de jury
Dr Maria José Garcia-Fernandez, Directrice de mémoire
Pr Delphine Staumont-Sallé, PU-PH Service de Dermatologie, CHU de Lille

Date de Soutenance: 08 octobre 2018

Faculté Ingénierie et Management de la Santé - ILIS
42 rue Ambroise Paré
59120 Loos

# REMERCIEMENTS

Le travail de mémoire de fin d'études représente l'accomplissement d'années d'études ayant permis la production de cet écrit . Le raisonnement entrepris dans ce travail n'aurait pu être abouti sans l'aide et le soutien des personnes m'ayant accompagné de près ou de loin dans cet exercice.

Ainsi, je tiens à remercier en premier lieu Madame la Docteur Maria José Garcia Fernandez, pour l'investissement, la gentillesse et la disponibilité dont elle a fait preuve en m'accompagnant tout au long de ce travail en tant que Directrice de mémoire.

Je remercie sincèrement Monsieur le Professeur Alain Durocher, pour ses précieux conseils quant à l'orientation de mon raisonnement, ainsi que Monsieur le Professeur Marc Lambert, Président de Jury, pour son jugement d'expert et son investissement.

Je tiens à remercier chaleureusement Madame la Professeur Delphine Staumont-Sallé, pour son esprit pédagogique qui m'a en partie inspiré le sujet de ce mémoire, ainsi que pour son soutien et sa bienveillance de chaque minute, à la fois dans la réalisation de cet écrit, et dans mon activité en tant qu'Attachée de Recherche Clinique à ses côtés, au sein de la Clinique de Dermatologie de l'Hôpital Claude Huriez.

Pour leur gentillesse et leur soutien sans faille, je souhaite remercier Madame la Docteur Claire Vicentini ainsi que mes collègues Attachés de Recherche de Clinique, tout particulièrement Monsieur Benoit Minart et Madame Emilie Leriche, mais aussi, Monsieur Mustapha Ouanezar, Madame Paola Corazao-Rozas, Monsieur David Gilbert ainsi que Madame Fanny Andre.

Je remercie bien entendu mon interlocuteur dermatologue avec qui j'ai eu l'occasion de m'entretenir au sujet de ma problématique de mémoire, ainsi que toutes les personnes ayant contribué à ma réflexion.

Je remercie également tous les professeurs, intervenants, et employés d'ILIS, ayant enrichi ma formation tout au long de ces années d'études, ainsi que mes camarades de promotion avec lesquels un soutien mutuel a été précieux.

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION 1

I. EFFET PLACEBO : DEFINITIONS ET MECANISMES D'ACTION 3

1. DEFINITION ET HISTORIQUE DU PLACEBO 3
2. LES MECANISMES D'ACTION DE L'EFFET PLACEBO 8
3. CONTROLE PLACEBO : PRINCIPE ET INTERET 13

II. ETUDE DE L'EFFET PLACEBO DANS LES ESSAIS CLINIQUES ; DESILLUSIONS ET EFFET NOCEBO 22

1. LES DESILLUSIONS DE L'ETUDE DE L'EFFET PLACEBO 22
2. L'EFFET NOCEBO 26

III. ANALYSE DE L'INTERET ET DE L'IMPACT DU CONTROLE PLACEBO EN DERMATOLOGIE INFLAMMATOIRE 32

1. PHYSIOPATHOLOGIE EN DERMATOLOGIE INFLAMMATOIRE : EXEMPLE DE LA DERMATITE ATOPIQUE 33
2. ANALYSE DE L'IMPACT DU CONTROLE PLACEBO EN DERMATOLOGIE 39

IV. DISCUSSION, RECOMMANDATIONS ET OUVERTURE 46

1. REFLEXION ETHIQUE : USAGE DU PLACEBO EN DEHORS DES ESSAIS CLINIQUES CONTROLES 46
2. RECOMMANDATIONS 50
3. OUVERTURE : LE DEBAT SUR L'HOMEOPATHIE. 54

CONCLUSION 57

BIBLIOGRAPHIE 59

TABLE DES ILLUSTRATIONS

GLOSSAIRE

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

# INTRODUCTION

L'usage du placebo fait partie intégrante de la pratique en recherche clinique. Indispensable dans les essais cliniques contrôlés, il permet de comparer l'efficacité d'une thérapie expérimentale à un témoin censé être neutre. L'utilisation des médicaments placebo fait également partie du paysage clinique, même si le sujet ne s'aborde pas aisément.

Ce que l'on qualifie d'effet placebo est, depuis sa découverte, un mystère scientifique. Source d'inspiration de nombreuses études qui ont permis petit à petit d'amorcer une élucidation, l'effet placebo reste la preuve que le corps et l'esprit humain ont encore beaucoup à nous faire découvrir scientifiquement parlant.

En tant que professionnels de la recherche clinique, nous appréhendons le concept de l'effet placebo lors d'études cliniques utilisant un contrôle par placebo. Lors de ces essais, l'interrogation de savoir si un patient reçoit le placebo ou la molécule expérimentale qu'il espère tant, polarise l'attention à la fois du sujet et de l'équipe médicale, d'où la nécessité d'un design d'étude en double aveugle.

En tant qu'attachée de recherche clinique au sein de la Clinique de Dermatologie de l'Hôpital Claude Huriez [Centre Hospitalier Universitaire de Lille – CHU de Lille], il était intéressant de voir se mettre en place ces interrogations lors de randomisations de patients dans des essais cliniques contrôlés (ECC). A travers notre expérience professionnelle, nous nous sommes vite rendu compte du potentiel placebo qu'abritait le domaine médical de la dermatologie. Des interrogations sont alors progressivement apparues, et une problématique est née :
***Quel est l'intérêt et l'impact du contrôle placebo dans les essais cliniques ?***

Afin d'y répondre, nous mènerons notre réflexion en entreprenant une analyse de la littérature scientifique, que nous enrichirons d'une analyse sur le terrain. Ce retour expérience nous permettra de mettre en perspective les notions de placebo et de nocebo, que nous aborderons dans cet écrit.

Dans un premier temps nous introduirons notre réflexion en discutant de l'apparition du placebo et du contrôle placebo dans l'Histoire, puis nous décrirons les mécanismes psychologiques et physiologiques pouvant expliquer l'effet placebo. Cette première partie de notre développement se clôturera sur des rappels en termes de recherche clinique sur les essais contrôlés et randomisés afin d'expliquer leur intérêt scientifique.

Il s'agira dans une seconde partie de notre développement d'aborder les versants négatifs du contrôle et de l'effet placebo, et notamment de décrire ce qu'on appelle l'effet nocebo.

Cela posera ainsi les bases de notre réflexion avant de passer à une troisième partie ; nous analyserons l'intérêt et l'impact du contrôle placebo à travers une étude de cas précis, dans le cadre d'essais cliniques en dermatologie inflammatoire. Afin de compléter notre raisonnement, nous réaliserons un entretien semi-directif avec un dermatologue-vénérologue, et médecin investigateur pour des ECC en Dermatologie. Nous confronterons ainsi ces différentes composantes de notre travail, afin de dégager des pistes de réponses à notre problématique, ainsi que des pistes de recommandations face aux situations identifiées.

Pour conclure notre réflexion, nous aborderons l'aspect éthique entourant cette problématique, et nous ouvrirons notre pensée en abordant le débat actuel concernant la médecine homéopathique.

# I. EFFET PLACEBO : DÉFINITIONS ET MÉCANISMES D'ACTION

## 1. Définition et Historique du placebo

### 1.1. Définition.s

Au regard du sujet que nous souhaitons analyser, revoyons quelques définitions de base afin de contextualiser notre propos.
Quelle définition donne-t-on au terme 'médicament' ?
Selon le Code de la Santé Publique - article L5111-1 ; « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. ».[1]

Une substance médicamenteuse est composée d'un ou de plusieurs principes actifs, ainsi que d'un ou de plusieurs excipients. Un principe actif est « une substance présente dans le médicament qui lui confère ses propriétés thérapeutiques ou préventives » [2], tandis que l'excipient est une substance non active, synonyme d'innocuité, servant souvent d'apport gustatif ou de stabilisateur au sein de l'ensemble. A titre d'exemple, le paracétamol est une substance active tandis que le saccharose peut être utilisé comme excipient.

Un principe actif est développé dans le but d'apporter un effet thérapeutique à un patient. L'effet thérapeutique est décrit comme «une amélioration mesurable, immédiate ou retardée, transitoire ou définitive, de l'état de santé ou du bien-être d'un sujet en rapport avec l'utilisation d'un médicament et, a priori, explicable par une ou plusieurs de ses propriétés pharmacologiques». [3]
On explique ainsi qu'il s'agit bien de la substance active qui déclenche cet effet thérapeutique. Ces définitions sont absolument sensées, mais une question subsiste.

**Qu'en est-il d'un placebo ?**

Le terme « placebo » provient du latin « je plairai », du verbe « placere » - plaire. [4]
Il s'agit d'une substance ne possédant aucune substance active, sans véritable dessein thérapeutique, mais tout de même utilisé dans un contexte thérapeutique auprès d'un patient.

Un placebo peut exister sous différentes formes galéniques selon le contexte thérapeutique de base ; comprimés, injections sous-cutanées, perfusions, [...], il peut même s'agir d'une intervention chirurgicale placebo, même si cela reste plutôt rare.

Il existe également deux types de placebo ; les placebos « purs » et les placebos dits « impurs ». Un placebo pur est une substance dépourvue de principe actif, mais tout de même prescrit pour une situation médicale particulière (à l'instar du sérum physiologique par exemple), tandis qu'un placebo impur est un produit ne présentant pas de preuve scientifique concrète de son action pharmacologique, telles que les substances homéopathiques par exemple. [5]

Depuis plusieurs décennies, la communauté scientifique s'interroge sur ce qu'on appelle « l'effet placebo ». Il s'agirait d'un effet thérapeutique avéré se produisant chez un patient, après la prise d'une substance placebo.

Spécialistes en recherche clinique, nous connaissons plus particulièrement le placebo comme la substance « témoin » utilisée dans bon nombre d'essais cliniques afin de tester l'efficacité d'un traitement expérimental. Cependant, au-delà de sa fonction d'outil comparatif, il est un phénomène scientifique à part entière, entouré encore aujourd'hui d'une aura mystérieuse.

Afin de comprendre comment l'outil scientifique est né, intéressons-nous dans un premier temps à la découverte de l'effet placebo dans l'Histoire.

### 1.2. Le placebo dans l'Histoire

Le terme placebo au sens médical est apparu dans la littérature scientifique vers la fin du 18ème siècle. On retrouve notamment l'une des premières définitions données

au placebo, dans une nouvelle édition du dictionnaire médical *'Quincy's Lexicon-medicum : a new medical dictionary'* en 1811 : «  an epithet given to any medicine adapted more to please than to benefit the patient ». [6] Autrement dit, le placebo est décrit comme le qualificatif donné à tout médicament conçu pour faire plaisir au patient, plutôt que pour lui apporter un véritable bienfait. On rejoignait donc ici l'étymologie du terme et l'idée que la substance ne sert qu'à 'satisfaire' le patient dans sa prise en charge.

Ainsi, avant  le milieu du 20ème siècle, nous parlions de placebos pour désigner les « médicaments » factices alors utilisés par nombre de praticiens pour 'traiter' leurs patients, sous la forme de comprimés au pain, au sucre, de gouttes d'eau simplement colorées, etc. Ces placebos étaient jugés plus opportuns pour des patients moins intelligents et plus névrosés que les autres, répondant mieux à cette médication déceptive. [6]

Parallèlement, l'efficacité d'une nouvelle substance médicamenteuse n'était admise que sur décision d'experts scientifiques, sans comparaison de l'efficacité du produit à d'autres substances. Cependant, les années 1800 ont tout de même vu apparaitre les prémisses des tests comparatifs.

### 1.3. L'apparition du contrôle placebo

L'une des pratiques médicales courantes à cette époque était ce qu'on peut appeler le 'perkinisme', à savoir l'application de tiges métalliques sur le corps d'un patient, méthode supposée permettre de soulager ce dernier de certains de ses maux, grâce à l'électromagnétisme.

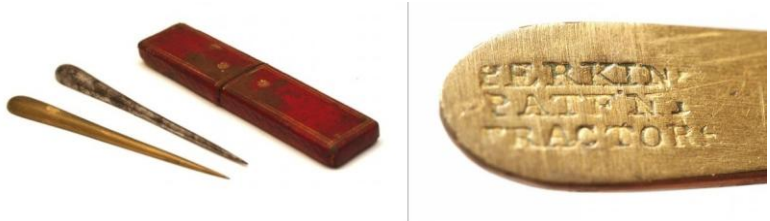


**Illustration 1: 'Perkins tractors - 1790s' - 'tiges métalliques de Perkins', tirant leur nom de leur créateur, le Dr Elisha Perkins (1741-1799)**

Bien que l'efficacité de cette méthode fût depuis assez contestée par les scientifiques [7], elle permit d'inspirer le premier 'contrôle-placebo' connu de l'Histoire. En effet, au tout début du 19ème siècle, John Haygarth, un médecin anglais, décida de réaliser une expérience avec ces tiges métalliques. Il utilisa des tiges métalliques factices faites de bois, sur cinq patients ; 4 se sentirent soulagés de leurs maux. Le lendemain, il utilisa cette fois-ci de réelles tiges métalliques sur les mêmes patients, quatre des cinq patients ressentirent encore une fois un soulagement. Il commenta alors au sujet des résultats de l'expérience, "'an important lesson in physic is here to be learnt, the wonderful and powerful influence of the passions of the mind upon the state and disorder of the body. This is too often overlooked in the cure of diseases […] what wonderful effects the passions of hope and faith, excited by mere imagination, can produce on disease"[6].
Haygarth conclut que le pouvoir d'imagination est le « meilleur médiateur entre corps et esprit » [6]. Déjà à cette époque, sans la recherche dont l'effet placebo fera l'objet par la suite, il évoquait déjà ce pouvoir du psychisme sur le corps.

En 1863, un essai utilisant un placebo est réalisé pour évaluer si un traitement pour le rhumatisme articulaire modifiait l'évolution naturelle de la maladie. Le placebo administré était de la teinture de quassia. L'essai conclut sur un arrêt naturel de la maladie, le placebo n'ayant pas eu d'impact sur la celle-ci, mais ayant permis de ménager les patients en attendant de laisser la maladie disparaitre d'elle-même. [6]

Il aura fallu attendre le 20ème siècle pour assister aux premiers essais cliniques utilisant un contrôle par placebo. Dans les années 30, le terme 'placebo' fut de plus en plus utilisé pour décrire la substance inerte utilisée dans les essais cliniques pour contrôler l'efficacité d'un traitement. Durant cette période, plusieurs essais contrôlés furent réalisés afin de tester un vaccin contre le rhume, et qui faisaient suite à des essais non contrôlés aux résultats positifs pour ce traitement. Cependant, les conclusions furent négatives, et cela principalement dû au fait que les patients ayant reçu le vaccin 'placebo' montrèrent une importante réduction d'apparitions de rhumes, à l'instar des groupes ayant reçu le 'vaccin' et des patients inclus dans les précédents essais non contrôlés. [6]

C’est ainsi que petit à petit, l’effet placebo commença à se faire un nom au sein de la communauté scientifique. Puis, arriva ce qu’on pourrait appeler le ‘tournant Beecher’.

### 1.4. Le tournant Beecher: « The Powerful Placebo »

Henry K. Beecher était un médecin anesthésiste-réanimateur et déontologue médical américain [8], pionnier dans ses domaines de prédilections et reconnu également pour sa recherche sur ce qu'on intitulera peu après « l'effet placebo ».

**Illustration 2: Henry K.Beecher, 1962 – Archives Collections speciales du Massachusetts General Hospital**

Il publie en 1955 un article qui deviendra dès lors une référence sur l’étude de l’effet placebo ; « the Powerful Placebo ».
A travers ses recherches, Beecher étudie quinze essais cliniques employant des groupes de contrôle par placebo, et conclut grâce à ses résultats que l’effet placebo a été rapporté chez 35.2% des patients. [6] Cet article participa grandement à la crédibilité scientifique accordée à l'effet placebo et du contrôle placebo dans les essais cliniques.

Mais qu’en est-il réellement des mécanismes d’action intervenant lors d’un effet placebo ? Plusieurs hypothèses ont été émises, et ont fait l’objet de recherche au fil des années, tant le sujet est transcendant. Ce qui semble être une certitude est le fait que l’effet placebo est à la croisée de différents processus relevant à la fois de la physiopathologie, que de la psychosociologie.

## 2. Les mécanismes d'action de l'effet placebo

### 2.1. Mécanismes psycho-dynamiques

- **Le conditionnement pavlovien**

L'une des explications pouvant être attribuée à l'effet placebo est le principe avancé par le Prix Nobel de médecine et de physiologie 1904, Ivan Pavlov. Ce dernier donna son nom au phénomène dit du 'conditionnement pavlovien', aussi appelé 'conditionnement classique' (en opposition au 'conditionnement opérant'). [9]

Pavlov met en évidence avec ce concept les réflexes, émotionnels ou physiques, de l'organisme face à des stimuli externes. L'une de ses fameuses expériences illustre ce concept du 'réflexe pavlovien'. Pavlov observa le déclenchement de la production salivaire chez un chien, en le nourrissant dans un laboratoire de recherche.
Introduisant pendant plusieurs jours l'arrivée d'une gamelle de nourriture apportée par un laborantin avec une stimulation sensorielle tel un bruit de cloche, Pavlov montra qu'au fil des répétitions de l'expérience, le chien finit par saliver avant même que la gamelle soit présente devant lui, ayant associé dans son esprit 'son de cloche' à 'arrivée de nourriture'. [9]

Techniquement, le processus d'apprentissage qu'est le conditionnement classique consiste en l'introduction d'un stimulus 'inconditionnel' qui est naturellement suivie d'une réponse inconditionnelle comme le montre le schéma ci-dessous. La deuxième étape consiste à introduire un stimulus neutre, en l'occurrence un son de cloche, qui va logiquement conduire à une absence de réponse de la part du sujet.

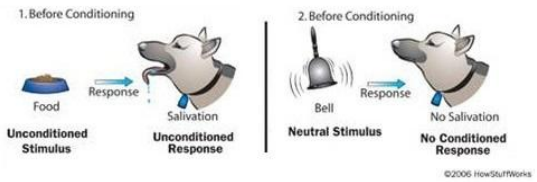


**Illustration 3: Expérience de Pavlov - Part.1 – Wood, Green Wood, Boyd & Hélu, L'Univers de la psychologie, 2009**

Puis, vient l'introduction du stimulus inconditionnel associé au stimulus neutre afin de préparer le chien à associer inconsciemment les deux éléments. Enfin, le

conditionnement est réalisé dans la dernière étape grâce à la réintroduction du stimulus conditionné qui entraîne alors une réponse conditionnée. [9,10]

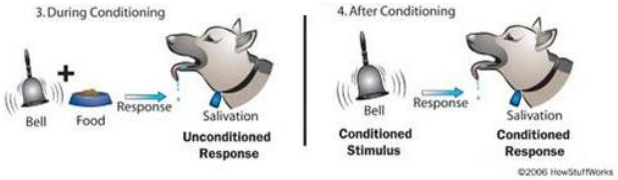


**Illustration 4: Expérience de Pavlov - Part.2 – Wood, Green Wood, Boyd & Hélu, L'Univers de la psychologie, 2009**

Le chien finit par être conditionné à saliver dès qu'il entend le son de cloche.

L'effet placebo suivrait ainsi ce même principe de conditionnement. Un individu associe consciemment et inconsciemment toute sa vie des stimuli « inconditionnels » tels que la prise de médicaments, le suivi de mesures hygiéno-diététiques, des consultations avec un professionnel de santé particulier [6], une certaine prise en charge thérapeutique, avec la réponse inconditionnelle de la guérison et du mieux-être. Ce conditionnement du patient induirait ainsi une réponse thérapeutique qui expliquerait en partie l'effet placebo observé.

- **La réponse anticipée**

Nous séparons ce phénomène du conditionnement de cette autre hypothèse avancée, mais les deux se rejoignent ; parlons de la réponse par anticipation. [6]

En effet, un patient pourrait en ingérant une substance certes inerte (à sa méconnaissance), anticiper somatiquement la réponse attendue s'il avait ingéré une substance active. A titre d'exemple, qui n'a jamais ressenti un soulagement immédiat d'une douleur dû à un mal de tête, juste après la prise de paracétamol ? L'effet thérapeutique du paracétamol est reconnu apparaitre dans les 30 à 60 minutes après la prise du comprimé [11], pourtant, certains en ressentiront un soulagement dans les quelques minutes suivant la prise. C'est le principe du soulagement anticipé.

Cela rejoint l'explication selon laquelle les individus sous l'emprise de drogues font l'expérience de soulagement anticipé dès lors qu'ils ont en poche leur prochaine dose de drogue [12]

- **La relation patient-médecin / patient-professionnel de santé**

Lors d'une consultation avec un professionnel de santé soignant, ou même pharmacien, prescripteur..., il existe un contrat de confiance tacite noué avec le patient. Ce dernier accorde à son médecin, une pleine confiance lorsqu'il se confie sur un problème de santé. Cette confiance se traduit en attente à la fois de l'expertise du médecin sur sa situation, mais aussi sur le meilleur schéma thérapeutique à adopter afin de soigner son état. Cette relation peut autant jouer en faveur ou en défaveur de la réponse thérapeutique du patient. En effet, l'attitude du professionnel envers le patient pourrait avoir un impact sur la réponse du patient au traitement prescrit, tant le patient remet son sort entre les mains du médecin.
Ainsi, lorsqu'un professionnel prescripteur est en pleine confiance que le traitement qu'il prescrit sera bénéfique pour le patient et réglera son souci médical, cela a un impact positif sur le patient et son attente de guérison grâce au traitement. L'observance thérapeutique du patient sera d'ailleurs d'autant plus au rendez-vous.
Cette hypothèse rejoint ainsi les deux premières énoncées ci-dessus car il s'agit d'un conditionnement affectif et d'une influence 'scientifique' essentielle sur l'esprit du patient. L'effet placebo serait donc d'autant plus important lorsque le médecin fait part de son optimisme à son patient, quant à sa guérison.

Si le professionnel lui-même n'est pas sûr de l'efficacité que le traitement prescrit aura sur la situation médicale du patient, tout en lui faisant comprendre à travers des phrases telles que « vous allez essayer ce traitement et nous allons voir si cela marche, au cas contraire vous reprendrez rendez-vous », cela pourrait entrainer un effet inverse que l'on appelle l'effet nocebo. Nous aborderons d'ailleurs ce phénomène plus en détail plus loin dans notre développement. En conséquence, l'impact du médecin ou du pharmacien sur un éventuel effet placebo ou nocebo n'est donc pas à négliger.

- **Le traitement prescrit**

Lorsqu'on parle des placebos médicamenteux, la forme galénique, la voie d'administration, la taille, le prix et d'autres facteurs caractéristiques, peuvent influencer l'effet ressenti par le patient, selon ses convictions et croyances. En effet, il n'est pas anodin que le conditionnement soit également étudié dans le domaine publicitaire, et à raison. Subliminalement, nous sommes conditionnés par l'immense

emprise que l'industrie pharmaceutique et la publicité médicamenteuse ont sur nous et notre mode de consommation de médicaments.

Pour exemple, certains patients préfèrent toujours prendre un médicament princeps plutôt qu'un générique, car ils ont la conviction que le générique n'est qu'une pâle copie du traitement de « marque » et donc moins efficace, alors même que les principes actifs assurant l'effet thérapeutique sont identiques. Il en va de même pour un prix plus élevé ou une voie d'administration plus invasive, l'effet ressenti sera peut-être plus fort pour certains patients qui préjugent par exemple qu'un prix plus élevé est synonyme de supériorité de qualité d'un traitement. [5]

Toutes ces hypothèses relevant plutôt de la psycho-sociologie sont très intéressantes mais il va de soi que les preuves scientifiques n'affluent pas pour corroborer ces hypothèses. Cependant, intéressons-nous désormais à des hypothèses expliquant l'effet placebo à travers des mécanismes physiologiques, d'autant plus observables.

### 2.2. Mécanismes physio-dynamiques de l'effet placebo

- **Effet placebo et mécanisme de la douleur**

La douleur est un aspect particulièrement intéressant à analyser vis-à-vis de l'effet placebo. L'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur la définit selon les termes suivants ; « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes ». La douleur résulte de la transmission d'un message nerveux dit nociceptif, c'est-à dire qui va transmettre un message d'alerte démarrant de la partie du corps mise à mal, vers la moelle épinière pour atterrir au cerveau. [13]

A l'instar du stress et de l'anxiété, la douleur est un concept assez subjectif tant les seuils de sensibilité déclenchant sa perception, différent selon les individus. Cette subjectivité l'a donc rendu pendant longtemps difficilement mesurable et quantifiable. Cependant, les dernières techniques d'imagerie cérébrale ont permis de visualiser les zones cérébrales activées par l'activation d'un nocicepteur, et ont également

permis de se rendre compte qu'elles étaient proches des celles gérant les émotions. [13]

- **La découverte des mécanismes neuropharmacologiques de l'effet placebo**

Rentrons plus en détails dans ce que nous ont appris l'imagerie cérébrale et la neurobiologie depuis plusieurs décennies. Le système opioïde endogène est impliqué, à travers la relation entre certains de ses neurotransmetteurs (endorphines...) et les récepteurs opioïdes, dans la gestion de la douleur, du stress, et des émotions. [14,15] Ainsi, lorsque plusieurs études cliniques semblent confirmer un véritable effet placebo analgésique (traitement palliatif, traitement chirurgical-placebo de l'angine de poitrine...), [5] l'imagerie cérébrale permet d'apporter des éléments prouvant l'impaction de la neurotransmission dans l'effet placebo-analgésique.

En effet, c'est en 1978 que Jon Levine, médecin chercheur notamment en neurosciences, publie un article important pour l'appréhension scientifique de l'effet placebo ; « The mechanism of placebo analgesia. ». A travers ses recherches, il démontre que l'effet placebo-analgésique observé chez des patients ayant subi une extraction de molaire, ont vu cet effet diminué par la prise de naxolone, un antagoniste des opiacés. [5,6,16] En outre, d'autres études ont pu démontrer une corrélation entre administration d'un placebo-antalgique et libération de dopamine, impliqué dans le système de récompense/ renforcement. [5,16]
Ces études, et bien d'autres ont ainsi pu confirmer les mécanismes neurobiologiques de ce phénomène, ainsi que du phénomène Nocebo que nous évoquions quelques paragraphes auparavant. [5]

Il existe ainsi plusieurs hypothèses de mécanismes impliqués dans l'effet placebo, et de plus en plus de preuves scientifiques avancées pour nous permettre de comprendre ce phénomène thérapeutique fascinant. De nouvelles avancées technologiques pourraient nous apporter des réponses supplémentaires dans les décennies à venir, et nous permettre d'exploiter l'effet placebo afin d'en tirer un plus ample intérêt thérapeutique pour les patients. Au-delà de son utilisation médicamenteuse, le placebo tient aussi son importance dans le domaine de la recherche clinique. Nous allons en effet aborder l'intérêt du contrôle par placebo

dans les essais cliniques, en rappelant dans un premier temps les aspects entourant cette méthodologique.

## 3. Contrôle placebo : principe et intérêt

### 3.1. Rappels sur le développement d'une nouvelle molécule expérimentale

Lorsqu'une nouvelle molécule thérapeutique est découverte, il est nécessaire de tester son efficacité, son innocuité ainsi que sa tolérance, avant de pouvoir la mettre sur le marché sous forme de médicament.
De la découverte d'une molécule « candidate » à sa mise sur le marché, il peut s'écouler une quinzaine d'années. L'équipe de recherche et développement de la thérapie en devenir, se doit de passer par un circuit de recherche qui permettra de rassembler les preuves et résultats nécessaires à l'autorisation par les autorités sanitaires (ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en France) d'une éventuelle mise sur le marché du nouveau produit médicamenteux.

Ce circuit de recherche commence par des phases précliniques en laboratoire afin de tester la ou les molécules 'candidates' sur des animaux.
Si les résultats sont concluants, interviennent alors les essais cliniques, permettant d'évaluer les caractéristiques inhérents à la molécule auprès des humains. Le programme de recherche sur les humains se répartit alors sur différentes phases d'essais cliniques ; de la Phase I qui concernent des sujets sains (sauf pour la cancérologie où les patients recrutés sont malades), jusqu'à la Phase IV qui intervient une fois la molécule sur le marché, et qui consiste en de la veille sécuritaire ; autrement dit la pharmacovigilance.

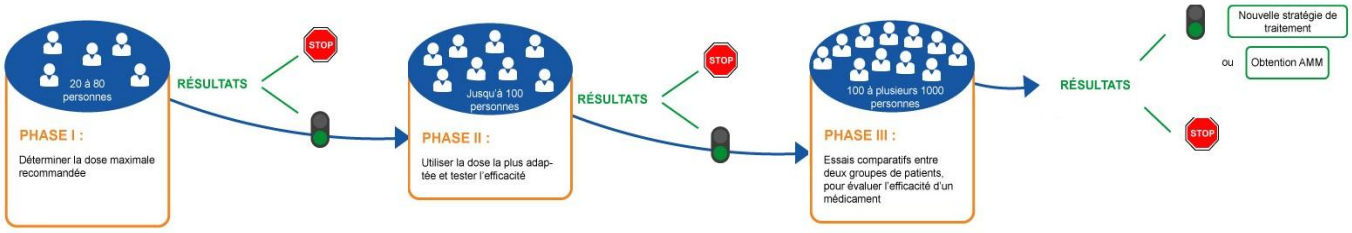


**Illustration 5: Les différentes phases du développement clinique**

Pour notre part, nous allons nous intéresser aux phases d'études cliniques entre ces deux étapes, à savoir les essais de Phase II et de Phase III. Les études de Phase II vont permettre de tester l'efficacité et la sécurité de la molécule, ainsi que de définir la dose optimale à prescrire. La phase III est celle durant laquelle la molécule va recueillir les dernières données d'efficacité et de sécurité sur un plus long terme. Elle concerne des centaines voire des milliers de patients, contrairement à la Phase II. Elle est en général multicentrique, c'est-à-dire qu'elle est conduite dans plusieurs centres à la fois, au niveau national, européen, et même mondial, selon l'amplitude de données souhaitée par le promoteur de l'étude. Ceci est un avantage pour les chercheurs, car l'échantillon de population testé sera plus hétérogène et les données pourront donc être extrapolées.

Cette dernière phase de recherche avant la demande de mise sur le marché du traitement va permettre de comparer la molécule expérimentale au traitement de référence disponible sur le marché pour la pathologie et l'indication précisément étudiée. Lorsqu'aucun traitement de référence, standard, n'est disponible sur le marché, la molécule est comparée à un 'placebo' : c'est le contrôle-placebo (qui peut aussi concerner les études de Phase II dans certains cas).

L'AMM est obtenue à l'issue de cette période de recherche clinique, après avoir présenté des résultats concluants sur l'efficacité et l'innocuité de la molécule, et sur sa supériorité ou non infériorité en comparaison à la référence sur le marché si elle existe.

### 3.2. 'The Gold Standard'

Depuis l'avènement de la médecine factuelle ; l'EBM – Evidence-based Medicine, l'essai clinique contrôlé et randomisé constitue la méthodologie expérimentale la plus efficace et fiable qui soit pour évaluer l'intérêt d'un traitement en devenir. Il s'agit du « gold standard » en termes de méthodologie pour confirmer l'efficacité d'une nouvelle molécule, permettant ainsi de prendre la décision de la rendre disponible au grand public. Cette méthode sera peut-être un jour détrônée par une méthodologie d'étude clinique plus fiable, qui deviendra à son tour le « gold standard » de la recherche clinique.

Un protocole expérimental doit permettre une fiabilité et une crédibilité des résultats statistiques de l'étude. En effet, chaque étape du design d'un protocole d'étude peut mener à des biais. Les biais sont des erreurs systématiques découlant d'une mauvaise méthodologie d'étude et qui se traduisent par des estimations erronées par rapport aux valeurs réelles des paramètres à estimer. Concrètement, il existe différents types de biais, qui peuvent décrédibiliser de plusieurs manières les conclusions d'une étude. Ils interviennent par exemple au niveau de la sélection des patients, de la mesure des paramètres étudiés, ou encore lors de la publication des résultats.

La méthodologie d'étude la plus à même d'éliminer les biais d'entrée de jeu est donc le design d'étude contrôlée, randomisée, en double-aveugle, multicentrique (avec analyse en intention de traiter).

### 3.3. Concept de l'Essai Clinique Contrôlé

Le contrôle dans les essais cliniques consiste à séparer les patients observés dans des groupes de traitement différents que l'on appelle « bras » de traitement. Cette méthodologie va permettre de recueillir parallèlement des données d'efficacité et de tolérance de différents schémas thérapeutiques et de les comparer statistiquement.

Selon le traitement et les hypothèses testées par le protocole, les bras de traitements peuvent être multiples et varier de par le design de l'étude. Si l'on veut tester une potentielle supériorité ou une non infériorité d'efficacité d'un nouveau traitement sur un traitement de référence pour l'indication concernée, le design de l'étude prévoira des bras de traitements comparatifs des deux molécules.

Si un essai a pour but d'établir la dose optimale d'une nouvelle molécule à prescrire dans une indication donnée, pour laquelle il n'existe pas de traitement standard, le design du protocole sera tel qu'il présentera plusieurs bras de traitements, avec des groupes de patients recevant des doses différentes du traitement expérimental, ainsi qu'un bras 'placebo' par exemple.

Le design des groupes comparatifs dans les essais cliniques présentent une 'justification' scientifique, que le promoteur décrit souvent dans son protocole d'étude. Il peut par exemple se baser sur des résultats cliniques satisfaisants recueillis en amont, sur la prescription de sa molécule expérimentale à une dose précise, dans le cadre du traitement d'une maladie aux mécanismes physiopathologiques similaires.

- **Intérêt du double aveugle**

Lorsqu'un essai clinique est en aveugle, cela veut dire que le traitement attribué à un sujet n'est pas connu du patient. Le double aveugle lui indique que le patient et le médecin investigateur ne sont pas au courant du traitement que reçoit le sujet.

Le double-aveugle élimine un **biais d'évaluation**, en assurant une objectivité d'évaluation par les investigateurs des critères étudiés, ne sachant pas quel traitement chaque patient reçoit. Les critères de jugement vont donc être recherchés de la même manière dans les différents groupes de traitement, sans influence qui subjectiverait le résultat de l'évaluation. En effet, le soignant ne sera pas influencé lors de l'examen du patient par la connaissance du traitement attribué, et n'influencera pas non plus une réponse chez le patient en révélant même inconsciemment sa connaissance du traitement reçu.

- **Intérêt de la randomisation**

Le processus de répartition des sujets inclus dans les différents bras de traitements de l'étude est possible grâce au système de randomisation. Ce système décide de manière automatique, aléatoire mais équitable le traitement attribué à chaque patient de l'étude, ceci selon certaines caractéristiques notamment démographiques ; âge, sexe, poids, sévérité de la maladie, symptômes concomitants, comorbidités, etc.

Cela permettra d'obtenir des groupes de sujets comparables, et un **biais de sélection** sera donc évité. Ce biais intervient lorsque les différents groupes de sujets ne sont pas identiques dans leurs caractéristiques, et que l'analyse statistique ne peut donc pas être fiable en comparaison. En effet, par exemple, l'absence ou la présence d'une comorbidité chez un patient peut altérer l'effet qu'aura le traitement

expérimental sur lui, ainsi la randomisation permet d'équilibrer les groupes comparés en ces termes.

En pratique, la randomisation est généralement réalisée va une plateforme interactive en ligne appelée IWRS « Interactive Web-Response System » ou téléphonique appelée IVRS « Interactive Voice-Response System ». Ces plateformes permettent d'attribuer un numéro de randomisation à chaque patient inclus dans l'étude afin que lui soient attribués ses kits de traitement pour tout le long de l'étude (sauf lorsqu'une re-randomisation est prévue en cours d'étude). Ceci permet donc de sécuriser le double aveugle tout en évitant des erreurs humaines dans l'attribution des traitements.

Selon les spécificités de chaque protocole expérimental, des ratios sont attribués préalablement permettant de répartir les patients inclus dans une étude.

| **Traitement expérimental 'TXumab' (nom fictif)**<br>**Nombre de patients à inclure : 500 patients**<br>**Ratio de randomisation : 1 :1 :2 :1** | | |
|---|---|---|
| Bras de traitement A | 'TXumab' 15-mg | **200 patients, 2/5, 40% de chance** |
| Bras de traitement B | 'TXumab' 10-mg | **100 patients, 1/5, 20% de chance** |
| Bras de traitement C | 'TXumab' 5-mg - | **100 patients, 1/5, 20% de chance** |
| Bras de traitement D | 'Placebo' | **100 patients, 1/5, 20% de chance** |

**Illustration 6: Exemple de ratio de randomisation**

Prenons cet exemple d'un traitement expérimental que l'on nommera 'TXumab'. Selon le schéma de randomisation, le patient a une probabilité de 80% de recevoir le traitement expérimental, dont une chance sur deux de recevoir la plus forte dose de traitement [15mg], tandis qu'il a une probabilité de 20% de recevoir un placebo.

Le bras 'placebo' se voit attribuer dans la majorité des protocoles d'essais cliniques, un ratio moins important que les autres bras de traitement, notamment pour des raisons éthiques, afin que les sujets acceptant de participer à l'étude aient le plus de chances possibles de recevoir le traitement à l'étude.

### 3.4. Intérêt du contrôle-placebo

Le placebo dans les essais cliniques sert de 'témoin', il est le point 'nul', qui va permettre de comparer l'efficacité du traitement expérimental, à défaut de n'avoir aucune autre méthode comparative plus fiable que celle-ci. La justification d'un contrôle par placebo dans les essais doit respecter certaines règles d'éthique.

- **Cadre éthique et législatif entourant le contrôle placebo**

En France, l'autorité compétente en termes d'éthique relative aux essais cliniques est le Comité de Protection des Personnes (CPP).

Pour ce qui est des essais cliniques contrôlés par placebo, nous pouvons citer un chapitre de la Déclaration d'Helsinki de L'Association Mondiale des Médecins, concernant les « principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains », amendée pour la dernière fois en octobre 213.

Elle stipule dans son article 33 au sujet de l'utilisation d'un placebo dans les essais cliniques :

« Les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux des meilleures interventions avérées, sauf dans les circonstances suivantes :

- lorsqu'il n'existe pas d'intervention avérée, l'utilisation de placebo, ou la non-intervention, est acceptable ; ou
- lorsque pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées l'utilisation de toute intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, l'utilisation d'un placebo, ou la non-intervention, est nécessaire afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention,
- et lorsque les patients recevant une intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, un placebo, ou une non-intervention, ne courent pas de risques supplémentaires de préjudices graves ou irréversibles du fait de n'avoir pas reçu la meilleure intervention éprouvée.

Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option. » [17]

Le contrôle par placebo permet de comparer l'efficacité d'une molécule expérimentale et donc active, à une molécule inerte, afin d'éviter ce qu'on appelle le **biais de confusion**. Ce dernier consiste à attribuer faussement un résultat à la molécule étudiée sans avoir contrôlé auparavant certains facteurs dits concomitants ayant pu influencer ce résultat. Ces facteurs de confusion peuvent relever de l'évolution naturelle de la maladie, de circonstances de vie propres à chaque sujet, du polymorphisme génétique, de changements d'habitudes hygiéno-diététiques, ou encore de l'effet placebo même.

Nous décrivons plus tôt dans notre développement, les mécanismes impliqués dans l'effet placebo. Cela révélait ainsi l'intérêt d'étudier ce phénomène, et l'impact qu'il pouvait avoir sur les patients. Maintenant que nous avons introduit le contexte dans lequel est ancré le contrôle-placebo, analysons l'intérêt de son utilisation au-delà de l'existence de l'effet placebo-même.

En effet, comme nous évoquions, plusieurs facteurs de confusion ne relèvent pas de l'effet placebo à proprement parlé, ainsi l'existence de groupes de contrôle-placebo est plus que pertinente.

- **Effet Hawthorne et suivi protocolaire du patient**

Il est ainsi pertinent de discuter d'un facteur de confusion non négligeable dans le cadre d'une étude clinique. Rejoignant quelque peu l'hypothèse du mécanisme psycho-dynamique de la relation médecin-patient que nous abordions auparavant, l'effet Hawthorne ne rentre pas pour autant dans le cadre d'un effet placebo. Pourtant, il pourrait avoir un impact sur les résultats d'un essai clinique testant l'efficacité d'un traitement expérimental. L'effet Hawthorne peut être décrit comme l'influence positive sur les résultats d'un sujet participant à une étude, du fait que le sujet est pleinement conscient qu'il est observé et étudié par un professionnel. [6]
Outre l'action de ce phénomène, il est important de mentionner que le suivi médical d'un patient en pratique courante diffère bien souvent de celui d'un patient inclus dans un essai clinique. En effet, le suivi clinique et biologique dans le cadre d'un protocole d'étude est beaucoup plus appuyé que pour un patient lambda. Les visites sont planifiées de manière assez rapprochées dans le temps, et une attention

particulière des médecins investigateurs à l'égard de la moindre évolution de ses symptômes est attendue. Ce suivi pourrait donc influencer une amélioration de l'état médical du patient.

- **L'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP)**

Pour rejoindre un peu cette hypothèse, abordons le principe du programme d'Éducation Thérapeutique du Patient. Il consiste en une prise en charge pédagogique des patients souffrant de maladies chroniques, de façon à les rendre directement acteurs de leurs prise en charge, et de leur fournir les compétences et connaissances nécessaires à la bonne compréhension et appropriation de leur affection, de leur traitement, et ceci tout en incluant notamment leur environnement familial.

Créé dans les années 1920, il a de prime abord été conçu afin d'accompagner les patients diabétiques de type 1 face à la prise de leurs traitement par insuline, l'insulinothérapie venant d'être découverte. Évoluant au fil des décennies, le concept est un point de convergence entre les différentes avancées observées dans les sciences médicales, pédagogiques, et psychologiques, et a dernièrement été intégrée à la Loi HPST – Hôpital, Patient, Santé, Territoire, les Agences Régionales de Santé gérant les programmes d'ETP au sein des CHU. [18]

Ces programmes pédagogiques ont également permis aux soignants de voir le patient comme un individu non plus que dans une dimension maladive, mais aussi comme un individu avec ses propres émotions, un vécu personnel antérieur et concomitant à sa pathologie, ainsi qu'avec des attentes et des craintes face à la prise en charge de sa maladie. Cette remise au centre du patient dans la prise en charge des maladies chroniques a ainsi permis à ce dernier de se sentir écouté et compris dans son vécu personnel de sa prise en charge, et d'acquérir les connaissances notamment médicales leur permettant de se réapproprier leur maladie, et de se sentir pleinement acteur de leur prise en charge/ guérison.

C'est ainsi que lorsqu'un patient suit un programme d'ETP, il peut observer une amélioration de ses symptômes, de par un sentiment de motivation, de prise de contrôle de sa maladie, ainsi que d'une meilleure observance thérapeutique.
En ce sens, le principe de l'éducation thérapeutique du patient peut rejoindre l'hypothèse d'un bénéfice pour le patient d'être suivi de manière protocolaire lorsqu'il est inclus dans un essai clinique.

C'est ainsi que nous achevons notre partie de développement, qui nous a permis dans un premier temps de décrire l'effet placebo, de comprendre la place qu'il tient dans le paysage historique médical, ainsi que de décrire les mécanismes à la fois psychologiques et physiologiques qui lui sont attribués. Dans un second temps, il était important de discuter de la création et de l'intérêt du contrôle placebo dans le contexte général de la recherche clinique. Ainsi, les bases de notre développement étant posées, nous allons pouvoir dans la deuxième partie de notre écrit, raisonner sur la face cachée du contrôle placebo, son intérêt étant bien réel, mais son impact pouvant être parfois plus négatif que positif.

# II. ETUDE DE L'EFFET PLACEBO DANS LES ESSAIS CLINIQUES ; DÉSILLUSIONS ET EFFET NOCEBO

## 1. Les désillusions de l'étude de l'effet placebo

### 1.1. L'erreur de Beecher

Comme nous expliquions antérieurement dans notre développement, l'étude de Beecher fut un événement clé dans la reconnaissance de l'effet placebo au sein de la communauté scientifique. Beecher étudie 15 études cliniques contrôlées, traitant de différentes pathologies, et en s'appuyant sur les résultats du critère de jugement chez les sujets ayant reçu du placebo, conclu que l'amplitude de l'effet placebo atteint 35,2%. [6]

Cependant, dans sa méthodologie d'étude et dans l'interprétation de ses résultats, Beecher réalise l'erreur de considérer l'effet placebo comme la pure manifestation des résultats obtenus chez les sujets des groupes contrôlés par placebo. [6] Or, comme nous expliquions plus tôt, il existe de nombreux facteurs de confusion ne pouvant être attribués à l'effet placebo. La méthodologie d'étude qui aurait pu permettre d'attribuer des résultats d'efficacité à l'effet placebo aurait été d'introduire des groupes de sujets ne recevant en comparaison aucun traitement. Seuls deux des quinze essais cliniques analysés par le médecin-chercheur comportaient des groupes de 'non-traitement' dans leur design d'étude. Ainsi, comment avait-il pu erronément conclure sur une donnée aussi précise que les 35,2% en question ?

Le but initial et déclaré d'une étude clinique ne peut changer en cours de route, les résultats qui en découlent doivent répondre à la problématique posée au départ de l'étude. Même si les résultats finissent par ouvrir une nouvelle fenêtre, une autre étude doit être menée avec une nouvelle hypothèse de départ appropriée afin que les conclusions puissent être scientifiquement acceptables. Il en va ainsi de même pour les problématiques de départ d'un essai clinique contrôlé-placebo.

Comme nous l'abordions auparavant, l'intérêt d'un contrôle placebo est d'obtenir des résultats auxquels peuvent être comparés les résultats des groupes ayant reçu un

traitement expérimental. Beecher a ainsi détourné le but initial du contrôle-placebo afin de lui conférer une dimension de mesure erronée de l'effet placebo. En effet, nous ne pouvons occulter le fait que les sujets ayant reçu un placebo dans ces études, n'ont pas non plus été à l'abri des facteurs concomitants/ de confusion que nous décrivions. L'évolution naturelle de la maladie, les changements et événements perturbateurs de la vie des sujets, l'effet Hawthorne, sont tant d'éléments qui ne peuvent être attribués ni à l'efficacité de la molécule expérimentale étudiée, ni à l'effet placebo a proprement parlé, dont l'existence est bien réelle mais qui regroupe dans ce contexte les facteurs 'placebo' que nous décrivions dans la première partie de notre raisonnement. [19]

N'oublions pas non plus que du côté purement statistique, le concept de régression spontanée vers la moyenne de valeurs recueillies durant une étude clinique est bien réel et implique que ce phénomène soit pris en compte lors de l'interprétation statistique des résultats d'un essai clinique. [19,20]

Des critiques de l'analyse de Beecher ont été émises par de nombreux chercheurs depuis, mais l'impact de « The Powerful Plaecbo » a été tel que même des décennies plus tard, ses conclusions ont continuées à être reprises pour d'autres études, perpétuant le mythe du 35,2%.

Cela nous pousse ainsi à nous poser la question suivante ; **l'effet placebo est-il réellement quantifiable ?**

### 1.2. La difficulté de mesure de l'effet placebo

- **De la difficile qualification de l'effet placebo**

Attribuer une définition exhaustive à l'effet placebo s'avère plus complexe que prévu tant le concept est à la croisée de diverses disciplines et croyances. Cette difficulté de qualification nous entraîna ainsi au long des décennies vers cette erreur de quantification.

Parmi les nombreux chercheurs à avoir mis en lumière ce qu'on appelle désormais 'l'erreur Beecher', se trouvent deux médecins-chercheurs danois ; Peter C. Gotzsche et Asbjorn Hrobjartsson. En 2001, ils publient conjointement 'Is the placebo powerless ?', article décrivant leur méta-analyse sur l'effet placebo.
Gotzsche y donne cette définition de l'effet placebo : « [l'effet placebo est] la différence de résultats entre un groupe de sujets traités par placebo et un groupe de sujets ne recevant aucun traitement dans une étude non biaisée». [6]

Leur étude porte sur 114 essais cliniques contrôlés, dans différentes aires thérapeutiques, et dont le design était conçu pour comparer un groupe de sujets traités par placebo et un groupe de sujets ne recevant aucun traitement. Ils arrivent à la conclusion qu'il n'y a pas de différence significative de guérison entre les deux groupes observés. [19] Leur analyse prouve ainsi le contraire de ce que Beecher avait avancé un demi-siècle auparavant.

Le problème pouvant cependant être posé avec cette méthodologie d'étude de l'effet placebo, est relatif à l'interprétation faite des résultats du groupe de sujets non traités. Les manifestations ayant été rapportées par ces patients peuvent être attribués à quels facteurs identifiables exactement? Car le facteur de l'évolution naturelle de la maladie n'est peut-être pas le seul ayant influencé l'évolution positive ou négative de ces patients. En effet, et si l'on parle d'effet négatif, peut-être pouvons-nous nous interroger sur l'existence, pour ces patients se sachant non traités pour leur maladie, d'un effet inverse à l'effet placebo; l'effet 'nocebo'. Il s'agit du concept selon lequel un effet négatif pourrait affecter un patient sachant ou pensant ne pas recevoir le traitement expérimental lors d'une étude, ou dans ce cas précis, sachant ne recevoir aucun traitement, ni même un placebo pour le traitement de leur maladie. Ainsi, cette idée pourrait nous empêcher de tirer des conclusions sur l'évolution naturelle d'une maladie à partir des résultats des groupes non traités, car d'une part un possible effet nocebo aurait pu entacher cette évolution spontanée, et d'autre part les autres facteurs de confusion que nous évoquions ne peuvent être exclus de l'équation. [19]

Nous réalisons ainsi à quel point il est difficile de définir et mesurer non plus seulement l'effet placebo, mais également tous ces autres facteurs concomitants,

tant la psychopathologie et la guérison d'une maladie sont tout aussi complexe et individuels à chaque patient. Comment est-il possible de ne pas être piégés par des généralités et des raccourcis. D'autres méthodes ont-elles été testées par d'autres chercheurs?

Nous évoquions le fait que la bonne définition de l'effet placebo nous permettrait de trouver la bonne méthodologie de son étude et de sa mesure. Nous pouvons dès lors citer le Professeur en neurosciences Fabrizio Benedetti qui a lui aussi été un pilier dans la recherche sur l'effet placebo. Il approche la définition même de l'effet placebo sous un autre angle, en co-écrivant en 2003 l'article intitulé « Open *versus* hidden medical treatments : the patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. ». [19]

Il décrit une autre méthodologie qui consiste à comparer des sujets recevant un traitement expérimental dans le traitement de la douleur, de l'anxiété et même de la maladie de Parkinson, à un groupe de sujets recevant également le traitement mais de façon dissimulée (les patients ayant signé un consentement spécial). Il conclut grâce aux résultats des deux groupes, qu'il existe bien un « facteur placebo » induit seulement par le fait de savoir que l'on est traité pour son affection. Il ne s'agit peut être pas là de la mesure de ce qu'on appelle l'effet placebo, mais il s'agit de ce qui s'en approche le plus, sans même avoir du utiliser la prise d'un placebo. [19] Le fait d'être témoin en tant que patient que l'on reçoit bien un traitement contenant un principe actif ciblant notre maladie est psychologiquement réconfortant pour le patient, et a donc plus d'impact sur l'efficacité thérapeutique du traitement administré.

- **Réflexion sur la mesure de l'Effet Placebo**

Définir l'effet placebo prouve qu'il s'agit là d'un phénomène complexe, psychologique, physiopathologique et sociologique. D'autant plus, il s'agit d'un sujet extrêmement intéressant, qui prouve également un ancrage dans nos connections neurobiologiques.

Cependant, même en prenant en compte toutes les études ayant été réalisées afin d'essayer d'appréhender et de mesurer l'effet placebo, un questionnement subsiste en arrière-plan.

Le simple fait de faire une étude sur l'effet placebo n'interfère-t-il pas déjà sur ce concept si fragile ?
Nous évoquions l'effet Hawthorne dans notre développement ; le simple fait d'étudier le phénomène fait qu'il peut être impacté à notre insu et à l'insu même du patient.
Cela ne pourrait pas être mieux expliqué que par Hrobjartsson lui-même dans un article qu'il publie en 1996; “The uncontrollable placebo effect”. Il explique: On se retrouve là dans une situation paradoxale où le dispositif qui sert à mesurer le phénomène modifie ce phénomène [...] le dispositif d'objectivation interfère avec le processus que l'on veut objectiver”. [19] En effet, même pour la méthodologie d'étude qui consistait à une administration cachée du traitement sans que le patient ne s'en rende compte, qui peut être sûr que pendant toute la durée de l'étude, ce dernier ne s'en soit pas rendu compte ne serait-ce qu'en ressentant des effets indésirables spécifiques du traitement ? [19]

Lorsque que nous parlons de l'effet placebo, nous en parlons en tant que professionnels de santé, comme à l'ombre du patient, qui est censé en être le sujet sans même s'en rendre compte. Mais le simple fait d'en discuter avec lui peut faire en sorte que le patient devienne plus conscient sur ce phénomène de l'ordre de l’inconscient, et nous pouvons ainsi être exposés à un biais d'évaluation et de confusion. Cependant, il serait impossible d'approcher la chose autrement qu'avec le consentement du patient, ainsi la dimension éthique prend une place importante dans les limites de la mesure de l'effet placebo, et à raison.

## 2. L’effet Nocebo

Outre la difficulté que l'on rencontre à analyser de manière plus palpable l'effet placebo, abordons désormais les impacts négatifs de l'effet placebo, et notamment la notion d'effet Nocebo.

Le terme « nocebo » est construit sur la forme future du verbe latin « nocere », traduction du verbe 'nuire' en français. [21] Ce concept est nommé ainsi par analogie avec l'effet placebo, et l'y est associé comme phénomène inverse. Depuis 1961 et la parution de l'article « The nocebo reaction » (Kennedy WP), plusieurs définitions ont

été attribuées à ce phénomène. Décrit d'une part comme l'ensemble des effets secondaires et négatifs reconnus chez un patient après la prise d'un placebo, il englobe par la suite la notion d'attente du patient. L'effet nocebo représenterait alors les effets indésirables ressentis par le patient après la prise d'un placebo, dont ce patient s'attendait à faire l'expérience. [21]

### 2.1. Mécanismes d'attente et de suggestion d'effets indésirables

Avant l'instauration de tout traitement (comprenant un principe actif), il est des obligations déontologiques du médecin d'avertir son patient sur les éventuels effets indésirables qu'il est susceptible de rencontrer. Cependant, par les mêmes mécanismes de suggestion et de conditionnement impliqués dans l'effet placebo, un effet nocebo pourrait être induit par attente d'effets négatifs du traitement administré. [23]

Avant de nous concentrer sur l'effet nocebo dans le cadre des essais randomisés vs placebo, rappelons-nous d'une des hypothèses que nous formulions en première partie de développement sur le fait que les idées reçues sur l'aspect et le prix d'un traitement peuvent avoir un impact réel sur un effet placebo. L'hypothèse est en effet transposable pour l'effet nocebo, Une étude qualitative conduite en 2010 par Weissenfeld J. et Al. Intitulée « The nocebo effect: a reason for patients' non-adherence to generic substitution?", conclut qu'Il existe un risque accru de voir apparaitre des effets secondaires pour des patients hyperanxieux, atteints de dépression, ou encore pour des patients ayant trop tendance à somatiser. [23]
La même année, Colagiuri B et Zachariae R concluent même, lorsqu'ils analysent l'attente chez des patients, de l'apparition de nausées après leurs séances de chimiothérapie, qu'il existe une association significative entre l'attente et la survenue de cet effet secondaire chez les patients étudiés. [23]

Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé par placebo, un patient recevant un traitement expérimental, mais qui par anticipation pessimiste s'attend à recevoir le placebo, pourrait ressentir des effets indésirables relatifs au non traitement de sa maladie, et d'autre part, un patient recevant la molécule expérimentale, pourrait ressentir par suggestion négative, les effets indésirables relatifs à cette molécule

expérimentale, expliqués clairement par le médecin investigateur au moment de l'inclusion dans le protocole.

De nombreuses études ont été réalisées afin d'étudier l'effet nocebo.
On reporte que 20% des patients s'ayant vu administrer un placebo lors d'un essai clinique contrôlé, ont ressenti des effets indésirables, dont les plus communs incluent vertiges, maux de tête, et maux d'estomac. [22]
Bien entendu, la probabilité qu'un effet nocebo ait une telle amplitude dépend également de l'aire thérapeutique concernée par l'étude clinique, et nous reviendrons sur une étude de cas en Dermatologie inflammatoire afin d'expliquer notre pensée.

En 2009, une analyse est réalisée par Amonzio M. et Al., sur 69 essais contrôlés par placebo dans le cadre du traitement de la migraine (essais sur les triptans, des anticonvulsifs ainsi que des médicaments antirhumatismaux non stéroïdiens), a démontré des similarités entre les effets secondaires recueillis dans les bras de traitements étudiés et les bras de traitement 'placebo'. [23]

Par ailleurs, comme le montre ce tableau récapitulatif de plusieurs études portant sur les effets secondaires ayant été recueillis chez des patients atteints de différentes pathologies, et ayant été randomisés dans un bras de traitement 'placebo'.

Nous pouvons notamment nous appuyer sur l'exemple du contrôle placebo dans le cadre d'allergies, pour deux études cliniques. Sur plus de 1000 patients étudiés, 30% en moyenne ont expérimenté des effets indésirables tels que des nausées, des démangeaisons et des douleurs abdominales. Il en va de même pour les résultats concernant l'étude sur l'intolérance au lactose, qui présente des résultats plus qu'équivoques. Cela corrobore ainsi l'hypothèse selon laquelle l'effet nocebo est bien réel. [23]

**Nocebo effects in clinical studies**

| Reference | Diagnosis | Number of patients | Results |
|---|---|---|---|
| e12 | Case series: exposure test in known drug allergy | 600 | 27% reported adverse events (nausea, stomach pains, itching) on placebo |
| e13 | Case series: exposure test in known drug allergy | 435 | 32% reported adverse events (nausea, stomach pains, itching) on placebo |
| e14 | Two RCTs: fatigue in advanced cancer | 105 | 79% reported sleep problems, 53% loss of appetite, and 33% nausea on placebo* |
| e15 | RCT: perioperative administration of drugs | 360 | Undesired effects were reported by 5–8% of patients in the sodium chloride group, 8% of patients in the midazolam-placebo group, and 3–8% of patients in the fentanyl-placebo group |
| e16 | RCT: finasteride in benign prostate hyperplasia | 107 | Blinded administration of finasteride led to a significantly higher rate of sexual dysfunction (44%) in the group that was informed of this possible effect than in the group that was not informed (15%) |
| e17 | RCT: 50 mg atenolol in coronary heart disease | 96 | Rates of sexual dysfunction: 3% in the group that received information on neither drug nor side effect, 16% in the group that was informed about the drug but not about the possibility of sexual dysfunction, 31% in the group that was told about both the drug and the possible sexual dysfunction |
| e18 | RCT: 100 mg atenolol in coronary heart disease | 114 | Rates of sexual dysfunction: 8% in the group that received information on neither drug nor side effect, 13% in the group that was informed about the drug but not about the possibility of sexual dysfunction, 32% in the group that was told about both the drug and the possible sexual dysfunction |
| e19, e20 | Acetylsalicylic acid versus sulfinpyrazone | 555 | Inclusion of gastrointestinal side effects in the patient briefing at two of the three study centers led to a six-fold rise in the rate |
| e19, e20 | Acetylsalicylic acid versus sulfinpyrazone in unstable angina pectoris | 555 | Inclusion of gastrointestinal side effects in the patient briefing at two of the three study centers led to a six-fold rise in the rate of discontinuation owing to subjective gastrointestinal side effects. The study centers with and without briefing on gastrointestinal side effects showed no difference in the frequency of gastrointestinal bleeding or gastric or duodenal ulcers |
| 23 | Controlled study of lactose intolerance | 126 | 44% of persons with known lactose intolerance and 26% of those without lactose intolerance complained of gastrointestinal symptoms after sham administration of lactose |
| e21 | Case report from RCT of antidepressants | 1 | Severe hypotension requiring volume replacement after swallowing 26 placebo tablets with suicidal intent |

*Worse ratings for sleep, appetite, and fatigue before the study were associated with a higher rate of reported adverse events; RCT = randomized controlled trial

**Illustration 7: Effets indésirables recueillis dans des essais contrôlés chez des patients ayant reçus du placebo**

### 2.2. L'impact de la communication verbale

Nous parlions de l'impact de la relation médecin-patient sur l'apparition d'un effet placebo chez un patient. Cet impact pourrait exister pour l'effet nocebo à travers le même mécanisme, mais inverse. Nous comprenons que la communication peut avoir un rôle non négligeable sur la réponse du patient à un traitement, avec ou sans principe actif.

En 2001, Pfingsten et Al., publient les résultats d'une étude randomisée, contrôlée-placebo, analysant le phénomène d'anticipation de douleur chez des patients souffrant de douleur chronique du dos. Deux groupes de patients furent comparés pendant un test de flexion de jambe, en mentionnant au premier groupe que le test pourrait augmenter légèrement la douleur ressentie par les sujets, et le deuxième groupe fut informé que le test était inoffensif. Les résultats démontrèrent qu'une réponse nocebo induite par la communication verbale et l'attente du patient était bien réelle : le premier groupe présenta une amplification de la douleur en comparaison au deuxième groupe. [23]

Par ailleurs, dans la pratique clinique, il est de principe d'avertir le patient lorsqu'une procédure est susceptible d'être inconfortable ou douloureuse pour lui, en pensant qu'il pourra se préparer psychologiquement et donc avoir moins peur/ mal, ou du moins pour qu'il puisse informer le soignant de la douleur confirmée. Tandis qu'une étude montre que certains mots explicatifs, négatifs, sont reçus avec une augmentation de l'angoisse et de la douleur chez le patient, [23] une autre étudie l'impact de la tournure des phrases par le soignant, expliquant l'intérêt d'une anesthésie locale avant une péridurale, chez des femmes enceintes en salle de travail. Lorsque la phrase était introduite de manière positive en mettant l'accent sur le fait que l'anesthésie locale allait permettre à la patiente d'être à l'aise et de ne pas sentir la péridurale, les patientes ressentaient moins de douleur que pour celles ayant entendu une phrase mettant l'accent sur les aspects négatifs de la procédure, notamment l'annonce de la sensation de piqûre. [23]

Les patients présents en hôpital, notamment dans des situations post-accidents, ou bien en préparation juste avant une opération chirurgicale, sont bien plus vulnérables

et donc inconsciemment plus enclins à prendre à la lettre près les paroles du soignant les accompagnant durant ce qu'ils vivent comme une dure épreuve.[23]
Ils cherchent dans leur situation de vulnérabilité, chaque mot ou attitude qu'ils pourraient trouver rassurants de la part de l'équipe soignante, et sont donc à l'inverse plus à même d'interpréter de façon pessimiste des paroles ambiguës ou provenant du jargon médical prononcé par le staff médical. A titre d'exemple, dire à un patient dont on a bientôt fini la préparation pré-chirurgicale « nous en avons bientôt fini avec vous... » peut être déroutant pour un patient particulièrement sensible aux doubles sens à ce moment précis. Il s'agit d'un exemple parmi beaucoup d'autres phrases ambiguës, incertaines ou encore négatives qui peuvent être mal assimilées par le patient de par son état émotionnel [Annexe I].

Le célèbre médecin-concepteur, Dr Bernard Lown, dira de l'impact des mots ; « words are the most powerful tool a doctor possesses, but words, like a two-edged sword, can maim as well as heal » ; « les mots représentent l'outil le plus puissant qu'un médecin possède, mais les mots, tout comme une épée à double-tranchant, peuvent mutiler tout comme ils peuvent guérir ». Cette citation de ce brillant médecin illustre parfaitement notre propos, l'impact de la communication verbale est réelle et est un pan de formation important pour le personnel soignant pour une communication soignant-patient non nocive, induisant alors si possible plus un effet placebo qu'un effet nocebo. [23]

Malgré les nombreuses preuves de son existence, le patient n'est que très rarement au courant de l'existence du phénomène nocebo, ce qui est compréhensible tant le concept est également difficile à appréhender par les professionnels de santé. Le concept de l'effet placebo est difficile à étudier, mais l'effet nocebo l'est peut-être d'autant plus, que ce soit d'un point de vue scientifique ou éthique. [22]

## III. ANALYSE DE L'INTÉRÊT ET DE L'IMPACT DU CONTRÔLE PLACEBO EN DERMATOLOGIE INFLAMMATOIRE

Nous avons pu développer l'intérêt et l'impact de l'effet placebo et nocebo de manière générale, tout en abordant les difficultés de mesure de ces deux phénomènes.

Nous pouvons désormais nous baser sur notre expérience sur le terrain afin d'analyser en quoi ces phénomènes peuvent s'appliquer dans la pratique, et quelles conséquences ils sont susceptibles d'avoir à la fois pour le patient et pour l'équipe médicale/ de recherche.

En effet, la problématique dont fait l'objet ce mémoire a notamment été inspirée de cas cliniques particuliers. Dans la pratique de recherche clinique en dermatologie, il est souvent arrivé qu'un effet placebo soit abordé entre professionnels de santé, en discutant d'une étude ou d'un cas particulier. L'effet placebo peut se rencontrer dans plusieurs aires thérapeutiques, et sans doute de manière privilégiée dans la dermatologie inflammatoire. En effet, la peau est sans doute l'un des organes les plus sensibles à un effet psychopathologique-placebo ressenti par les patients.

Dans cette partie de notre développement, nous allons ainsi rappeler les aspects psychopathologiques impliqués dans la dermatologie inflammatoire, en prenant pour exemple précis la dermatite atopique. En effet, il s'agit de la pathologie principale étudiée par les protocoles d'études implémentés pour l'instant dans le service de dermatologie inflammatoire de la Clinique de Dermatologie de l'Hôpital Huriez [CHU de Lille].

Afin de pouvoir confronter notre expérience professionnelle avec celle d'un professionnel dermatologue, nous avons réalisé un entretien semi-directif avec un dermatologue-vénérologue, médecin investigateur ayant également une expérience avec des ECC.

Nous analyserons ainsi l'impact du contrôle placebo dans les ECC en dermatologie inflammatoire, à la fois pour les patients inclus, et pour l'équipe médicale.

# 1. Physiopathologie en Dermatologie inflammatoire : exemple de la dermatite atopique

## 1.1. Inflammation cutanée et dermatite atopique

La peau est la première protection vis-à-vis de l'environnement extérieur. Elle possède tant de fonctions indispensables à notre bien-être et à notre sécurité, que l'on en oublie presque ce qu'elle subit et risque au quotidien.
Les différentes terminaisons nerveuses parcourant les différentes couches dermiques, sont directement connectées au système nerveux central, relayant les informations nécessaires à sa réaction adéquate face aux stimulations qu'elle reçoit, pouvant être de nature diverse (immunologiques, inflammatoires, vasomotrices …).

L'inflammation cutanée est caractérisée par une peau qui rougit, chauffe, gonfle, et qui est douloureuse. [24] Les dermatites regroupent entre autres des maladies inflammatoires chroniques telles que l'acné, le psoriasis, la dermatite atopique, ainsi que le vitiligo. [25]

Afin de cibler notre réflexion, nous allons nous concentrer sur l'une de ces pathologies ; la dermatite atopique (DA), deuxième dermatose la plus fréquente en France après l'acné, touchant 10 à 20% des enfants et 2 à 5% des adultes en Europe. [25]

**Illustration 8: Dermatite Atopique - Collection de photos du Pr Staumont-Sallé – Clinique de Dermatologie – CHU de Lille**

La dermatite atopique, également appelée, eczéma atopique, est une maladie dermatologique inflammatoire, caractérisée par une sécheresse cutanée ainsi que des plaques inflammatoires eczématiformes atteignant une certaine surface corporelle selon les patients. Il est souvent gradé grâce à l'EASI – acronyme d'Eczéma Area and Severity Index, un outil de gradation de la dermatite atopique, [Annexe II], presque toujours utilisé dans les essais cliniques comme critère d'évaluation de l'efficacité d'un traitement de la DA.

Les quatre caractéristiques prises en compte et définissant la sévérité de la DA sont les suivants :

- l'érythème,
- l'œdème/ la papulation,
- l'excoriation,
- la lichénification.

➢ **Population atteinte par la dermatite atopique**

La DA apparaît le plus souvent chez les nourrissons, touchant en France entre 10 à 20% d'enfants. Évoluant par épisodes de 'poussées', qui interrompent des périodes pendant lesquelles les symptômes sont relativement 'au repos', 4 enfants sur 10 verront leur pathologie persister à l'âge adulte. [27]

## 1.2. Mécanismes mis en jeu dans la DA

La peau d'une personne atteinte de dermatite atopique possède une barrière cutanée moins fonctionnelle qu'une peau saine, laissant évaporer trop d'eau, et étant trop perméable aux allergènes et aux irritants de l'environnement. La peau est ainsi beaucoup plus sèche que la normale, et laisse le champ libre aux allergènes qui l'infiltrent et créent une réaction immunitaire inflammatoire. [26]

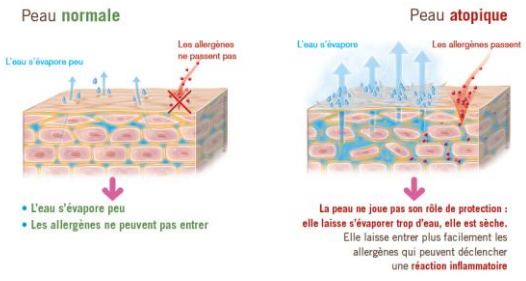


**Illustration 9: Schématisation de la barrière cutanée d'une peau saine vs. peau atopique**

Outre cette barrière cutanée anormale, les patients atteints de DA présentent également souvent comme antécédents médicaux un terrain atopique, avec des comorbidités telles que la rhinite, la conjonctivite et l'asthme allergiques. En effet, on leur reconnaît une hypersensibilité aux allergènes entraînant une réaction immunitaire excessive. Par ailleurs, ce terrain est souvent familial car l'atopie est liée, entre d'autres facteurs environnementaux, à une prédisposition génétique. [26]

- **Mécanisme du prurit**

L'un des signes fonctionnels des affections dermatologiques telles que la dermatite atopique est la présence d'un prurit. Le prurit est définit comme une « sensation de démangeaison cutanée due à une maladie de la peau (eczéma, parasitose, prurigo), une affection générale ou un trouble fonctionnel des nerfs de la peau qui déclenche un réflexe de grattage plus ou moins vif.» [31]

Comme nous l'explique le Pr Laurent Misery [CHU de Brest], la sensation de prurit est déclenchée par les nerfs sensitifs et donc contrôlée par le système nerveux. Au-delà des aires sensorielles et motrices, et contrairement à ce qu'on pourrait penser, plusieurs autres aires cérébrales sont impliquées dans le processus du prurit ; les aires cérébrales gérant les émotions, l'affection et la cognition sont aussi activées lors du phénomène. [32] Par ailleurs, la sensation du prurit est provoquée par la libération de certains neuromédiateurs (histamine, sérotonine...), cytokines (interféron ɣ...), et autres molécules, qui se lient à des récepteurs, déclenchant alors une réaction prurigineuse chez le patient. [33]

Par ailleurs, les patients souffrant de DA sont prisonniers du cercle vicieux du prurit. En effet, une récente étude américaine prouve que la sérotonine, molécule impliquée dans la douleur, est libérée lorsqu'un patient se gratte, afin de calmer la douleur initiée par le grattage même. Cependant, la sérotonine activerait également au passage certains neurones responsables du déclenchement du prurit. [34] Nous avons ainsi affaire à un phénomène qui emprisonne les patients dans un cercle vicieux, avec un retentissement souvent majeur sur la qualité du sommeil et sur la qualité de vie de manière générale.

Le traitement symptomatique du prurit consiste dans le plus grand nombre de cas, en la prise d'antihistaminiques, même si leur efficacité sur le long terme dans le traitement de prurit chronique n'est pas forcément scientifiquement établie. [35] Par ailleurs, ils ne sont efficaces que lorsque le prurit est clairement de type histaminergique, ce qui n'est pas le cas dans la DA, mais pourraient être efficaces via un effet placebo dans d'autres prurit. [33]

Les découvertes en termes de neuroscience cutanée ont permis de confirmer l'existence de pruricepteurs, nouveau récepteur sensoriel que l'on juxtaposer aux nocicepteurs, que nous mentionnons plus tôt dans notre développement. [33]
Cependant, selon le Pr Misery, une certaine différence peut être observée entre les processus de la douleur et du prurit. Comme le tableau ci-dessous nous le présente, les traits caractérisant ces deux phénomènes sont assez différents : [33]

| | Prurit | Douleur |
|---|---|---|
| Geste en conséquence | Grattage | Retrait ou immobilisation |
| Localisation | Peau, semi-muqueuses | Ubiquitaire |
| Effets de la chaleur | Exacerbation | Soulagement |
| Effets du froid | Soulagement | Exacerbation |
| Effets de morphiniques | Exacerbation | Soulagement |
| Effets des autres antalgiques | Aucun | Soulagement |
| Effets des antihistaminiques | Soulagement | Aucun |
| Seuil minimal | Stimulus minimes | Stimulus moyens |

**Illustration 10: Tableau comparatif des caractéristiques de la douleur et du prurit**

Ceci est tout de même très intéressant à aborder dans le raisonnement que nous essayons de tirer sur l'effet placebo et nocebo, car à l'instar des mécanismes mis en jeu dans la douleur, le versant neurologique du prurit peut expliquer l'impact d'un effet placebo/nocebo sur les pathologies concernées, telles que la dermatite atopique.

- **Prise en charge de la Dermatite Atopique**

Le traitement de première intention dans la prise en charge de la DA consiste en une prise en charge topique, grâce à des émollients et ce qu'on appelle les dermocorticoïdes (DC).

Un émollient est une préparation pharmaceutique « qui amollit, relâche les tissus tendus et calme l'inflammation dont ils sont le siège (d'apr. Villemin 1975) ». [28]

Un dermocorticoïde est une crème, une pommade ou même une lotion, à base de cortisone, destinée à un traitement topique des lésions inflammatoires survenant lors de poussées de dermatite atopique, et jusque résolution de celles-ci.

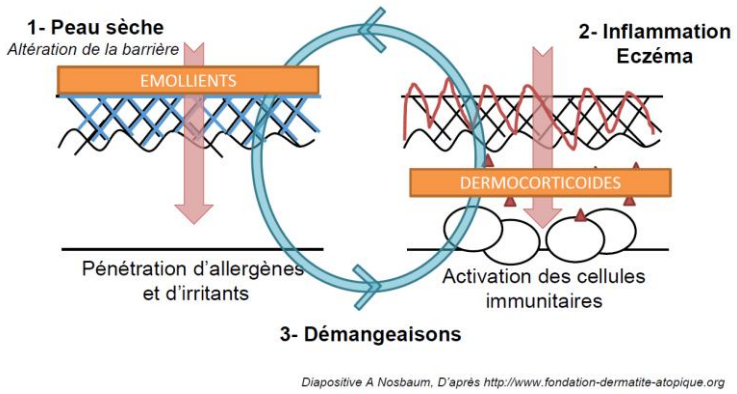


**Illustration 11: Mécanisme d'action du traitement topique dans le cadre de la DA**

Tandis que l'émollient s'affaire à réparer la barrière cutanée atteinte de xérose (sécheresse cutanée), les corticoïdes topiques calment l'inflammation cutanée.

En cas de poussée, la prise en charge doit être rapide afin de limiter les complications telles qu'une surinfection cutanée. Par ailleurs, en cas d'inefficacité des dermocorticoïdes, le médecin peut prescrire un inhibiteur topique de la calcineurine (immunosuppresseur), le tacrolimus (commercialisé en France ; Protopic®).

Lorsque que la DA persiste malgré une bonne application des traitements locaux, elle évolue à un stade 'modéré' ou 'sévère'. L'équipe médicale discute alors de l'instauration d'un traitement systémique. Un traitement par photothérapie ou encore la prise d'immunosuppresseurs tels que la ciclosporine, le methotrexate (hors AMM), le mycophénolate mofétil (hors AMM), ou encore l'azathioprine (hors AMM) peut être recommandée. Cependant, ces molécules ne peuvent traiter le patient sur le long

terme, de par leur pouvoir toxique, leur inefficacité ou encore la survenue trop rapide d'un échappement thérapeutique. [30]

Afin de comprendre le profil des patients participant aux études cliniques dans le cadre d'une DA modérée à sévère, il est important de comprendre que les traitements que nous décrivons ci-dessus ont été pendant plusieurs décennies les seules armes thérapeutiques disponibles pour le traitement de la DA modérée à sévère.

- **L'avènement des bio-médicaments dans le traitement de la DA**

Nous assistons de manière récente à des avancées considérables dans la prise en charge thérapeutique de la DA, avec le développement de bio-médicaments et de thérapies ciblées, qui offrent ainsi de nouvelles possibilités de traitement aux dermatologues, qui arrivaient souvent à court de solutions pour beaucoup de leur patients sévères résistant aux traitements standards. La première molécule ayant présenté des résultats satisfaisants dans le traitement de la DA modérée à sévère est le dupilumab. Elle a reçu la FDA approval en mars 2017 sous le nom commercial du Dupixent®, puis l'AMM en Europe le 27 septembre 2017, c'est-à-dire il y a un peu moins d'un an. [30]

Cela nous indique à quel point cette révolution thérapeutique est récente pour les patients souffrant de cette pathologie chronique.

## 1.3. Les essais cliniques en dermatologie inflammatoire

Plusieurs essais cliniques sont actuellement menés en dermatologie inflammatoire au sein du service de Dermatologie de l'Hôpital Claude Huriez (CHU de Lille), afin de tester l'efficacité et la sécurité de molécules expérimentales dans le traitement de la DA modérée à sévère. Dans un souci de respect de confidentialité, nous ne nommerons ni explicitement les études menées, ni leurs promoteurs.

Les éléments qui nous semblent importants dans le cadre de ce travail de mémoire, concernent l'impact du contrôle placebo sur les patients et l'équipe médicale. En effet, les quelques essais dont nous avons pu tirer une expérience sont des essais

de phase III ou IIb, multicentriques, contrôlés-placebo, randomisés, et en double-aveugle.

L'intérêt porté à notre problématique est né de par cette expérience sur le terrain avec l'implantation de tels protocoles d'étude, mise en perspective avec la multifactorialité des pathologies dermatologiques.

## 2. Analyse de l'impact du contrôle placebo en dermatologie

### 2.1. Entretien avec un dermatologue-vénérologue

Afin d'approfondir notre réflexion, nous nous sommes entretenus avec un médecin dermatologue-vénérologue ayant une expérience dans la conduite d'essais cliniques contrôlés par placebo, afin de mettre en perspective le raisonnement que nous avons pu tirer jusqu'ici sur notre problématique.

- **Elaboration de la grille d'entretien**

Notre choix s'est porté sur un entretien semi-directif, en majeure partie pour l'aspect pratique de sa mise en place, pour la garantie d'une liberté de parole suffisante à l'interviewé, ceci en posant des questions ouvertes et centrées sur les thèmes abordés de notre problématique.

Nous avons élaboré notre grille de questions ouvertes à poser à notre interlocuteur en fonction des points que nous voulions aborder dans notre raisonnement [Annexe III]. Les réponses ont donc pu être confrontées à la fois à notre expérience professionnelle en tant qu'attachée de recherche clinique, ainsi qu'à nos recherches bibliographiques.

Les questions posées concernaient une possible confrontation aux effets placebo et nocebo dans la pratique clinique, et l'existence de pathologies pour lesquelles ces effets seraient plus susceptibles d'apparaitre. Par ailleurs, nous avons abordé l'intérêt et l'impact du contrôle placebo et du double-aveugle de manière générale. Afin d'entrevoir d'éventuelles pistes de recommandations, nous avons également demandé à notre interlocuteur quelles notions étaient enseignées durant le cursus des études médicales sur l'effet placebo et nocebo.

- **Analyse et interprétation des résultats de l'entretien**

L'entretien s'est déroulé de manière spontanée, et les réponses aux questions sont présentées en Annexe IV.

Les résultats de l'entretien nous ont permis de confirmer plusieurs axes de réflexion que nous avions établis pour tenter de répondre à notre problématique, et ont aussi permis d'identifier des pistes de recommandations, que nous développerons dans la quatrième et dernière partie de notre développement.

## 2.2. Interprétation des résultats et retour d'expérience sur le contrôle placebo

Notre raisonnement sur le sujet, ainsi que l'entretien semi-directif nous ont permis d'identifier des axes d'analyse au sujet des effets placebo et nocebo vis-à-vis de la dermatite atopique, et plus généralement de la dermatologie inflammatoire.

- **L'importance de l'ETP dans le traitement de la dermatite atopique et plus généralement en dermatologie**

La DA présente beaucoup d'aspects que le patient doit savoir et pouvoir gérer.

Nous parlions plus tôt dans notre développement de l'impact de l'éducation thérapeutique sur l'amélioration des symptômes d'une maladie chez un patient réceptif, et donc sur l'impact d'un effet placebo. L'ETP dans le cadre de la DA en est un exemple parfait. En effet, afin de bénéficier le plus possible d'un effet thérapeutique, le patient doit pouvoir comprendre :

- Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la DA, notamment dans la survenue et le contrôle des poussées,
- Les règles hygiéno-diététiques et environnementales à respecter afin d'éviter une aggravation des symptômes de DA, ou d'éventuelles complications (surinfection cutanée...),
- Les bons schémas d'application des traitements topiques, et l'importance d'une bonne observance thérapeutique. Eclairer le patient sur les possibles effets secondaires dus à ces traitements pourra notamment éviter un effet nocebo dû à la corticophobie, qui atteint les plus sceptiques d'entre eux. En effet, la peur des effets indésirables provoqués par les dermocorticoïdes peut être à l'origine d'une attente négative du patient, entrainant un effet néfaste et

une mauvaise observance thérapeutique. Cette observance est surveillée de près par l'équipe médicale afin d'éviter un échec thérapeutique. [28,29]

- **L'importance d'une prise en charge psycho-dermatologique**

Il est justifié à la fois de par notre expérience et par la littérature scientifique d'affirmer que le stress, l'anxiété et le choc émotionnel sont des facteurs de déclenchement de poussées de dermatite atopique. En effet, on peut établir un lien entre un effet placebo et nocebo et le processus de somatisation. Ce dernier peut être définit comme un « processus inconscient visant à transférer, transformer des difficultés affectives en troubles somatiques fonctionnels: céphalées, migraines, dysphagie, rhumatismes, eczéma, etc. ` (Ancelin *Sc. hum.* 1982) ». [36]
L'explication de la somatisation tiendrait par ailleurs son origine au développement embryonnaire. En effet, l'ectoderme est le feuillet embryonnaire donnant naissance à la fois au système nerveux et à la peau, qui ne se différencient qu'à la troisième semaine du développement utérin. [38]

Les mécanismes d'un effet placebo ou inversement, d'un effet nocebo seront donc plus à même d'être ressentis par des patients sujets à de l'eczéma, à du stress et de l'anxiété. Par ailleurs, l'effet placebo/ nocebo serait également à même de concerner les patients souffrant de dépression, comme semblent le confirmer plusieurs études. [37] L'attente pourrait également jouer un rôle dans l'apparition d'un prurit, ou de poussées de DA, notamment lorsqu'elle est pessimiste et angoissante pour le patient, comme lors d'une randomisation dans un ECC.

Un patient atteint de dermatite atopique modérée à sévère est plus vulnérable aux états dépressifs ainsi qu'à la somatisation de par l'impact énorme qu'impliquent les poussées récurrentes de sa maladie. Un suivi psychologique est d'ailleurs souvent proposé dans les cas les plus compliqués de DA. Il est intéressant et important de comprendre que la dermatite atopique n'est certes pas une maladie mortelle, mais l'impact sur la qualité de vie pour les cas les plus sévères est tel que ce suivi peut être indispensable afin d'accompagner le patient en souffrance, et l'aider à contrôler cette maladie chronique.

- **Image de soi et profil psychosociologique des patients inclus dans les ECC**

Nous apprenons à penser notre peau comme une armure, protectrice et solide, et cela à raison. De la thermorégulation à la cicatrisation, notre peau regorge de magie, nous connaît par cœur et nous rassure de par sa force dans les moments de vulnérabilité.
Cependant, force est de constater qu'elle nous connaît autant qu'elle nous reflète. Des poils qui se redressent devant une scène d'horreur, aux joues qui rougissent lors d'une situation gênante, notre peau se comporte d'une part comme notre allié, et d'autre part comme un véritable ennemi.

Ce sont évidemment de petits désagréments dans la vie d'une personne ayant une peau saine. Cependant, pour une personne atteinte de dermatite atopique sévère, ou de toute autre affection cutanée, la peau est malheureusement bien plus traîtresse et révélatrice de ses faiblesses.

La prévalence en France des personnes atteintes de DA à l'âge adulte est plus importante chez les 18-34 ans. [27] Ceci rejoint également la moyenne d'âge des patients que nous avons pu inclure dans des essais cliniques dans le cadre d'une dermatite atopique modérée à sévère, qui s'élève à environ 30 ans.

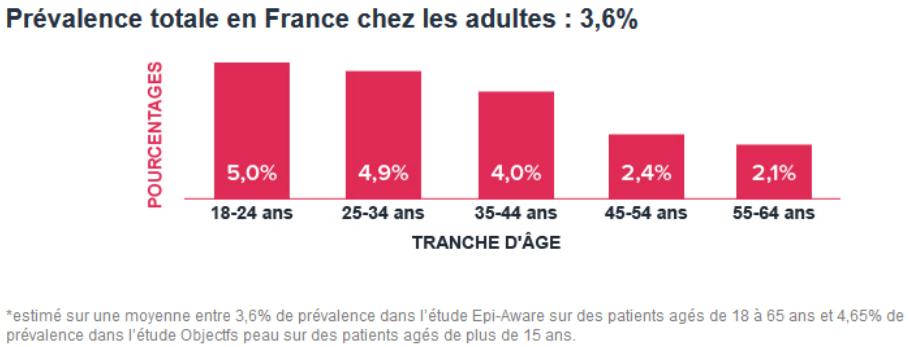


**Illustration 12: Prévalence de la DA adulte en France par tranches d'âge**

Pour cette tranche de la population, et plus particulièrement pour les 18-24 ans, la dermatite revêt un impact d'autant plus important, qu'il s'agit d'un âge où l'importance de l'image que l'on reflète à la société est cruciale. L'adolescence constitue pour la

majorité une période durant laquelle l'individu a perdu le contrôle sur son corps avec l'arrivée de la puberté. Souvent, l'entrée à l'âge adulte est vécue comme une libération, une reprise en main de son corps, une ère d'assertion et d'affirmation de soi accompagnant le tout. Il s'agit notamment d'un âge où les premières expériences professionnelles ont une importance fondamentale dans l'intégration de l'individu à différents groupes de paires, ainsi qu'à la société.
Ainsi, l'image que l'on renvoie de soi à cette période cruciale de la vie d'un jeune adulte, a un impact retentissent sur le moral, la confiance en soi, ainsi que sur le psychisme.

Contrairement à certaines autres pathologies pour lesquelles le patient peut dans la mesure du possible garder le secret sur ce qu'il vit, les dermatites imposent à leurs hôtes que les stigmates de leur mal soient exposés à la vue de tous.
Ces patients ne peuvent malheureusement pas s'en cacher, et plus particulièrement lorsqu'ils traversent une période de poussée. Comme les joues rosées qui trahissent les émotions, les lésions elles trahissent la pathologie dont ils souffrent. Et ces lésions sont en effet assez difficiles à porter au quotidien pour certains patients. L'ignorance d'une partie de la population sur le sujet, et les préjugés sur les modes de transmission/ contamination des affections cutanées, rendent difficile la vie des personnes atteintes de DA. Les douleurs cutanées ainsi que la gestion générale de cette maladie a d'autant plus un retentissement sur l'absentéisme scolaire/ professionnel, ce qui peut, à long terme ostraciser le patient et lui risquer d'être en échec scolaire/professionnel.

Par ailleurs, comme nous expliquions, les dermatologues ne disposent pas d'un arsenal thérapeutique à la hauteur de la sévérité de la DA chez certains patients, hormis les molécules hors AMM.

Ainsi, nous avons affaire à plusieurs catégories de patients que nous recevons en vue d'une inclusion dans un essai clinique. La plupart ont tenté plusieurs autres traitements de la DA sans avoir obtenu un contrôle définitif sur leur maladie, tandis que d'autres ont épuisé presque toutes les solutions qui s'offraient à eux afin de traiter leur DA. Ainsi, les patients que nous rencontrons sont assez demandeurs de

rentrer dans un essai clinique avec l'espoir de recevoir une nouvelle molécule qui révolutionnera potentiellement leur vie.

Malgré cela, l'existence dans le design des études d'un contrôle-placebo peut être angoissante pour certains patients, qui appréhendent de recevoir un placebo plutôt que la véritable molécule expérimentée. La plupart des protocoles d'études proposent un ratio de randomisation favorable à un moindre risque de recevoir un placebo comparé aux chances de recevoir le traitement étudié, mais cela pourrait-il induire un effet nocebo chez des patients plus angoissés quant à cette randomisation ?

En effet, contrairement aux autres pathologies, la dermatologie permet aux patients de percevoir une amélioration des symptômes de leurs affections presque en temps réel, ce qui peut les inciter à chercher des signes de guérison (ou leur absence) en pensant au bras de traitement dans lequel ils ont été randomisés. Cette attente peut induire un effet placebo selon les résultats qu'ils pensent entrevoir.
Cette peur et attente négative face à la randomisation dans une étude contrôlée par placebo est d'autant plus forte lorsqu'un design d'une étude prévoit une deuxième randomisation en cours d'étude. Ces re-randomisation sont en général au profit du patient qui ne répondrait pas au traitement (placebo ou molécule active) lors de la première phase de traitement. Cependant, pour des patients qui ont vu leur maladie maitrisée, cette deuxième randomisation peut être source de stress et vécue comme une injustice.

- **Impact du contrôle-placebo sur les sorties de protocole**

Par ailleurs, un contrôle-placebo peut provoquer la décision du patient d'arrêter sa participation à un ECC, en cas d'inefficacité du traitement (même en aveugle) ou même en cas de survenue d'effets indésirables qui le gêneraient. Si le patient estime que la balance bénéfice/ risque ne lui convient plus, il décide de se retirer du protocole afin de se voir proposer un traitement plus standard.

Pour rejoindre notre propos, nous pouvons mentionner Winfried Häuser et al. Qui analysent dans leur article « Nocebo Phenomena in Medicine » [23], les taux de « discontinuation » relatifs à des effets indésirables dans différents essais cliniques

contrôlés et dans diverses pathologies. Nous avons affaire à un taux de discontinuation non négligeable dans les essais contrôlés analysés.

**Systematic reviews: discontinuation rates in placebo arms of randomized trials owing to adverse events**

| Reference | Verum | Number of studies | Discontinuation rate (%) |
|---|---|---|---|
| e9 | Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: statins | 20 | 4–26* |
| e10 | Multiple sclerosis: immune modulators | 56 | 2.1 (95% CI: 1.6–2.7) |
| e10 | Multiple sclerosis: symptomatic treatment | 44 | 2.4 (95% CI: 1.5–3.3) |
| e11 | Acute treatment of migraine | 59 | 0.3 (95% CI: 0.2–0.5) |
| e11 | Prevention of migraine | 31 | 4.8 (95% CI: 3.3–6.5) |
| e11 | Prevention of tension headache | 4 | 5.4 (95% CI: 1.3–12.1) |
| 22 | Painful peripheral diabetic polyneuropathy | 62 | 5.8 (95% CI: 5.1–6.6) |
| 22 | Fibromyalgia syndrome | 58 | 9.5 (95% CI: 8.6–10.7) |

CI = confidence interval;

*no data on pooled discontinuation rates

**Illustration 13: Taux de discontinuation dus à des événements indésirables dans diverses études**

- **Existe-il un profil de personnalité plus vulnérable aux effets placebo et nocebo ?**

Il s'agit de l'une des questions les plus intéressantes que nous nous sommes posés au cours de la réalisation de ce travail d'écrit. Notre expérience professionnelle, nos recherches bibliographiques et l'entretien que nous avons tenu avec un professionnel, nous permettent de conclure positivement ; il existerait un profil de patient plus vulnérable à un effet placebo ou nocebo. ; celui du patient anxieux, stressé ‘de nature’.

C'est d'ailleurs ce que confirme en 2010 le Dr Jean-Jacques Aulas, psychiatre et psychopharmacologue, lorsqu'il apporte une réponse à la question : « l'effet placebo n'est-il pas plus important chez une personne hypocondriaque ? ». Il confirme que seul le niveau d’anxiété d’un patient a prouvé jouer un rôle dans une réponse placebo. [39]

Selon Enck, Benedetti et Schedlowski qui coécrivent en 2008 l'article « New insights into the placebo and nocebo responses », le sexe des patients pourrait également être déterminant dans la survenue d'un effet nocebo, une étude ayant montré que les femmes étaient plus sujettes au conditionnement tandis que les hommes étaient plus vulnérables au phénomène d’attente. [23]

# IV. DISCUSSION, RECOMMANDATIONS ET OUVERTURE

Nous avons pu réaliser une analyse sur l'intérêt et l'impact du contrôle placebo dans les ECC, et plus particulièrement dans le cas de la dermatologie inflammatoire. Notre réflexion nous a permis de répondre dans un premier à notre problématique. Nous abordions au début de ce mémoire, l'aspect éthique encadrant le contrôle placebo dans les essais cliniques. Afin de pousser notre raisonnement plus loin, abordons désormais l'aspect éthique relatif à l'utilisation de placebo dans la pratique clinique.

## 1. Réflexion éthique : usage du placebo en dehors des essais cliniques contrôlés

### 1.1. L'utilisation d'un placebo dans la pratique clinique

- **Que dit la déontologie médicale sur l'information du patient ?**

L'Article 35 (article R.4127-35 du code de la santé publique) stipule que « Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. » [40]

L'usage des placebos est courant dans la pratique clinique, notamment hospitalière, et est souvent utilisée dans des cas de douleurs, d'insomnie ou d'anxiété. Les soignants ont recours à ces substances inertes notamment lors de situations de prise en charge compliquées, à la fois pour les patients et l'équipe soignante. [41]

D'après une étude réalisée par des membres du comité d'éthique du Centre Hospitalier de Dreux, intitulée « Le placebo a-t-il sa place dans la relation soignant/soigné à l'hôpital ? », en moyenne 70% des professionnels de santé administre un placebo sans que le patient soit au courant de la nature inerte de la substance, tandis que 71% des soignants ayant été interviewé ont affirmé considérer que lorsqu'un mal était soulagé par une substance placebo, le mal disparu relevait de l'esprit du patient. [41]

Deux des plus grands principes en éthique médicale sont celui de l'autonomie ; qui consiste à « reconnaître la faculté d'une personne à avoir des opinions, à faire des choix et à agir par soi-même en fonction de ses propres valeurs et croyances », et

celui de la bienfaisance qui consiste à « la contribution au bien-être et l'aide apportée à autrui. ». [42]

Ces deux principes éthiques s'entrechoquent lorsqu'on évoque l'administration d'un placebo à l'insu de patient. D'un côté, nous ne donnons pas l'opportunité au patient de faire part de son accord vis-à-vis de la véritable substance qui lui est administrée, mais d'un autre côté, l'insu lui est sans doute bénéfique thérapeutiquement parlant.

Cette pratique est réalisée dans une démarche bienveillante par l'équipe soignante, mais à notre sens, elle implique une tromperie du patient, qui pourrait engendrer un effet nocebo comme nous l'expliquions plus tôt dans notre raisonnement. De plus, que faire si le placebo n'agit pas ? Le mal du patient n'aura pas été adressé assez vite ni de manière appropriée, et sa souffrance aura donc duré plus qu'il ne fallait.

Il est intéressant de discuter ainsi de cette pratique, à la lumière de ce que nous évoquions précédemment : la relation patient-médecin.

- **L'évolution de la relation patient-professionnel de santé**

Cette relation a en notre sens beaucoup évolué au fil des dernières décennies. Nous rejoignons en ce sens le témoignage du dermatologue que nous interviewions, au sujet d'un effet placebo/nocebo plus ou moins efficace selon le niveau de 'connaissances' du patient.

Le médecin a depuis toujours été vu comme un personnage important dans la vie des patients, forçant le respect et l'admiration, et par-dessus tout, l'écoute. La contrat de confiance était établi à la fois par l'empathie et l'écoute du médecin envers son patient, et réciproquement par le respect pour la crédibilité professionnelle qu'accordait le patient à son médecin. Le médecin était érigé à un tel rang aux yeux de sa patientèle qu'il était difficile même de le contredire. Cependant, de nos jours, notamment avec l'avènement d'internet et la myriade de sites se voulant médicaux, la confiance semble s'être un tant soit peu effritée, et ce dans les deux sens. De plus en plus de patients éprouvent peu de difficultés à remettre en doute la parole du médecin, qui se voit mis en compétition avec des sites d'informations médicales, qui ne peuvent remplacer une véritable consultation.

Par ailleurs, on observe également une place moins importante donnée à l'écoute attentive du médecin pour son patient lors d'une consultation, [41] et cela peut parfois être mal vécu par un patient ne se sentant ni écouté, ni pris en charge dans son entièreté. Se sentant négligé, le patient peut être victime d'un effet nocebo, de par la mauvaise qualité de communication avec son médecin.

Nous l'évoquions plus haut dans notre développement, mais nous pouvons persister sur le fait qu'il semble primordial de remettre le patient au cœur de la consultation médicale, au-delà du traitement de symptômes sur 'pattes'. Les temps de consultation deviennent par moments trop courts pour prendre en charge un patient en pensant et en pansant son état médical, cognitif, psychologique et sociologique. Cependant, l'importance d'une véritable discussion avec le patient est nécessaire à une consultation 'placebo-efficace'. L'impact des mots et le pouvoir persuasif du médecin participent grandement à un effet placebo.

Par ailleurs, nous pouvons préconiser d'attendre un temps de réflexion adéquat avant de décider de la nature d'une plainte d'un patient. Douter le patient en permanence peut aussi détériorer cette relation de confiance, car une fois que l'on aura accordé une étiquette « dans la tête » au patient, la qualité de sa prise en charge pourra en être impactée même sans que l'on s'en rende compte. En outre, le Professeur Carbajal rappelle l'importance pour les soignants de comprendre qu'une douleur soulagée par l'introduction d'un placebo chez un patient ne la réfute pas. En effet, cela souligne surtout le fait que le mal existait si bien qu'il disparut par la seule attente de son soulagement après la prise d'un traitement. [41]

Lorsque nous évoquions l'expérience lors de notre entretien, du patient ayant ressenti un effet nocebo après la prise d'une dose de traitement inerte, nous recommandons de faire en sorte de pouvoir donner les outils nécessaires au personnel médical et paramédical en contact avec le patient, afin de réagir de manière adéquate à ce genre de situation. Le soignant doit d'abord pouvoir comprendre le phénomène dont est sujet le patient, avant de pouvoir l'aider, sans discréditer son mal.

- **Où se situe le médecin dans la prise en charge des patients ?**

Le patient est bien entendu au cœur de la prise en charge, mais il est important de discuter des moyens mis à disposition des médecins et des soignants en général, qui ne leur permettent pas toujours de mettre en place de telles recommandations. Les médecins les plus empathiques prendront sur eux et sur leur propre santé mentale afin de satisfaire le patient dans une prise en charge globale, mais il ne faut pas oublier que le médecin a le droit de se protéger. Lorsqu'il a des consultations trop longues, lorsqu'il gère des cas complexes aux multiples facteurs (médicaux, physiologiques, psychologiques, sociologiques), etc., il est en droit de prendre du recul en sa qualité de médecin et de déléguer des aspects de la prise en charge à d'autres collègues, quitte à perdre en qualité et continuité de prise en charge. Les risques psycho-sociaux professionnels pour les médecins sont bien réels et souvent même tabous. Ainsi, il serait recommandable de pouvoir adopter une cohésion au sein d'équipes pluridisciplinaires afin de le soulager, lui qui se retrouve parfois seul responsable face à des situations complexes de prise en charge.

### 1.2. Recommandations face à l'aspect éthique du contrôle placebo.

Même si la justification éthique de l'usage du contrôle placebo est encadrée par plusieurs textes de lois, comment peut-on expliquer un sentiment de manquement à l'éthique lorsqu'en pratique, nous sommes confrontés à des patients recevant possiblement un placebo, et continuant de souffrir du non contrôle de leurs symptômes, sans être efficacement soignés (hormis des traitements concomitants autorisés selon les designs d'études).

Par ailleurs, il peut y avoir une discussion sur le degré de dangerosité d'une maladie non traitée, un contrôle placebo étant forcément plus acceptable dans le cadre du traitement d'une dermatite atopique (certains protocoles acceptant même l'application de dermocorticoïdes de manière concomitante), que dans le cadre d'un traitement d'une maladie rare.

Nous pouvons d'ailleurs citer l'exemple de la première molécule indiquée dans le traitement du sida ; le zidovudine. Expérimenté au début des années 90, le design de l'étude dans les pays en voie de développement, prévoyait de comparer

l'efficacité du traitement avec celui d'un placebo, alors même que son efficacité dans la réduction des transmissions néonatales du VIH, était déjà établie. Le recourt à un contrôle placebo dans ce cas précis était donc éthiquement très discutable. [43]

Dans notre cas précis, nous pensons qu'il serait intéressant de comprendre sous quelle justification médico-éthique les CPP autorisent des protocoles qui comprennent une deuxième randomisation en cours d'étude, surtout si cela peut désavantager les patients qui étaient jusque-là répondeurs au traitement (expérimental ou placebo).

Par ailleurs, nous conclurons cette discussion, en rebondissant sur l'avis de notre interlocuteur durant notre entretien semi-directif, au sujet du double aveugle. En effet, nous pensons qu'un double aveugle devrait toujours primer sur l'utilisation d'un simple aveugle, à la fois afin d'éviter au maximum un biais d'évaluation, et par ailleurs, afin de s'assurer un semblant de pied d'égalité avec le patient lorsqu'on lui présente une étude clinique. En effet, le fait que le sujet comme l'évaluateur n'ont aucune connaissance du traitement administré, cela permet de renforcer un contrat tacite entre ces deux parties, qui se lancent entre guillemets dans cette aventure du hasard à deux. Imaginons un cas où le patient recevrait un placebo en simple aveugle dans le cadre d'une étude, à la connaissance du médecin, et qu'il se rendrait compte de l'aggravation de ses symptômes. En termes de réflexion éthique, cela peut poser un problème auprès du patient qui peut se sentir trahit par le médecin, qui censé prendre soin de lui, ne peut lui révéler qu'il n'était pas réellement soigné. Le consentement éclairé obtenu du patient avant la randomisation perd alors de sa valeur, face à une aggravation de situation.

## 2. Recommandations

### 2.1. La gestion du contrôle-placebo vis-à-vis du patient

Afin de gérer au maximum l'impact d'un contrôle par placebo lors d'un essai clinique, nous pourrons recommander d'analyser en phase de pré-screening le profil d'un patient potentiellement incluable dans un ECC. L'identification d'un profil de patient plus anxieux ou dépressif que la normale, et donc susceptible d'être répondeur à un effet placebo ou nocebo, peut nous permettre de réfléchir en amont à établir un 'plan

de dialogue' en vue de l'explication de l'essai clinique au patient. Cela peut impliquer de passer plus de temps avec ces patients lors de l'information éclairée des protocoles comprenant une composante de contrôle-placebo. Il serait nécessaire de mettre l'accent de manière répétée sur le ratio de randomisation affecté à chaque groupe de traitement, en explicitant lorsque le patient a moins de chance de recevoir un placebo plutôt que la molécule expérimentale. L'impact des mots étant important, il serait primordial de présenter la chose sous le prisme « vous avez x% plus de chances de recevoir le traitement expérimental qu'un placebo ». L'expérience nous montre que même si un protocole d'étude est expliqué de manière claire et exhaustive, et que le consentement éclairé du patient est bien obtenu, un bon nombre d'informations étant données, il peut être pertinent de réexpliquer les aspects les plus anxiogènes de l'étude, c'est-à-dire ceux relatifs au contrôle placebo, au suivi des événements indésirables pouvant survenir, et à la possibilité pour le patient de sortir d'étude s'il en éprouve le besoin, ceci afin d'essayer de gérer le stress que peut ressentir le patient, et d'éviter un possible effet nocebo dès le départ.

Une fois les patients anxieux identifiés, notre expérience montre que l'on devrait préconiser d'adopter un langage adapté au patient, qui pourra le mettre en confiance, bien entendu tout en restant dans la transparence. Cependant, la mise en place d'un essai clinique se fait dans des conditions différentes selon les services, notamment selon l'organisation établie dans ce service. L'équipe de recherche est de base composée des médecins investigateurs et des attachés de recherche clinique, qui sont formés aux bonnes pratiques cliniques. Même si tous les participants d'un essai clinique (infirmières, pharmaciens...) doivent être formés aux bonnes pratiques cliniques, si l'activité de recherche ne fait pas partie de l'activité principale des équipes, la communication peut ne pas se faire de manière adéquate. Ainsi, lorsqu'un patient participe à un essai clinique, il est important de mettre en place des canaux de communication efficaces, permettant à tous les membres du staff pouvant être au contact du patient, participant à la recherche clinique ou non, d'être au courant des aspects les plus importants de l'essai clinique auquel participe le patient, et de sa nature anxieuse, afin que chacun puisse utiliser une communication patient-professionnel bénéfique et non nocive.

### 2.2. La gestion du contrôle-placebo par les médecins-investigateurs et les professionnels de santé en général

Il pourrait être intéressant pour les étudiants en médecine et les internes, de pouvoir recevoir les outils adéquats afin de faire face en tant que professionnel à un patient qui serait sujet à un effet placebo et surtout à un effet nocebo. En effet, comme le médecin que nous avons interviewé nous le disait, un effet nocebo peut survenir, et le professionnel doit pouvoir comprendre la dimension psychopathologique en jeu dans l'effet nocebo, afin de pouvoir prendre en charge le patient de la meilleure manière possible. Il est tentant dans la pratique de douter du patient et de ses ressentis, mais il est important de comprendre que ces effets ressentis sont bien réels pour le patient. Révéler au patient qu'il est sujet à un effet placebo ou nocebo peut s'avérer compliqué, car il s'agit de termes assez mal compris et vécus par les patients. Les préjugés sont tels que les patients pourraient se demander s'ils inventent « tout dans leur tête », s'ils « deviennent fous ». Cela peut en effet contrarier le patient qui risque de se retrouver dans une situation de perte de confiance en lui-même ainsi qu'en l'équipe médicale.

### 2.3. La gestion du contrôle-placebo par les attachés de recherche clinique et l'équipe de recherche

Il nous semble primordial de pouvoir bénéficier dans notre formation, de cours reprenant en plus amples détails les mécanismes de l'effet placebo et nocebo, et ce notamment en termes de neurobiologie. Le contrôle-placebo fait partie intégrante de notre pratique. Il est ainsi important de comprendre tout l'intérêt du contrôle-placebo en termes de rigueur scientifique, car souvent, force est de constater sur le terrain que nous sommes confrontés à du personnel médical et paramédical qui ne comprend pas forcément l'impact que peut avoir ce contrôle sur le patient. Les remarques font notamment état d'un sentiment d'injustice, notamment lors de designs d'étude impliquant une re-randomisation pouvant désavantager un patient qui répondait bien au traitement en cours d'étude. C'est ainsi que souvent nous pouvons nous retrouver face à des interrogations quant à l'aspect éthique des protocoles implantés dans les services.

### 2.4. Le recueil des Adverse Events (AEs)

Par ailleurs, une interrogation subsiste dans la pratique en recherche clinique ; le recueil des événements indésirables. En effet, la méthodologie de recueil des AE lors des visites d'essais cliniques peut avoir un impact sur le nombre d'AEs rapportés. Nous savons d'expérience que les patients seront plus susceptibles de rapporter des événements indésirables lorsque cela leur est explicitement demandé, plutôt que lorsqu'ils doivent le rapporter de manière spontanée. [23] Certains protocoles d'études préconisent de recueillir les AE en posant une question évasive au patient afin de recueillir les AE. En outre, il reste difficile d'identifier l'origine exacte de tous les effets indésirables rapportés par le patient ; ils peuvent être relatifs à la maladie traitée, à une maladie concomitante, à un effet indésirable d'un traitement concomitant, à un effet indésirable du traitement à l'étude, ou bien encore à un effet nocebo. [23]

Afin de contourner ces difficultés relatives à la collecte des effets indésirables, il pourrait être recommandé d'établir clairement des procédures à suivre afin de collecter les événements indésirables et intercurrents, et de différencier efficacement les événements des effets indésirables, grâce à une connaissance détaillée des caractéristiques et effets secondaires connus et rapportés dans la brochure investigateur du produit expérimental. [23]

### 2.5. La mesure et l'analyse de l'effet placebo et nocebo

Au vu de notre expérience avec la somatisation et l'effet placebo/ nocebo sur le terrain en dermatologie, aussi bien dans le cadre d'essais cliniques, mais aussi dans le cadre de tests cutanés allergologiques, nous pensons que la dermatologie serait un terrain propice d'analyse de l'effet placebo et nocebo. En effet, il serait intéressant de réaliser un essai clinique dans le cadre de toxidermies, en comparant un bras de traitement avec un placebo et un bras de traitement avec un allergène, tout en contrôlant les profils des sujets, en termes de profil psychopathologique et socioprofessionnel.

## 3. Ouverture : le débat sur l'homéopathie.

Nous finirons notre réflexion sur un débat qui fait rage en ce moment-même au sein de la communauté scientifique, et notamment universitaire ; celui de l'usage de l'homéopathie.

L'homéopathie est une « méthode thérapeutique consistant à soigner les malades en employant à dose infinitésimale certains médicaments susceptibles de provoquer chez un sujet sain des symptômes analogues à ceux de la maladie que l'on veut traiter. » [44] Les traitements homéopathiques ne possèdent plus aucuns principes actifs, éliminés par dilutions répétées, mais sont inscrits à la pharmacopée française, et donc considérés comme des médicaments. Cela leur permet d'être remboursés par l'assurance-maladie (à hauteur de 30% à ce jour). Ils n'ont pas besoin de passer par le circuit habituel des essais cliniques afin de prouver leur efficacité, en vue d'une commercialisation. [46]

Le Dr Jean-Jacques Aulas affirme en 2010, au sujet de l'homéopathie, qu'aucun essai clinique contrôlé ayant comparé l'efficacité d'un placebo avec l'efficacité d'une substance dite homéopathique, n'a montré de résultats différents entre les deux groupes de traitement. [45]

Pour le Pr. Jean-François Bergmann, l'effet homéopathique correspond à un effet placebo « magnifié ». Il insiste sur le fait que la durée plus longue d'une consultation homéopathique, l'attention que porte l'homéopathe sur le patient, ses symptômes, et ses plaintes, amplifie l'effet placebo qui va permettre à l'homéopathie d'être plus efficace. [45] Il s'agit du principe d'individualisation sur lequel s'appuie également l'effet homéopathique. [46]

Notre problématique résonne ainsi parallèlement avec l'actualité : le débat d'idées que se livrent en ce moment détracteurs et défendeurs de l'homéopathie.

### 3.1. Chronologie des événements :

- **19 Mars 2018** : publication d'une tribune dans le journal « Le Figaro » par 124 professionnels de santé cosignataires dénonçant l'usage des médecines alternatives, dont celle de l'homéopathie. L'Ordre des Médecins et les

pouvoirs publics y sont interpellés afin de demander entre autres d'annuler les diplômes de formation d'homéopathe dans les facultés de médecine, et de révoquer le remboursement de ces 'médicaments'. [47]

Le Syndicat National des Médecins Homéopathes (SNMHF) porte ensuite plainte contre certains signataires de la pétition, pour « manquement à la confraternité ». [47]

- **31 août 2018** : la Faculté de Médecine de Lille décide de suspendre le DU (diplôme universitaire) d'homéopathie pour cette année 2018-2019, en attendant des décisions collégiales permettant de statuer sur le sujet. [47]

  Le doyen de la Faculté, monsieur le Pr Didier Gosset explique la décision : « Force est de constater que nous enseignons une médecine fondée sur les preuves - on tient à une rigueur scientifique, absolue -, et force est de constater qu'en parallèle l'homéopathie n'a pas évolué, que c'est une doctrine qui est restée en marge du mouvement scientifique, que les études sont rares sur l'homéopathie, qu'elles sont peu solides, maintenir notre enseignement serait le cautionner ». [47]

**Illustration 14: Tweet de la Faculté de Médecine de Lille sur sa décision de suspendre le DU d'homéopathie - 31 août 2018**

### 3.2. Le problème du remboursement des médicaments homéopathiques

Agnés Buzyn, Ministre de la Santé a demandé une enquête sur l'efficacité de l'homéopathie à la Haute Autorité de Santé. Cela permettre de déterminer si ces traitements bénéficieront encore d'un remboursement à 30% de l'Assurance maladie. La décision devrait tomber en février 2019.

Il est admis qu'aucune preuve scientifique n'existe quant à l'efficacité des médicaments homéopathiques, et c'est ce point qui pose problème pour les détracteurs de cette pratique alternative. Cependant, leurs confrères homéopathes expliquent que bien qu'elle ne présente aucune preuve de son efficacité, l'homéopathie reste utile afin d'éviter la prescription répétée de traitements engendrant des effets secondaires, tels que les antibiotiques, les somnifères, ou encore des benzodiazépines. [46, 48, 49]

Ce sujet controversé traduit à quel point la médecine et le domaine pharmaceutique ne sont pas des sciences exactes. Par ailleurs, il est intéressant de faire le parallèle entre la perception qu'a le public scientifique sur le placebo et sur l'homéopathie. La principale différence semble résider dans le fait que l'effet placebo présente des preuves scientifiques, certes naissantes, mais bien avérées, de son existence. Au contraire, les médicaments homéopathiques n'ont aucune efficacité en dehors de ce qu'ils empruntent au phénomène de placebo, mais pourtant on leur attribue un même Service Médical Rendu (modéré) qu'à certains autres médicaments dont l'efficacité a été scientifiquement et cliniquement prouvée.

## CONCLUSION

Depuis de nombreuses décennies, l'effet placebo a progressivement prouvé son existence. En effet, à travers ses mécanismes plurifactoriels, relevant à la fois de la physiopathologie, que de la psychologie et de la pédagogie, il ne peut plus être réfuté.

Le contrôle placebo est aujourd'hui encore irremplaçable en tant que 'gold standard', et est indispensable pour la crédibilité de données d'efficacité et de tolérance d'une molécule expérimentale.

A travers cet écrit de mémoire, nous avons pu identifier les mécanismes mis en jeu à la fois dans l'effet placebo, mais aussi chez son alter ego néfaste, l'effet nocebo. La littérature scientifique nous a offert un portfolio d'articles scientifiques qui nous ont permis de retracer l'histoire du contrôle placebo, d'analyser son intérêt scientifique à travers les résultats qu'ils avançaient, et ce notamment pour l'effet nocebo. Les difficultés auxquelles nous avons pu être confrontés quant à une mesure précise du phénomène ont été très intéressantes en termes de méthodologie d'étude. L'erreur de Beecher a été captivante à étudier tant elle était mentionnée dans une grande partie de la littérature scientifique.

Notre analyse d'une pathologie en particulier nous a permis de confronter notre expérience professionnelle en tant qu'attachée de recherche clinique, à la littérature scientifique. L'entretien semi-directif réalisé auprès d'un dermatologue ayant de l'expérience en tant que médecin investigateur nous a par ailleurs permis de confirmer les pistes d'analyse sur l'intérêt et l'impact du contrôle placebo en dermatologie inflammatoire, et nous a surtout permis d'identifier des pistes de recommandations concernant ces interrogations, mais aussi concernant l'utilisation de placebo dans la pratique soignante.

L'impact du contrôle placebo et des effets placebo et nocebo est donc plus important dans des maladies comprenant une composante psychopathologique, psychosomatique, et neurologique. L'anxiété, les états de stress, la dépression et le sommeil, peuvent faire partie du spectre d'amplitude de ces effets. Par ailleurs, les patients dont un profil anxieux est identifié seront plus à même d'y être sujets, notamment dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Nos recommandations concernent ainsi les postures que nous pouvons prendre quant à la bonne gestion d'une étude comprenant un contrôle placebo, à la fois vis-à-vis du patient, et vis-à-vis de l'équipe de recherche, le staff médical et paramédical.

Nous avons naturellement fini par orienter notre réflexion vers le spectre éthique de notre problématique, ce qui nous a permis de dégager des recommandations supplémentaires quant au vécu de certains designs d'études dans un service.

Le débat actuel de l'homéopathie nous a par ailleurs permis d'élargir notre pensée, en comparant placebo et homéopathie. L'effet placebo occupe une place privilégiée dans la pensée scientifique collective, en comparaison avec la thérapie homéopathique, qui se retrouve sous le feu des controverses actuellement.

# BIBLIOGRAPHIE


[1] Code de la santé publique - Article L5111-1. In LEGIFRANCE.GOUV. *LEGIFRANCE.GOUV*, Version en vigueur au 27 février 2007 [dernière consultation le 15 mai 2018]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=C15301B53E853379D6774738BDDA2446.tplgfr34s_3?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=

[2] Principe actif ou substance active. In Ministère des Solidarités et de la Santé. *Solidarités-santé.gouv* [en ligne]. Publié le 13/05/2016, mis à jour le 13/06/2016 [dernière consultation le 15 mai 2018]. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/principe-actif-ou-substance-active

[3] Effet thérapeutique. In Ministère des Solidarités et de la Santé. *Solidarités-santé.gouv* [en ligne]. Publié le 13/05/2016, mis à jour le 13/06/2016 [dernière consultation le 15 mai 2018]. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/effet-therapeutique

[4] PLACEBO : Etymologie de Placebo. In CNRTL ; Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. CNRTL [en ligne]. Date de publication non connue [dernière consultation le 15 mai 2018]. Disponible sur : http://www.cnrtl.fr/etymologie/placebo

[5] Christine Brefel-Courbon. Effet Placebo : Pharmacologie et Imagerie [cours]. Service de Pharmacologie et Service de Neurologie, Inserm U 825, CHU Toulouse. Date de publication non connue. [dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/placebo_clud_lourdes_cbc.pdf

[6] Anton J M de Craen PhD, Ted J Kaptchuk OMD, Jan G P Tijssen PhD, J Kleijnen MD, PhD. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE. Octobre 1999, Volume 92, 511-515. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur: http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/014107689909201005

[7] Elisha Perkins. In Wikipedia. *En.wikipedia* [en ligne]. Mise à jour le 26 aout 2018. [Dernière consultation le 20 juin 2018]. Disponible sur : https://en.wikipedia.org/wiki/Elisha_Perkins

[8] Henry K.Beecher. In Wikipedia. *En.wikipedia* [en ligne]. Mise à jour le 29 aout 2018. [Dernière consultation le 20 juin 2018]. Disponible sur : https://en.wikipedia.org/wiki/Henry_K._Beecher

[9] Roland Bauchot. Le chien de Pavlov et la naissance de l'étude scientifique de la mémoire. Bibnum Education [en ligne], avril 2010. [dernière consultation 20 juin 2018]. Disponible sur : http://bibnum.education.fr/sciencesdelavie/neurologie/le-reflexe-conditionnel

[10] Sarah Mae Sincero. Conditionnement classique. In Explorable. Explorable [en ligne]. Publié le 18 octobre 2011. [dernière consultation : 20 juin 2018]. Disponible sur : https://explorable.com/fr/conditionnement-classique

[11] Résumé des caractéristiques du Produit. In ANSM. Agence-prd.ansm.sante.fr [en ligne]. Publié le 21 octobre 2016. [Dernière consultation 20 juin 2018]. Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=douleur-guide-medicaments-sans-prescription-p4

[12] Lucas Salomon. Réflexes conditionnés : le chien de Pavlov. Futura Santé [en ligne], publié le 06 mai 2010 , mis à jour le 18 novembre 2016. (Dernière consultation le 20 juin 2018]. Disponible sur : https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-drogues-effets-dependance-961/page/8/

[13] Douleur. In INSERM, en collaboration avec le Pr Didier Bouhassira, Unité Inserm 987. *Inserm [*en ligne]. Mis à jour le 01 mai 2016. [Dernière consultation le 20 juin 2018]. Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur

[14] C.Berna, Y.Cojan, P.Vuilleumier, J.Desmeules. Effet placebo analgésique : apport des neurosciences. Revue Médicale Suisse [en ligne], 29 juin 2011, 7 : 1390-3. [Dernière consultation le 20 juin 2018]. Disponible sur : https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-301/Effet-placebo-analgesique-apport-des-neurosciences

[15] Rafael Maldonado. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. US National Library of Medecine National Institutes of Health [en ligne], janvier 2010. [Dernière consultation le 20 juin 2018]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444724/

[16] Isabelle Dagneaux. Qu'est-ce qu'un placebo ? (deuxième partie). Minerva : Evidence-Based Medicine pour la première ligne [en ligne], Septembre 2016, Volume 15 n° 7, [dernière consultation le 20 juin 2018]. Disponible sur : http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2060

[17] Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. In Association Médicale Mondiale. WMA [en ligne]. Publié le 15 février 2017. [Dernière consultation le 20 août 2018]. Disponible sur : https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/

[18] A.Grimaldi. Si l'histoire de l'éducation thérapeutique du patient m'était contée... Médecine des maladies Métaboliques - Elsevier Masson - SciencesDirect [en ligne], Mai 2017, Volume 11, n°3, p. 307-318. [Dernière consultation le 20 juin 2018]. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S195725571730072X

[19] Rémy Boussageon, François Gueyffier, Alain Moreau, Vincent Boussageon. La difficile mesure de l'effet placebo. Thérapie - Elsevier Masson - SciencesDirect [en ligne], [en ligne], Mai-Juin 2006; 61 (3):185-190. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595716303961?via%3Dihub

[20] Uwe Hentschel. Régression vers la moyenne : Pourquoi les enfants dont les parents sont grands ne sont pas toujours plus grands ? . In Sciences.lu. Sciences.lu [en ligne]. Publié le 23 mars 2017. [Dernière consultation le 20 juin 2018]. Disponible sur : http://www.science.lu/fr/content/régression-vers-la-moyenne-pourquoi-les-enfants-dont-les-parents-sont-grands-ne-sont-pas

[21] Placebo. In PHARMACOmédicale. Pharmacomédicale [en ligne]. Date de publication non connue. [Dernière consultation le 20 juin 2018]. Disponible sur : https://pharmacomedicale.org/66-pharmacologie/medicaments-alternatifs/placebo

[22] The nocebo response. In Harvard Health Publishing – Harvard Medical School. Health.harvard.edu [en ligne]. Publié en mars 2014. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : https://www.health.harvard.edu/newsletter_article/The_nocebo_response

[23] Winfried Häuser, PD Dr. med., Ernil Hansen, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat., and Paul Enck, Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. . Nocebo Phenomena in Medicine. Deutsches Arzteblatt International [en ligne], juin 2012, 109(26): 459–465. (Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3401955/

[24] Dr Denise Cazivassilio. Inflammation de la peau. In Docteur Clic. Docteurclic [en ligne]. Mise à jour le 21 juillet 2016. (Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : http://www.docteurclic.com/maladie/inflammation-de-la-peau.aspx#p1

[25] Maladies inflammatoires chroniques. In Services de Dermatologie du CHU de Toulouse. Dermatologie toulouse [en ligne]. Date de publication non connue. [Dernière consultation le 20 août 2018]. Disponible sur : http://www.dermatologietoulouse.fr/fr/domaines-dexpertise/maladies-inflammatoires-chroniques

[26] Définition de l'eczéma atopique. In Fondation pour la Dermatite Atopique. Fondation-dermatite-atopique [en ligne]. Date de publication non connue. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/eczema-atopique/definition-de-leczema-atopique

[27] Qu'est-ce que la Dermatite Atopique ?. In Dermatite-Atopique. Dermatite-atopique [en ligne]. Publié le 08 mars 2018. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : https://www.dermatite-atopique.fr/article/definition

[28] Emollient : Définition. In CNRTL ; Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. CNRTL [en ligne]. Date de publication non connue. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : http://www.cnrtl.fr/definition/%C3%A9mollient

[29] Pr Delphine Staumont-Sallé. Dermatite atopique de l'adulte : algorithme thérapeutique. CFA, Paris, 18 avril 2018. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : https://register.congres-allergologie.com/schedule.aspx?e=748&dl=files%2Fpresentations%2F29094%2FS352AB_M14_INT138.pdf

[30] Pr Delphine Staumont-Sallé. Nouveautés thérapeutiques dans la dermatite atopique. Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie [en ligne], décembre 2017, n°267, cahier 1. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : https://jird.info/wp-content/uploads/2018/01/08.pdf

[31] Prurit : Définition. In CNRTL ; Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. CNRTL [en ligne]. Date de publication non connue. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : http://www.cnrtl.fr/definition/prurit

[32] Stéphanie Merhand. Les mécanismes du prurit. In Eczéma Association Française. Associationeczema [en ligne]. Date de publication non connue. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : https://associationeczema.fr/mecanismes-du-prurit/

[33] Pr Laurent Misery. Le prurit : des avancées physiopathologiques considérables. Médecine/Sciences [en ligne], décembre 2014, volume 30, n° 12, 1123-8. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2014/12/medsci20143012p1123.pdf

[34] Dr Irène Drogou. La sérotonine explique pourquoi se gratter aggrave le prurit. In Le Quotidien du Médecin. Lequotidiendumedecin [en ligne]. Publié le 31 octobre 2014. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2014/10/31/la-serotonine-explique-pourquoi-se-gratter-aggrave-le-prurit_709291

[35] Dr Paul Bigliardi. Prurit – un symptôme infernal? . Le Fait Médical [en ligne], Avril 2011, n°76 'Quand la Peau s'enflamme'. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : http://www.lefaitmedical.ch/fr/articles/prurit-un-symptome-infernal-68-471

[36] Somatiser : Définition. In CNRTL ; Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. CNRTL [en ligne]. Date de publication non connue. [Dernière consultation le 20 juillet 2018]. Disponible sur : http://www.cnrtl.fr/definition/somatiser

[37] J. Corfmat, D. Januel, S. Braha, V. Moulier. L'effet placebo : généralités et spécificités en psychiatrie (dépression et schizophrénie). L'Encéphale - Elsevier-Masson - Science-Direct [en ligne], février 2012, volume 38, n°1, pages 50-57. [Dernière consultation le 20 août 2018]. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001370061100011X

[38] Eczema et Stress. In Eczema Atopique. Eczema-atopique [en ligne]. Date de publication non connue. [Dernière consultation le 20 août 2018]. Disponible sur : https://eczema-atopique.com/eczema/eczema-et-stress/

[39] Placebo : plus efficace pour les hypocondriaques ? . In Allodocteurs. Allodocteurs [en ligne]. Publié le 11 mai 2010. [Dernière consultation le 20 août 2018]. Disponible sur : https://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-placebo-plus-efficace-pour-les-hypocondriaques-_2209.html

[40] Article 35 - Information du patient. In Conseil National de l'Ordre des Médecins. Conseil-national.medecin [en ligne]. Publié le 11 octobre 2012. [Dernière consultation le 20 août 2018]. Disponible sur : https://www.conseil-national.medecin.fr/article/article-35-information-du-malade-259

[41] M.Tacheau, J.Reny, E.Crépin, M.Akhdari, A.Héron. Le placebo a-t-il sa place dans la relation soignant–soigné à l'hôpital ? . Éthique & Santé – Sciences Direct – Elsevier-Masson [en ligne], mars 2017, Volume 14, n°1, pages 4-10. [Dernière consultation le 20 août 2018]. Disponible sur : https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S176546291630099X?token=16B57EBA7676A810010262A999FDA1D3F86A19A3B28D6D4BE03FA1CBC7BABFBC6ACD60D5A2636D6F390F85685C4F7784

[42] Morgan PITTE. Principes et dilemme éthiques. In Soins-Infirmiers. Soins-infirmiers [en ligne]. Mise à jour le 22 décembre 2016. [Dernière consultation le 20 août 2018]. Disponible sur : https://www.soins-infirmiers.com/profession/disciplines-infirmieres/legislation-ethique-deontologie/principes-et-dilemmes-ethiques

[43] Lurie.P, Wolfe.SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. The New England Journal of Medecine [en ligne], 18 septembre 1997, volume 337, n°12, 853-6. [Dernière consultation le 20 août 2018]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9295246

[44] Homéopathie : Définition. In CNRTL ; Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. CNRTL [en ligne]. Date de publication non connue. [Dernière consultation le 31 août 2018]. Disponible sur : http://www.cnrtl.fr/definition/hom%C3%A9opathie

[45] Placebo et homéopathie : quelle différence ? . In Allodocteurs. Allodocteurs [en ligne]. Publié le 11 mai 2010. Mise à jour le 23 varil 2015. [Dernière consultation le 31 août 2018]. Disponible sur : https://www.allodocteurs.fr/se-soigner/homeopathie/placebo-et-homeopathie-quelle-difference_2211.html

[46] Sylvie MONTARON. L'homéopathie attaquée sur tous les fronts. In Le Dauphine – Santé. Ledauphine [en ligne]. Publié le 09/09/2018. [Dernière consultation le 09 septembre 2018]. Disponible sur : https://www.ledauphine.com/sante/2018/09/09/l-homeopathie-attaquee-sur-tous-les-fronts

[47] La faculté de médecine de Lille suspend son diplôme d'homéopathie. In Le Figaro – Santé. Sante.lefigaro [en ligne]. Publié le 02 septembre 2018, mise à jour le 11 septembre 2018. [Dernière consultation le 09 septembre 2018]. Disponible sur : http://sante.lefigaro.fr/article/la-faculte-de-medecine-de-lille-suspend-son-diplome-d-homeopathie/

[48] Elsa Provenzano. Polémique sur l'homéopathie: «On a le même effet placebo que les autres médicaments», plaide un médecin généraliste. In 20minutes.Santé. 20minutes [en ligne]. Publié le 29 mars 2018, mise à jour le 30 mars 2018. [Dernière consultation le 09 septembre 2018]. Disponible sur :

https://www.20minutes.fr/sante/2246083-20180329-polemique-homeopathie-effet-placebo-autres-medicaments-plaide-medecin-generaliste

[49] Florent Méréo. Remboursement de l'homéopathie : des réponses attendues en février. In Le parisien. Leparisien/societe/sante [en ligne]. Publié le 23 août 2018. [Dernière consultation le 09 septembre 2018]. Disponible sur : http://www.leparisien.fr/societe/sante/remboursement-de-l-homeopathie-des-reponses-attendues-en-fevrier-23-08-2018-7862133.php

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

**Illustration page de garde** : http://www.sciencedesoi.com/effet-placebo-lesprit-qui-guerit/

**Illustration 1:** 'Perkins tractors - 1790s' - 'tiges métalliques de Perkins', tirant leur nom de leur créateur, le Dr Elisha Perkins (1741-1799) ..... 5

Source: http://phisick.com/item/perkins-tractors-1790s/

**Illustration 2:** Henry K.Beecher, 1962 – Archives Collections speciales du Massachusetts General Hospital..... 7

Source: https://thebigroundtable.com/the-moralist-ad8159ebe6be

**Illustration 3**: Expérience de Pavlov - Part.1 – Wood, Green Wood, Boyd & Hélu, L'Univers de la psychologie, 2009 ..... 8

Source: [9] http://bibnum.education.fr/sciencesdelavie/neurologie/le-reflexe-conditionnel

**Illustration 4**: Expérience de Pavlov - Part.2 – Wood, Green Wood, Boyd & Hélu, L'Univers de la psychologie, 2009 ..... 9

Source: [9] http://bibnum.education.fr/sciencesdelavie/neurologie/le-reflexe-conditionnel

**Illustration 5**: Les différentes phases du développement clinique..... 13

Source: https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques

**Illustration 6:** Exemple de ratio de randomisation..... 17

Source: auteur du mémoire

**Illustration 7**: Effets indésirables recueillis dans des essais contrôlés chez des patients ayant reçus du placebo ..... 29

Source: [23] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3401955/

**Illustration 8**: Dermatite Atopique - Collection de photos du Pr Staumont-Sallé – Clinique de Dermatologie – CHU de Lille ..... 33

Source: [26] https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/eczema-atopique/definition-de-leczema-atopique

**Illustration 9**: Schématisation de la barrière cutanée d'une peau saine vs. peau atopique..... 34

Source: [26] https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/eczema-atopique/definition-de-leczema-atopique

**Illustration 10**: Tableau comparatif des caractéristiques de la douleur et du prurit ..... 36

Source: [34] https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2014/12/medsci20143012p1123.pdf

**Illustration 11**: Mécanisme d'action du traitement topique dans le cadre de la DA ..... 37

Source: [30] https://register.congres-allergologie.com/schedule.aspx?e=748&dl=files%2Fpresentations%2F29094%2FS352AB_M14_INT138.pdf

**Illustration 12**: Prévalence de la DA adulte en France par tranches d'âge ..... 42

Source: [27] https://www.dermatite-atopique.fr/article/definition

**Illustration 13**: Taux de discontinuation dus à des événements indésirables dans diverses études..... 45

Source: [23] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3401955/

**Illustration 14:** Tweet de la Faculté de Médecine de Lille sur sa décision de suspendre le DU d'homéopathie - 31 août 2018..... 55

Source:
https://twitter.com/medecine_Ulille/status/1035618824203038720?ref_src=twsrc%5Etfw%7Ctwcamp%5Etweetembed%7Ctwterm%5E1035618824203038720%7Ctwgr%5E373939313b636f6e74726f6c&ref_url=http%3A%2F%2Fsante.lefigaro.fr%2Farticle%2Fla-faculte-de-medecine-de-lille-suspend-son-diplome-d-homeopathie%2F

## GLOSSAIRE

AE : Adverse Event

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPP : Comité de Protection des Personnes

DA : Dermatite Atopique

ECC : Essai Clinique Contrôlé

SNMHF : Syndicat National des Médecins Homéopathes

# TABLE DES MATIÈRES


**REMERCIEMENTS**

**SOMMAIRE** .....

**INTRODUCTION** ..... 1

**I. EFFET PLACEBO : DEFINITIONS ET MECANISMES D'ACTION** ..... 3

**1. DEFINITION ET HISTORIQUE DU PLACEBO** ..... 3
1.1 . DEFINITION.S ..... 3
1.2 . LE PLACEBO DANS L'HISTOIRE ..... 4
1.3 . L'APPARITION DU CONTROLE PLACEBO ..... 5
1.4 . LE TOURNANT BEECHER: « THE POWERFUL PLACEBO » ..... 7
**2. LES MECANISMES D'ACTION DE L'EFFET PLACEBO** ..... 8
2.1. MECANISMES PSYCHO-DYNAMIQUES ..... 8
2.2. MECANISMES PHYSIO-DYNAMIQUES DE L'EFFET PLACEBO ..... 11
**3. CONTROLE PLACEBO : PRINCIPE ET INTERET** ..... 13
3.1. RAPPELS SUR LE DEVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE MOLECULE EXPERIMENTALE ..... 13
3.2. 'THE GOLD STANDARD' ..... 14
3.3. CONCEPT DE L'ESSAI CLINIQUE CONTROLE ..... 15
3.4. INTERET DU CONTROLE-PLACEBO ..... 18

**II. ETUDE DE L'EFFET PLACEBO DANS LES ESSAIS CLINIQUES ; DESILLUSIONS ET EFFET NOCEBO** 22

**1. LES DESILLUSIONS DE L'ETUDE DE L'EFFET PLACEBO** ..... 22
1.1. L'ERREUR DE BEECHER ..... 22
1.2. LA DIFFICULTE DE MESURE DE L'EFFET PLACEBO ..... 23
**2. L'EFFET NOCEBO** ..... 26
2.1. MECANISMES D'ATTENTE ET DE SUGGESTION D'EFFETS INDESIRABLES ..... 27
2.2. L'IMPACT DE LA COMMUNICATION VERBALE ..... 30

**III. ANALYSE DE L'INTERET ET DE L'IMPACT DU CONTROLE PLACEBO EN DERMATOLOGIE INFLAMMATOIRE** ..... 32

**1. PHYSIOPATHOLOGIE EN DERMATOLOGIE INFLAMMATOIRE : EXEMPLE DE LA DERMATITE ATOPIQUE** ..... 33
1.1. INFLAMMATION CUTANEE ET DERMATITE ATOPIQUE ..... 33
1.2. MECANISMES MIS EN JEU DANS LA DA ..... 34
1.3. LES ESSAIS CLINIQUES EN DERMATOLOGIE INFLAMMATOIRE ..... 38
**2. ANALYSE DE L'IMPACT DU CONTROLE PLACEBO EN DERMATOLOGIE** ..... 39
2.1. ENTRETIEN AVEC UN DERMATOLOGUE-VENEROLOGUE ..... 39
2.2. INTERPRETATION DES RESULTATS ET RETOUR D'EXPERIENCE SUR LE CONTROLE PLACEBO ..... 40

**IV. DISCUSSION, RECOMMANDATIONS ET OUVERTURE** ..... 46

**1. REFLEXION ETHIQUE : USAGE DU PLACEBO EN DEHORS DES ESSAIS CLINIQUES CONTROLES** ..... 46
1.1. L'UTILISATION D'UN PLACEBO DANS LA PRATIQUE CLINIQUE ..... 46
1.2. RECOMMANDATIONS FACE A L'ASPECT ETHIQUE DU CONTROLE PLACEBO. ..... 49
**2. RECOMMANDATIONS** ..... 50
2.1. LA GESTION DU CONTROLE-PLACEBO VIS-A-VIS DU PATIENT ..... 50
2.2. LA GESTION DU CONTROLE-PLACEBO PAR LES MEDECINS-INVESTIGATEURS ET LES PROFESSIONNELS DE SANTE EN GENERAL ..... 52
2.3. LA GESTION DU CONTROLE-PLACEBO PAR LES ATTACHES DE RECHERCHE CLINIQUE ET L'EQUIPE DE RECHERCHE ..... 52
2.4. LE RECUEIL DES AES ..... 53
**3. OUVERTURE : LE DEBAT SUR L'HOMEOPATHIE.** ..... 54
3.1. CHRONOLOGIE DES EVENEMENTS : ..... 54

3.2. LE PROBLEME DU REMBOURSEMENT DES MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES ..... 56

**CONCLUSION ..... 57**

**BIBLIOGRAPHIE ..... 59**

**TABLE DES ILLUSTRATIONS.....**

**GLOSSAIRE .....**

**TABLE DES MATIERES.....**

**ANNEXES .....**

# ANNEXES

Annexe I: Suggestion négative involontaire dans la pratique clinique quotidienne

Annexe II: Eczema Area and Severity Index (EASI) – Etendue de l'eczéma par zones corporelles

Annexe III: Grille d'entretien semi-directif

Annexe IV : Transcription de l'entretien semi-directif réalisé avec un dermatologue-vénérologue

## ANNEXE I - SUGGESTION NÉGATIVE INVOLONTAIRE DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

Box

Unintended negative suggestion in everyday clinical practice (after 15, e5, e6)

- **Causing uncertainty**
  "This medication may help."
  "Let's try this drug."
  "Try to take your meds regularly."
- **Jargon**
  "We're wiring you up now." (connection to the monitoring device)
  "Then we'll cut you into lots of thin slices." (computed tomography)
  "Now we're hooking you up to the artificial nose." (attaching an oxygen mask)
  "We looked for metastases—the result was negative."
- **Ambiguity**
  "We'll just finish you off." (preparation for surgery)
  "We're putting you to sleep now, it'll soon be all over." (induction of anesthesia)
  "I'll just fetch something from the 'poison cabinet' (secure storage for anesthetics), then we can start."
- **Emphasizing the negative**
  "You are a high-risk patient."
  "That always hurts a lot."
  "You must strictly avoid lifting heavy objects—you don't want to end up paralyzed."
  "Your spinal canal is very narrow—the spinal cord is being compressed."
- **Focusing attention**
  "Are you feeling nauseous?" (recovery room)
  "Signal if you feel pain." (recovery room)
- **Ineffective negation and trivialization**
  "You don't need to worry."
  "It's just going to bleed a bit."

Source: [23] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3401955/#BX1

# ANNEXE II - ECZEMA AREA AND SEVERITY INDEX (EASI)

## Eczema Area and Severity Index (EASI)

**Area of Involvement:** Each body area has potentially 100% involvement. Score **0 to 6** based on the following table:

| % involvement | 0 | 1-9% | 10 - 29% | 30 - 49% | 50 - 69% | 70 - 89% | 90 - 100% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Region score | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

**Severity of Signs:** Grade the severity of each sign on a scale of **0 to 3**:

| | |
|---|---|
| 0 | None |
| 1 | Mild |
| 2 | Moderate |
| 3 | Severe |

- ✓ Take an average of the severity across the involved area.
- ✓ Half points may be used e.g. 2.5.

**Scoring table:**

| Body region | Erythema (0-3) | Edema/ Papulation (0-3) | Excoriation (0-3) | Lichenification(0-3) | Region score (0-6) | Multiplier | Score per body region |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Head/neck | ( + | + | + | ) | x | X 0.1 | |
| Trunk | ( + | + | + | ) | x | X 0.3 | |
| Upper extremities | ( + | + | + | ) | x | X 0.2 | |
| Lower extremities | ( + | + | + | ) | x | X 0.4 | |
| *The final EASI score is the sum of the 4 region scores:* | | | | | | | ———————— (0-72) |

*EASI auidance December 14*

Source: www.homeforeczema.org/

## ANNEXE III – GRILLE D'ENTRETIEN SEMI-DIRECTIF

**Entretien semi-directif avec un médecin dermatologue-vénérologue, dans le cadre d'un mémoire dont la problématique est la suivante :**

**« Intérêt et Impact du contrôle-placebo dans les essais cliniques »**

**Introduction :**

**Présentation et explication du contexte** : rédaction d'un mémoire de fin d'études, dans le cadre d'un Master 2, à la Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS), Master 'Sciences pour la Santé – Spécialité Recherche Clinique'.

**Explication (du choix) de la problématique suivante :** « Intérêt et Impact du contrôle-placebo dans les essais cliniques »

**But de l'entretien :** mettre en perspective une expérience professionnelle en tant qu'attachée de recherche clinique, l'analyse de la littérature scientifique, ainsi que l'opinion professionnelle d'un médecin ayant une expérience dans les essais cliniques contrôlés par placebo, afin d'en dégager notamment des pistes de recommandations.

**Recueil des réponses** : prise de note et anonymat conservé.

**Grille de questions:**

1) **Pensez-vous déjà avoir été confronté à un effet placebo ou nocebo chez un patient ?**

2) **Quelles notions avez-vous des mécanismes impliqués dans les effets placebo/nocebo notamment au cours de vos études médicales ?**

3) **Pensez-vous qu'il existe des aires thérapeutiques ou pathologies pour lesquelles un effet placebo/nocebo est plus susceptible d'être observé ? Précision pouvant être apportée : notamment en dermatologie, de par ses mécanismes d'action et l'aspect psycho-dermatologique.**

4) **Quelle analyse pouvez-vous faire de l'intérêt et/ou de l'impact du contrôle-placebo dans les essais cliniques d'après votre expérience professionnelle ?**

## ANNEXE IV - ENTRETIEN SEMI-DIRECTIF RÉALISÉ AVEC UN DERMATOLOGUE

**Entretien semi-directif avec un médecin dermatologue-vénérologue, dans le cadre d'un mémoire dont la problématique est la suivante :**

**« Intérêt et Impact du contrôle-placebo dans les essais cliniques »**

**Introduction :**

**Présentation et explication du contexte** : rédaction d'un mémoire de fin d'études, dans le cadre d'un Master 2, à la Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS), Master 'Sciences pour la Santé – Spécialité Recherche Clinique'.

**Explication (du choix) de la problématique suivante :** « Intérêt et Impact du contrôle-placebo dans les essais cliniques »

**But de l'entretien :** mettre en perspective une expérience professionnelle en tant qu'attachée de recherche clinique, l'analyse de la littérature scientifique, ainsi que l'opinion professionnelle d'un médecin ayant une expérience dans les essais cliniques contrôlés par placebo, afin d'en dégager notamment des pistes de recommandations.

**Recueil des réponses** : prise de note et anonymat conservé.

**Grille de questions et réponses à l'entretien :**

1) **Pensez-vous déjà avoir été confronté à un effet placebo ou nocebo chez un patient ?**

Il existe toujours un doute dans le cadre des essais cliniques, mais au-delà, je n'ai jamais été amenée à prescrire un placebo en ouvert.

Il existe un cas où j'ai pu être confronté à l'utilisation d'un produit placebo ; lors de test de réintroduction dans le cadre de toxidermies [tests cutanés dans le cadre d'allergies médicamenteuses]. Il s'agit d'introduire chez des patients trois doses croissantes de traitement, la dose A étant un placebo, la dose B représentant 1/100$^{ème}$ de la plus petite dose commerciale, et la dose C étant la plus petite dose commerciale du traitement. Nous avons observé le cas d'un patient qui se plaignait après l'administration de la Dose A, de symptômes relevant de l'allergie (démangeaisons, sensation de chaleur), sans que l'examen clinique ne révèle quoi que ce soit. Il s'agirait ainsi plutôt d'un effet nocebo dans ce cas précis.

2) **Quelles notions avez-vous des mécanismes impliqués dans les effets placebo/nocebo notamment au cours de vos études médicales ?**

Nous avons quelques cours il me semble au début de notre cursus sur l'effet placebo et nocebo, mais nous abordons le sujet de manière disons plus pratique lorsque nous participons à des essais cliniques.

3) **Pensez-vous qu'il existe des aires thérapeutiques ou pathologies pour lesquelles un effet placebo/nocebo est plus susceptible d'être observé ? Précision apportée : notamment en dermatologie, de par ses mécanismes d'action et l'aspect psycho-dermatologique.**

Le ressenti que j'ai est que cela est peut être plus probable pour toutes les pathologies pour lesquels le stress joue un rôle, et pour lesquelles un facteur d'anxiété est important. Par ailleurs, les patients peuvent être plus sensibles à un effet placebo/nocebo de par leur personnalité, ou à un moment de leur vie, et s'il y a un renforcement positif par exemple (éducation thérapeutique du patient sur les règles hygiéno-diététiques et sur la physiopathologie). Cela peut aussi dépendre de la demande du patient, de son attente. L'attente peut être positive, ou même négative si on se focalise trop sur le fait que l'on peut recevoir un placebo dans le cadre d'une étude [personnalité anxieuse]. Le contexte socio-professionnel d'un individu pourrait aussi avoir un rôle sur l'impact de la relation patient-médecin, selon si le patient est plus ou moins documenté par exemple.

4) **Quelle analyse pouvez-vous faire de l'intérêt et/ou de l'impact du contrôle-placebo dans les essais cliniques d'après votre expérience professionnelle ?**

Concernant toute la discussion actuelle sur l'homéopathie, je pense qu'il est préférable pour une personne âgée par exemple de se voir administrer un traitement homéopathique pour améliorer son sommeil si elle en ressent des effets bénéfiques, plutôt que de lui prescrire des traitements actifs.

Le contrôle placebo est indispensable pour la rigueur scientifique d'un essai, si bien entendu cela n'est pas contraire aux règles d'éthique notamment en cancérologie par exemple.

Le placebo reste un gage de qualité pour la qualité des résultats d'une étude, afin de comparer des données d'efficacité et de tolérance. Il en va de même pour l'aveugle.

**Question d'ouverture : Que pensez-vous de l'intérêt du double aveugle ?**

Le double aveugle est préférable à un simple aveugle du côté du patient seulement, car il pourrait essayer de chercher des signes chez le médecin investigateur lors des examens cliniques. De plus, lors de la présentation d'une étude clinique au patient, le fait qu'il y ait un double aveugle permet d'installer un contrat de confiance avec le patient, où nous comme lui ne savons pas quel traitement lui sera donné, tandis qu'un simple aveugle pourrait déséquilibrer cette relation patient-médecin.

**Amira DABRI**

## INTERET ET IMPACT DU CONTROLE-PLACEBO DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Demeuré un mystère scientifique durant de nombreuses décennies, **l'effet placebo** connait depuis un intérêt certain de la part de neuroscientifiques et psychologues du monde entier. Les avancées technologiques, notamment en termes d'imagerie cérébrale, ont permis d'élucider progressivement les mécanismes physiopathologiques, psychologiques et sociologiques impliqués dans l'effet placebo, ainsi que dans son penchant négatif ; **l'effet nocebo**.
Pour sa part, le **contrôle-placebo**, est un outil indispensable dans les essais cliniques contrôlés, afin de garantir la crédibilité scientifique des résultats d'une étude portant sur l'efficacité d'un traitement expérimental. Encadré par une législation et un cadre éthique précis, le contrôle par placebo n'a plus à prouver son intérêt dans notre ère de médecine basée sur les preuves, mais nous ne pouvons occulter les aspects négatifs de son impact sur les patients **randomisés** dans des études en **double aveugle**. A travers une analyse de la littérature scientifique enrichie de notre analyse sur le terrain en **dermatologie inflammatoire**, nous avons pu identifier un profil de patients vulnérable à ces phénomènes. Par ailleurs, nous avons proposé des recommandations concernant la bonne gestion d'un essai contrôlé par placebo, à la fois vis-à-vis du patient, mais aussi de l'équipe de recherche. Nous concluons notre réflexion en abordant l'intérêt du débat actuel sur l'homéopathie, avec une mise en parallèle avec le placebo.

**Mots clés : effet placebo, effet nocebo, contrôle-placebo, randomisés, double-aveugle, dermatologie inflammatoire.**

---

## INTEREST AND IMPACT OF PLACEBO-CONTROL IN CLINICAL TRIALS

The **placebo effect** has remained a scientific mystery for decades, before neuroscientists and psychologists around the world began expressing interest doing research on this subject. Technological progress, in particular regarding brain-imagery, have enabled to progressively elucidate the physiopathological, psychological and sociological mechanisms behind the placebo effect, ant its negative alter ego, the **nocebo effect**.
**The placebo-control** is, for its part, indispensable to guarantee the scientific credibility of clinical trials results on the efficacy of an investigational medicinal product. Precise legislation and ethical framework surround placebo-controlled studies, and its interest has been amply demonstrated in this era of evidence-based medicine. However, the negative impacts it can have on **randomized** patients, in **double-blind** studies can't be denied. In order to respond to our problematic, we have carried out an analysis of the scientific literature, that we have enriched by our return of experience as a study coordinator in **inflammatory dermatology** studies. The results have enabled us to profil a certain type of patients, which can be more vulnerable to a placebo or nocebo effect. Therefore, we have proposed recommendations in order to manage controlled-placebos and their impact on both patients and medical staff. We conclude our reflection by approaching the current debate on homeopathy.

**Key words: placebo effect, nocebo effect, placebo-control, randomized, double-blind, inflammatory dermatology.**