



HAL
open science

L'effet placebo : les travaux de F. Benedetti, implications pour la relation patient-acteur de santé

David Goslin

► To cite this version:

David Goslin. L'effet placebo : les travaux de F. Benedetti, implications pour la relation patient-acteur de santé. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01593054

HAL Id: dumas-01593054

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01593054>

Submitted on 3 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2017

N° 5

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

David Goslin né le 27 Mai 1987

L'effet placebo : les travaux de F. Benedetti. Implications pour la relation patient-acteur de santé

Sous la direction de : Anne Taupignon

Soutenue le 19 Septembre 2016

Membres du jury :

M. DELOM Frédéric, chercheur à l'institut Bergonié	Président
Mme DOUSSET Virginie, Docteur au CETD de Bordeaux	Examineur
M. XUEREB Fabien, Pharmacien au CHU de Bordeaux	Examineur
Mme DUBOIS Mathilde, Pharmacien au CHU de Bordeaux	Examineur

Sommaire

Introduction :	2
<u>I. L'Effet placebo, ou l'art d'exercer sur le corps une réaction psychophysiologicalue</u>	9
A. Un peu d'histoire.	9
I. Utilisation de l'effet placebo :	9
II. Origine du mot placebo :	11
III. Du placebo à « l'effet placebo » :	11
B. Définitions.	12
I. Le placebo :	12
a) Placebo pur	13
b) Placebo impur	13
II. L'effet placebo :	14
C. Les différents mécanismes neurobiologiques impliqués	15
I. Le conditionnement	16
a) Le conditionnement classique dit Pavlovien	16
b) Le conditionnement opérant dit Thorndikien ou Skinnerien	18
c) Application du conditionnement chez l'homme	19
II. La suggestion et l'autosuggestion	21
a) Le pouvoir de suggestion par le médecin	21
b) Autosuggestion et méthode Coué	22
III. L'attente des bénéfices	23
a) L'espoir fait vivre	23

b)	L'effet Hawthorne (22) :	24
c)	Modulation de l'anxiété par les attentes	26
d)	L'attitude du professionnel de santé et du milieu familial	27
IV.	La suggestion par l'hypnose.....	29
V.	La personnalité du patient ?	31
a)	Une variabilité selon le sexe ?.....	31
b)	La personnalité ?	31
D.	L'effet placebo, une variable quantifiable et mesurable. Application à l'analgésie.....	32
I.	L'essai randomisé en double aveugle versus placebo, quel intérêt ?	33
II.	Les facteurs de confusion de l'efficacité d'un traitement	33
a)	L'observation ponctuelle a ses limites	33
b)	Les facteurs de confusion	35
III.	Cerner l'effet placebo dans l'évaluation thérapeutique d'un traitement	38
IV.	Etude de la variable « effet placebo » dans les essais randomisés contrôlés : cas des antimigraineux	41
a)	Des résultats hétérogènes mais significatifs	42
b)	L'effet placebo, une variable quasi indispensable quant à la validité d'un essai clinique	44
E.	Quid de l'effet nocebo ?.....	47
I.	Généralités	47
II.	Les mécanismes neuronaux à l'étude :.....	48

III. Conclusion :	49
II. <u>La douleur, une perception modulée</u>	51
A. Définitions.	51
I. La douleur :	51
II. La douleur et la survie :	52
III. La douleur, sensation subjective :	53
B. Classification.	54
I. Douleur par excès de nociception :	54
II. Douleur neuropathique :	55
III. Douleur psychogène :	56
C. Les composantes de la douleur.	56
I. Composante sensori-discriminative :	56
II. Composante affectivo-emotionnelle :	57
III. Composante cognitive :	57
IV. Composante comportementale :	58
D. Physiologie.	59
I. Transduction :	59
II. Transmission :	62
III. Modulation :	64
a) Théorie du portillon, le gate control	64
b) Modulation bulbaire et périaqueducale	64
c) Modulation corticale	65

IV. Interprétation/perception :.....	67
E. Evaluation de la douleur, les différents outils.	67
I. Echelle enfant :.....	68
a) Echelle visuelle analogique (EVA)	68
b) Echelle numérique	69
c) Echelle des visages.....	69
II. Echelle adulte :	70
a) Questionnaire DN4	70
III. Echelle sénior :	72
a) Echelles comportementales « toute douleur ».....	72
a) Echelle comportementale « douleur aigue »	75
IV. Echelle handicap :.....	76
a) Echelle de San Salvador.....	76
F. La législation :.....	76
G. Implications des voies modulatrices de la douleur au cours d'une analgésie placebo, étude du système opioïdérique	79
I. Généralités	79
II. Quand le système opioïdérique est impliqué : compte rendu d'une expérimentation sur 173 sujets	80
a) Résultats :.....	84
b) Conclusions :.....	86
III. Mise en évidence des différentes structures concernées.....	87
a) généralités	87
b) Un réseau neuronal de mieux en mieux cartographié	87

IV Conclusions :	97
III. Perspectives et avenir	98
A. La relation patient/docteur	98
- Se sentir malade	99
- Chercher le soulagement	100
- La rencontre patient/thérapeute	100
- Recevoir le traitement thérapeutique	100
B. Vers de nouveaux axes de travail	102
I. Maximiser la réponse placebo, intérêt de l'apprentissage	102
II. Minimiser l'effet placebo : quel apport en pratique clinique ?	106
a) La procédure du conditionnement négatif	106
b) La suppression du rituel thérapeutique	107
III. L'analgésie placebo, oui, mais d'autres situations existent	109
a) Généralités	110
b) Les données expérimentales	111
c) Conclusion :	115
IV. L'éthique dans tout ça?	116
Bibliographie	118
Liste des figures	126
Annexe 1	130

Introduction :

Cela fait maintenant près de vingt ans que les recherches sur l'effet placebo s'intensifient, avec la publication de plus en plus fréquente d'études visant à mettre en avant les mécanismes complexes qui sous-tendent ce phénomène. En reprenant les nombreux articles scientifiques depuis plus de quinze ans et en y ajoutant ses propres recherches, le Dr. Fabrizio Benedetti est un des acteurs de l'émergence et un pilier du respect croissant accordé à l'effet placebo.

Professeur de physiologie et de neurosciences à la faculté de médecine de Turin, en Italie, il débuta ses recherches dans les années 90 en se consacrant essentiellement à l'effet placebo dans le domaine de la douleur. Il a pu ainsi mettre en évidence l'implication de divers mécanismes empruntant des voies biologiques communes à celles utilisées par les traitements médicamenteux.

Membre de l'académie de l'Europe et de l'Alliance européenne Dana pour le cerveau, il a publié un livre hautement distingué en 2008 : *Placebo Effects: understanding the mechanisms in health and disease* (1).

Ses travaux l'ont amené à mettre notamment en évidence l'implication des voies opioïdiques (dont nous développerons le terme plus loin) au cours d'un effet placebo analgésique mais également le rôle de la cholecystokinine quand un effet nocebo survient (terme qui sera là encore expliqué plus tard).

Plus récemment il a étendu ses recherches autour de la maladie de Parkinson, s'éloignant un peu de son sujet de prédilection, pour aborder le placebo en dehors du cadre de la douleur. Ces travaux nous permettront de souligner l'ampleur de l'effet placebo au sein de traitements spécifiques actuels.

C'est par le biais des recherches de F. Benedetti que nous allons présenter le phénomène placebo, plus particulièrement grâce à ses travaux sur la modulation de la composante douloureuse. Nous verrons qu'un placebo est un traitement inactif par lui-même dans un contexte médical signifiant, et que c'est ce contexte signifiant qui est à l'origine de la réponse placebo.

Tous ces travaux ont à mon sens, une utilité bien précise. Permettre l'exploitation optimale de l'effet placebo, un effet psychologique ayant des répercussions biologiques sur le corps, à travers la relation patient/ professionnel de santé. Quels bénéfices, nous les professionnels de santé, pouvons-nous tirer de tous ces travaux ? Que pouvons-nous apporter au patient ? Sommes-nous prêts à « leurrer » le patient pour son bien ? Est-ce éthiquement recevable ? Autant de questions dont les réponses se dévoileront au fur et à mesure de la compréhension du phénomène placebo.

Cette thèse a donc pour but d'étudier de manière concise l'effet placebo, en quantifiant et en mesurant cette variable au travers d'études impliquant l'analgésie. Je m'appuierai principalement sur les travaux réalisés par F. Benedetti, grand maître de la discipline, mais également d'autres études utiles et complémentaires à la compréhension de certains mécanismes complexes.

Nous verrons ensuite que la réduction de la douleur impliquant l'effet placebo utilise les mêmes voies modulatrices que celles empruntées par l'utilisation d'une substance analgésique active. Nous en étudierons les différentes structures.

Il sera également question d'étudier l'effet placebo au cours de la maladie de Parkinson, sujet également apprécié par notre chercheur Turinois.

Nous terminerons enfin sur les perspectives liées à ces découvertes, d'une part au niveau clinique, d'autre part au niveau de l'implication des professionnels de santé afin de tirer le maximum de bénéfice de l'analgésie placebo et de conclure sur l'aspect éthique qui en découle.

I. L'Effet placebo, ou l'art d'exercer sur le corps une réaction psychophysiological

A. Un peu d'histoire.

I. Utilisation de l'effet placebo :

Le domaine de l'effet placebo n'a pas fini de nous livrer tous ses secrets. Il est vaste, complexe mais incroyablement captivant.

Cela fait des centaines d'années que les processus physiologiques sont étudiés et leurs mécanismes commencent à livrer leurs secrets.

L'évolution récente des connaissances en physiologie et en biologie a permis d'élaborer de nombreuses substances pharmacologiquement actives. Quoiqu'il en soit, des hommes utilisaient depuis des millénaires poudres et mixtures dont eux seuls connaissaient le secret avec parfois des résultats spectaculaires. On les appelait médecins, shamans, ou bien guérisseurs.

Ce n'est qu'à partir du XIX^e siècle, avec les progrès de la chimie, puis de la pharmacologie, que les principes actifs de ces remèdes purent être isolés et analysés dans leurs propriétés. Si certains dérivés opioïdes ou salicylés furent isolés d'extraits de capsule de pavot ou d'écorce de saule, il s'avéra cependant que nombreuses autres préparations, pourtant réputées actives, ne contenaient aucun principe pharmacologique agissant spécifiquement sur la pathologie présentée par le patient. Ces dernières préparations constituaient en fait de véritables placebos induisant pour certaines d'entre elles un réel effet psychophysiological (le terme psychobiologique est également recevable).

Comment ces hommes, pourtant loin d'avoir percé tous les mystères du corps humain, arrivaient-ils à soigner, soulager ou prévenir des maux en utilisant des procédés qui pour un scientifique actuel, paraîtraient absolument farfelus, dangereux et incroyablement inefficaces ? Comment un simple bisou, une parole

d'apparence anodine peut réduire un bobo en deux temps trois mouvements chez un enfant ?

C'est dans les années 1950, avec l'apparition des premières évaluations de l'effet placebo, que fut rendu obligatoire l'objectivation et la quantification des effets pharmacologiques de substances appelées médicaments. Il fallait désormais comparer le principe actif à un placebo afin d'isoler les facteurs «non spécifiquement pharmacologiques» pouvant interférer dans l'évolution des symptômes présentés par les patients. Les médicaments analgésiques, plus tard les antiparkinsoniens, en faisaient bien entendu partie.

L'effet placebo, pour ainsi dire, existe depuis l'administration des premiers « élixirs de guérison ». En Egypte ancienne notamment, trois mille ans avant notre ère, étaient prescrits et administrées toutes sortes de substances soit disant actives. Les produits végétaux, minéraux et animaux étaient fréquemment utilisés. De nombreuses sources écrites en témoignent, notamment le papyrus Ebers remontant aux environs de - 1550 avant notre ère. Pas loin de 900 prescriptions y étaient mentionnées (2). Parmi elles, des mixtures à base d'entrailles et d'excréments d'animaux qui feraient dresser les cheveux de n'importe quel médecin actuel. Prenons l'exemple du traitement de l'écharde : « appliqué sur les échardes, un baume fait de sang de vers et de fumier d'âne ». (Le fumier étant souvent chargé de spores [par exemple du bacille *Clostridium tetani*], une simple écharde soignée pouvait avoir pour résultat une mort horrible des suites du tétanos).

Si un certain nombre de ces prescriptions présentaient des risques sanitaires graves, certaines d'entre elles étaient bel et bien actives pharmacologiquement.

Toujours est-il que l'administration de certaines substances apparemment inertes sur le plan pharmacologique, suivie d'incantations shamaniques, avait le don de produire des effets miraculeux. Sans le savoir, ces personnes provoquaient déjà un effet placebo.

II. Origine du mot placebo :

En latin, *Placebo* signifie « je plairai ». L'emploi du mot a pour origine un verset de la Vulgate (une traduction latine de la Bible), qui fut intégré à la liturgie catholique romane dans les vêpres de l'office des morts : *Placebo Domino in regione vivorum* (« Je plairai au Seigneur chez les vivants ») (3). Le mot *placebo* est la conjugaison du verbe « *placere* » à la première personne du singulier du futur et donc signifie « je plairai ».

Sur le plan purement scientifique, ce n'est que vers la fin du 18^{ème} siècle que l'on voit apparaître le terme placebo dans les manuels de médecine. En 1785 dans le « *New Medical Dictionary* » le placebo est décrit comme une « méthode ou médecine banale » (4). En 1811 le « *Quincy's Lexicon-Medicum* » réactualise la définition: « un placebo est un traitement donné plus pour plaire au patient que pour le guérir » (5).

III. Du placebo à « l'effet placebo » :

Jusqu'aux années 1950, la grande majorité des substances actives nouvellement sorties était jugée efficace sur la simple conclusion des experts plutôt que sur la base d'observations documentées ou d'études comparatives (6). L'utilisation du placebo pour comparer l'efficacité d'un traitement n'était que peu employée et dès lors qu'un changement positif dans l'évolution d'une pathologie apparaissait sous traitement médicamenteux, on attribuait le résultat aux propriétés pharmacologiques de la molécule.

Ce n'est en 1938 qu'une des premières études utilisant le placebo en tant qu'outil de comparaison face à un traitement pharmacologique fut publiée (7). Elle remettait en cause l'efficacité d'un traitement contre le rhume qui avait été soit disant démontrée quelques années auparavant. Les auteurs ont formé deux groupes (tous provenaient de l'Université du Minnesota), l'un recevant la gélule contenant le vaccin contre le rhume, l'autre recevant la même gélule mais contenant du lactose. Les instructions et les conditions dans lesquelles les élèves recevaient le

traitements étaient rigoureusement identiques, si bien qu'un élève recevant le placebo ne pouvait en aucun cas reconnaître le « vrai » du « faux ».

La conclusion de cette étude fut que les gélules contenant le vaccin eurent le même niveau d'efficacité que dans les études précédentes sans pour autant réduire le rhume de manière significativement supérieure aux gélules placebo. Tout l'intérêt réside dans le fait que l'on a pu observer une guérison toute aussi satisfaisante dans le groupe placebo alors que depuis des années, des études non contrôlées recommandaient l'utilisation du vaccin. L'effet placebo était né.

B. Définitions.

I. Le placebo :

Comme nous l'avons vu ci-dessus le terme *placebo* (8) acquiert un sens médical pour la première fois en 1785, lors de la création de la première école de médecine américaine, dans la deuxième édition du *Motherby's New Medical Dictionary*, où il est défini comme « une méthode banale ou remède ».

De nos jours il peut se définir comme étant une « substance dépourvue d'effet thérapeutique ou un traitement sans valeur thérapeutique spécifique ». La définition du Larousse est un peu plus précise : « Préparation dépourvue de tout principe actif, utilisée à la place d'un médicament pour son effet psychologique, dit « effet placebo ».

Il faut donc bien dissocier placebo et effet placebo qui sont deux concepts bien distincts (beaucoup de gens de nos jours font l'amalgame entre ces deux termes). Il est important de souligner qu'un placebo est un traitement inactif par lui-même dans un contexte médical signifiant, et que c'est ce contexte signifiant qui est à l'origine de la réponse placebo (9). Plus clairement, les substances et traitements inactifs produisent leur effet non pas par leur inactivité mais bien par le contexte et leur signification. Le placebo, associé à un contexte signifiant (par exemple un conditionnement comme nous le verrons prochainement), produit un effet placebo.

a) *Placebo pur*

Le placebo pur se veut être une substance neutre dépourvue d'activité pharmacodynamique. Administré seul et sans aucun contexte particulier, il ne possède aucune activité pharmaco-physiologique. On utilise généralement du lactose pour les préparations per os ou du sérum physiologique pour les préparations injectables. Selon Patrick Lemoine « le placebo est substance inerte donnée dans un contexte thérapeutique ».

Il existe cependant un paradoxe comme le soulignent dans un article Lemoine et Lachaux, ou ils expliquent que le placebo, dans un contexte signifiant, possède bien une pharmacologie, qu'il existe une relation dose-effet, un effet cumulatif, une possible dépendance, etc. Cela peut être source de confusion avec la définition du placebo pur comme « inerte ». Le placebo est donc un produit « inerte » mais qui peut avoir un effet et cela a le mérite de nous faire réfléchir sur le niveau ou contexte d'action du placebo.

b) *Placebo impur*

Le placebo impur peut se définir comme étant une substance possédant des propriétés pharmacologiques avérées mais dont l'utilisation serait détournée de son indication. L'exemple le plus courant est celui du comprimé vitaminé contenant du magnésium: son indication est celle d'une fatigue, irritabilité, tremblement liés à un déficit en magnésium. Or il est courant de le voir prescrit pour une fatigue dont le lien avec un déficit magnésien n'a jamais été établi formellement. L'usage d'antibiotiques dans les pathologies virales (angines, bronchites etc.) est également considéré comme placebo impur.

Le placebo impur se définit également comme un principe actif ayant des propriétés pharmacologiques observables, mais dont les études effectuées n'ont pas permis de démontrer une efficacité significativement supérieur à un placebo

pur. Parmi eux certains médicaments non remboursés et beaucoup de compléments alimentaires...

II. L'effet placebo :

Pour être précis et limiter toute ambiguïté il est nécessaire de donner une définition aussi complète que possible de l'effet placebo. Ce dernier peut se définir par l'« effet thérapeutique obtenu par l'administration de comprimés, de liquides, d'injections et toutes procédures qui n'ont pas d'effet spécifique sur la maladie à traiter ». C'est la définition livrée par Patrick Lemoine dans son ouvrage et qui semble la plus rigoureuse.

Une méta-analyse très connue a permis de faire un point sur l'importance de l'effet placebo au cours d'un acte thérapeutique :

Henry K. Beecher était un médecin anesthésiste qui a soigné de nombreux blessés de guerre lors de la seconde guerre mondiale. Il s'est aperçu qu'en injectant une solution saline aux blessés, (la morphine venait à manquer) il constatait un effet analgésique très surprenant. Il a donc mis en place un protocole d'étude en double aveugle permettant d'analyser l'effet analgésique postopératoire induit par des substance pharmacologiques actives et des placebos (du sérum physiologique). En regroupant plusieurs études portant sur un millier de patients, il a évalué l'effet placebo a environ 35% de l'effet analgésique total (10). Plus qu'une découverte, ce fut une révolution. Ses travaux servirent de référence pendant près de 50 ans en ce qui concerne la validation de l'efficacité d'une nouvelle molécule à mettre sur le marché.

Pour vérifier l'intérêt de la ligature de l'artère mammaire interne dans le traitement de l'angine de poitrine rebelle, Diamond réalisa l'essai suivant : 18 sujets atteints de formes graves d'angine de poitrine furent opérés. 13 subirent la ligature. 5 furent simplement endormis, le chirurgien se contentant de pratiquer une simple incision cutanée pour leur faire croire qu'ils avaient été réellement opérés. Ces derniers se portèrent aussi bien que les autres (11). L'année suivante,

Cobb utilisa un protocole expérimental beaucoup plus rigoureux que celui de Diamond : le chirurgien n'était prévenu qu'au moment de l'intervention. 17 patients furent opérés (12). Huit subirent l'intervention et neuf le simulacre. Six mois après l'intervention, 5 sujets de chacun des groupes présentaient une réduction significative du nombre de crises d'angor et de la consommation d'antiangineux. L'électrocardiogramme s'était même amélioré chez un patient qui avait subi l'intervention placebo.

Cependant un esprit critique serait à même de poser le doigt sur un point intéressant. Dans la grande majorité des études datant des années 1950 et plus, on notera que les chercheurs ne faisaient pas la distinction entre l'effet psychophysiologique induit par la réponse au placebo et la guérison naturelle du patient. De manière concrète, on sait qu'un rhume se guérit naturellement car le corps se défend de par son système immunitaire. Guérir le rhume d'un patient en lui ayant administré un placebo n'est pas la preuve d'un effet placebo. Il faudrait pour cela comparer le placebo avec un groupe contrôle ne recevant aucune thérapie. C'est ce que nous verrons plus loin.

Dans la mesure où tout traitement (placebo ou non) est prescrit dans le but de guérir ou soulager, on peut considérer que tout acte thérapeutique comporte un effet placebo qui se surajoute aux éventuels effets spécifiques du procédé prescrit. Celui-ci est d'autant plus important dans le domaine de l'analgésie qui répond de manière extrêmement positive aux actes placebos.

C. Les différents mécanismes neurobiologiques impliqués

Comme nous l'avons vu précédemment, la réponse placebo n'est pas tant le fait du traitement « inactif » (le placebo) mais le contexte dans lequel celui-ci est administré. C'est donc toute une mécanique psychophysiologique initiée par le personnel médical qui va produire des attentes chez le patient, qui eux même vont

influencer l'expérience et le comportement (13). L'analgésie est un sérieux sujet d'étude dans ce domaine car l'on sait maintenant qu'il existe une multitude de moyens d'influencer le cerveau du patient en vue d'obtenir des résultats probants de diminution de la perception douloureuse. Dans ce sens on peut parler d'un melting-pot de concepts neuroscientifiques se situant quelque part entre la gestion des phénomènes d'anxiété, la récompense ou le conditionnement.

I. Le conditionnement

a) *Le conditionnement classique dit Pavlovien*

Introduit au début du 20^{ème} siècle par le chercheur Ivan Pavlov, il provient de l'association entre des stimuli (c'est-à-dire des phénomènes issus de l'environnement qui vont stimuler l'organisme) et les réactions *automatiques* de l'organisme (point important). Pour Pavlov un comportement complexe pourrait être réduit à une chaîne de comportements dits « conditionnés ». Il a en outre permis d'analyser un processus très général : le processus associatif. On parle de processus associatif quand deux événements surviennent quasi simultanément et que nous apprenons leur relation mutuelle. Le processus comprend plusieurs étapes se décrivant comme telles :

Exemple chez le rongeur :

- Etape une.

Un stimulus, neutre au départ (SN) et que l'on qualifiera de conditionnel par la suite (SC), par exemple un son, ne produira aucune réaction au départ (on active la sonnette et rien ne se passe chez le rongeur). Si l'on associe dans les secondes suivant l'apparition du SN, un stimulus inconditionnel (SI) qui peut être la libération d'une petite quantité de nourriture, on va pouvoir voir apparaître chez le rongeur une réponse inconditionnelle (RI). Celle-ci va se manifester par l'approche du rongeur vers la nourriture libérée.

Nous avons donc au départ l'équation suivante :

SN + SI → RI

- Etape deux.

En répétant plusieurs fois l'étape suivante, un processus associatif se met en place si bien que le stimulus neutre au départ devient le stimulus conditionnel en trainant une réponse conditionnelle. Le rongeur, dès l'apparition du son, s'approche mécaniquement de l'endroit où tombe généralement la nourriture. C'est un comportement qui n'existait pas auparavant

Nous terminons avec le schéma suivant :

SC → RC

PS : Si vous possédez des chats ou d'autres animaux, vous remarquerez qu'au bruit de la cuillère dans la boîte de conserve, ceux-ci, en entendant le son, s'approcheront quasi systématiquement de la gamelle.

Ivan Pavlov considérait que ce conditionnement résultait d'un réflexe de la moelle épinière. Il s'agit en fait d'un processus cognitif qui prend sa source dans le système nerveux central chez l'homme. C'est un point particulièrement important pour appréhender le rôle du conditionnement dans l'effet placebo, qui est tout sauf réflexe.

Ci-dessous l'expérience d'Ivan Pavlov qui utilisait des chiens :

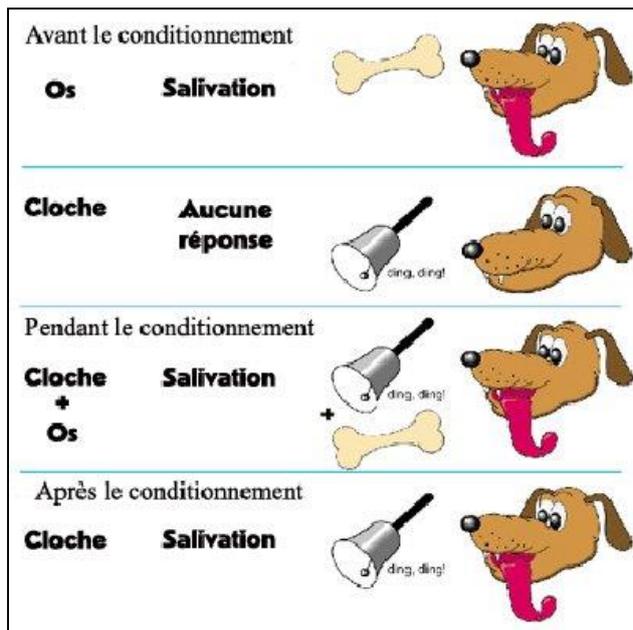


Figure 1: expérience de Pavlov (14)

b) Le conditionnement opérant dit Thorndikien ou Skinnerien

Quelques années après l'introduction de la théorie de Pavlov, fut initiée le concept de conditionnement opérant par Edward Thorndike. Il fut ensuite développé par Skinner.

La différence tient dans le fait que le conditionnement n'est plus tant lié à un réflexe comme le présumait Pavlov mais bel et bien dans un processus plus complexe d'apprentissage. En effet l'apprentissage Skinnerien repose sur deux éléments : le renforcement et la punition.

Nous sommes alors en face d'un élément positif ou négatif : on ajoute ou on retire un stimulus sur l'organisme (ajout ou retrait d'une douleur par exemple).

L'expérience de Skinner se faisait à l'aide d'une boîte possédant un petit levier et d'une cage libérant de la nourriture après activation du mécanisme. Un rat était placé dans cette boîte. Au départ, rien ne se passait jusqu'à ce que le rongeur active, en explorant, le levier et fasse apparaître une petite quantité de nourriture. Le phénomène se répétait plusieurs fois jusqu'à ce que le rat comprenne que l'activation du levier déclenchait la libération des boulettes de

viande. Dès lors, quand il avait faim, le rat actionnait le mécanisme pour se nourrir. En complexifiant le système, le rat finissait par trouver la solution et réussissait à récupérer la viande. C'est ce que l'on appelle conditionnement opérant.

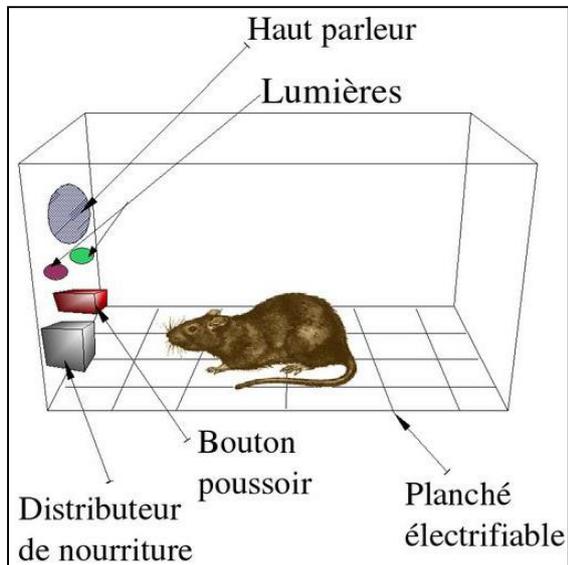


Figure 2: boîte de Skinner (15)

c) Application du conditionnement chez l'homme

L'évolution des travaux sur le processus associatif du conditionnement a permis de démontrer que le phénomène était lié à des fonctionnements cérébraux complexes.

On parle de processus associatif quand deux éléments surviennent de concert et que nous apprenons leur relation mutuelle. C'est ainsi que l'homme moderne évitera de toucher une plaque chauffante au cours ou peu après son fonctionnement car il a associé la chaleur de celle-ci à la brûlure puis la douleur.

Répondre à un placebo s'apprend. Une personne recevant une substance inerte pour la première fois ne percevra que peu de changements. En revanche, à la suite répétée de processus conditionnant, cette substance inerte se révélera de plus en plus efficace. Une étude menée par Amanzio et Benedetti en 1999 se révéla intéressante (16). Des volontaires saints ont été soumis à une douleur ischémique avant de recevoir des injections d'opiacées entraînant une analgésie. Après

conditionnement préalable, il fut démontré qu'une injection de produit salin provoquait un effet analgésique significatif. Sans conditionnement préalable le sujet ne pouvait associer l'injection à l'analgésie et de ce fait, ne pouvait ressentir une baisse de la douleur.

Des sujets souffrant régulièrement de douleurs telles que les maux de tête et qui consomment régulièrement de l'aspirine peuvent associer la forme, la couleur et le goût du médicament avec l'analgésie. Après ces associations répétées, si on leur administre un placebo similaire en tout point à l'aspirine, ils vont ressentir l'effet analgésique bénéfique initialement procuré par la prise de la substance active.

L'apprentissage social par le biais de cours organisés ou bien la publicité permet de constater les mêmes bénéfices. Le simple fait qu'un groupe de personnes observe une simulation de patients recevant des traitements analgésiques bénéfiques aura un effet placebo non négligeable lors d'une future prise en charge intégrant le traitement qu'ils ont visionné (17). En extrapolant ce phénomène, on s'aperçoit que la publicité, en dehors de son aspect commercial, joue un rôle positif dans l'efficacité thérapeutique des médicaments concernés.

Depuis maintenant une trentaine d'années, un certain nombre d'études cliniques menées sur des rats mais aussi sur l'homme (que nous verrons plus tard) a permis d'éclairer le rôle du conditionnement dans l'impact pharmacologique d'un effet placebo. Preuve est désormais faite que l'on peut remplacer morphine et autres antalgiques par un médicament ou procédé inerte et obtenir une réponse analgésique prometteuse.

II. La suggestion et l'autosuggestion

a) Le pouvoir de suggestion par le médecin

Le personnel médical et notamment le médecin est un formidable vecteur de pouvoir de suggestion. En effet, le professionnel de santé, de par ses suggestions verbales, est capable d'influencer l'issue d'un traitement médicamenteux.

C'est ainsi que dans une étude randomisée chez des patients post-opérés, fut menée une série de tests. Les patients se sont vus perfusée une solution de sérum physiologique. Soit le médecin n'ajoutait aucune information quant à la puissance du soi-disant médicament, soit il indiquait qu'il pouvait s'agir d'un placebo ou d'une substance active dans 50% des cas, soit il précisait qu'il s'agissait d'un analgésique puissant. Il fut très intéressant de constater qu'en fonction de la qualité de la suggestion, l'impact de l'effet placebo changeait. Ainsi les patients n'ayant reçu aucune information ont eu l'effet analgésique le plus faible. Les patients ayant reçu l'information « 50/50 » ont vu leur douleur diminuée en proportion inférieure à ceux pour lesquels on leur avait prescrit un « puissant analgésique » (18).

Ce pouvoir est tel que dans certains cas, on est capable d'obtenir un effet de soulagement de la douleur quasi similaire entre un placebo et une substance active. Il « suffit », par suggestion, de présenter au patient la substance active comme étant peu efficace et le placebo comme étant un puissant anti-douleur.

C'est ainsi qu'une suggestion verbale exercée par le médecin ou dans mon cas, le pharmacien, peut avoir une influence non-négligeable sur la capacité de guérison du patient. Il est donc du devoir du professionnel de santé d'adapter son discours à la situation et de formuler ses phrases de manière à optimiser l'effet placebo. Une bonne approche de la psychophysiologie devrait faire partie intégrante de nos compétences.

Une petite anecdote m'a été racontée par un de mes confrères sur l'influence de la compréhension verbale d'un traitement : une vieille dame vient à la pharmacie pour se faire délivrer son nouveau traitement. Il s'agit d'un antiacide.

La dame souffre de légères aigreurs d'estomac. Lors de l'explication de l'ordonnance, la personne délivrant le médicament explique qu'il s'agit d'un antiulcéreux. Quelques jours plus tard, la fille de la vieille dame revient à la pharmacie, affolée. « Je ne comprends pas, ma mère m'a dit qu'on lui avait prescrit un anticancéreux, elle est bouleversée et ne saisit pas l'utilité de son traitement car le médecin ne lui avait rien dit ». Après quelques recherches sur l'historique des délivrances, le pharmacien comprit que la vieille dame avait fait l'amalgame entre-antiulcéreux et anticancéreux, d'où l'importance de l'utilisation de termes simples, justes et pertinents.

b) Autosuggestion et méthode Coué

A défaut d'avoir en face de soi un interlocuteur, on se parle à soi-même. C'est au psychologue et pharmacien français Emile Coué (1857-1926) que l'on doit la diffusion et la popularité de la méthode d'autosuggestion. Durant une bonne partie de sa vie, Coué a parcouru la planète pour faire connaître cette méthode, suscitant partout un vif intérêt et provoquant des résultats surprenants chez ses adeptes, dont notamment, l'auto-guérison. C'est une méthode qui se veut autant préventive que curative.

Tous les matins au réveil et tous les soirs, aussitôt au lit, fermer les yeux et, sans chercher à fixer son attention sur que l'on dit, répéter 15 ou 20 fois : « Tous les jours, à tous points de vue, je vais de mieux en mieux » ou même « Tous les jours, à tous points de vue, j'ai de moins en moins mal »

Pratiquée de manière strictement consciente, cette méthode apparaît controversée. Le fait est que pour arriver à intégrer cette formule dans notre esprit il semblerait nécessaire d'implanter cette information directement dans le subconscient par le biais de techniques bien spécifiques : l'hypnose, la musique subliminale, la musique d'autosuggestion etc. Cependant, tout n'est pas encore bien clair.

III. L'attente des bénéfices

a) *L'espoir fait vivre*

Les théories du conditionnement et de la suggestion ne peuvent à elles seules expliquer tous les bénéfices obtenus par effet placebo. Dans une situation où le patient n'est que peu informé et qu'il n'a pas été préparé à l'avance à la prise d'un médicament ou d'un placebo (c'est-à-dire conditionné), c'est l'attente des bénéfices thérapeutiques qui est le moteur de l'effet placebo. En effet, le simple fait de savoir (ou de s'imaginer) que le traitement que l'on va recevoir sera d'une aide précieuse va influencer le cerveau du patient. Plusieurs facteurs à l'origine de la réponse placebo sont envisagés : la modulation de l'anxiété et du stress, la nature de l'information dévoilée au patient et d'un point de vue physiologique, la libération d'endorphine ou de dopamine en relation avec le système de récompense (19).

Une libération de dopamine endogène a pu être mesurée dans le striatum de patients parkinsoniens et de buveurs de café recevant un placebo (20), ce qui confirme le rôle important de la dopamine dans les séquences attente/récompense.

Le phénomène inverse est également possible. Un patient peut s'attendre à subir les effets néfastes d'un traitement. C'est ainsi qu'une personne peut ressentir des maux de tête, nausées, vertiges alors même que la substance n'a pharmacologiquement pas montré d'effets indésirables de ce type.

Afin d'étayer ces faits, je citerais l'histoire assez poignante d'un homme ayant perdu sa femme, foudroyée par un cancer (21) :

« En mai 1991, mon épouse est décédée. Elle avait 38 ans, elle est morte dans mes bras, tragiquement, d'un cancer. Les derniers mois, elle avait refusé l'acharnement thérapeutique. Ça m'a donné l'occasion d'observer des phénomènes dont les médecins ne voulaient rien entendre. J'ai été témoin de choses assez étonnantes. En effet, quand une personne a un cancer, elle est suivie par les

médecins avec des dosages de marqueurs tumoraux. Et chaque fois, le malade attend ses résultats avec une angoisse terrible.

En ce qui concerne mon épouse, il y a eu plusieurs erreurs dans ces résultats d'analyses. À deux reprises au moins, nous avons reçu un résultat du CA15-3 (antigène présent en grande quantité lors du cancer du sein) qui était excellent. Et à partir de ce moment-là, mon épouse, de manière très étonnante, a revécu, littéralement. Elle revenait à la vie, refaisait des projets, elle était en forme. Elle n'était plus du tout la même personne que 24 heures auparavant. Et puis la correction venait, 2 ou 3 jours après, et, aussitôt, c'était à nouveau l'effondrement total. Ça m'avait vraiment intrigué (surtout les 6 derniers mois où nous étions ensemble au quotidien, heure par heure) puisqu'elle s'était détachée du système officiel »

b) L'effet Hawthorne (22) :

Tout commence en 1924 à l'usine *Hawthorne Works* dans la ville de Chicago. La direction charge un groupe d'ingénieurs de mesurer l'effet d'une variation d'intensité de l'éclairage sur le rendement des ouvriers. Ce rendement augmente bien, mais il augmente aussi dans les ateliers " témoins ", où l'on n'a visiblement rien changé. La direction, intriguée, demande aux ingénieurs de poursuivre leurs travaux.

Ils décident alors de sélectionner un groupe de cinq ouvrières, de les mettre dans un local distinct et de faire varier différents facteurs.

Cette expérience, connue sous le nom de *Relay Assembly Test Room*, est la plus célèbre. Lancée pour un an en 1927, elle durera cinq ans. Les cinq ouvrières assemblent des relais téléphoniques (une sixième les fournit en pièces). L'expérience se déroule par phases de plusieurs semaines, chaque nouvelle phase étant marquée par l'introduction d'un changement. Par exemple, à la phase III, l'on introduit un salaire collectif aux pièces ; à la phase IV, deux périodes de repos de 5 minutes ; à la phase VII, une pause-déjeuner de 15 minutes le matin et une

pause de 10 minutes l'après-midi. Un observateur est constamment présent et s'efforce d'obtenir une bonne collaboration du groupe.

Au bout d'un an, l'un des ingénieurs parle de cette expérience à Elton Mayo, professeur à Harvard, qui accourt à Hawthorne avec deux collaborateurs, qui rédigeront plus tard le compte rendu de l'ensemble des expériences. Ces trois chercheurs prennent alors la direction des opérations.

Lorsque Mayo arrive, le résultat majeur se dessine déjà, au dire des chercheurs : le rendement des ouvrières augmente constamment et cela se poursuivra même au cours de la phase XII, pendant laquelle tous les avantages accordés précédemment seront supprimés. Comment expliquer un tel phénomène? Mayo formule trois hypothèses explicatives :

- un travail moins fatigant et moins monotone ;
- un mode de rémunération plus attrayant ;
- des contremaîtres plus bienveillants (ce que l'on qualifie de *friendly supervision*).

Pour trancher entre ces hypothèses, il monte deux autres expériences :

- la *Second Relay Assembly Room*, dans laquelle les cinq ouvrières choisies bénéficient, comme les précédentes, du salaire aux pièces, mais sans quitter l'atelier collectif
- la *Mica Splitting Test Room*, dans laquelle les filles travaillent à part et bénéficient de pauses, mais sont payées comme tout le monde.

De ces deux expériences, Mayo et son équipe déduisent que seule la troisième hypothèse est valide. Ils se lancent dans un vaste programme d'interviews pour déterminer ce qui fait une " bonne supervision ". Enfin, ils montent un dernier test, avec un groupe d'hommes cette fois, la *Bank Wiring Observation Room*, pour explorer le phénomène du leader informel (lequel, constatent-ils en effet, impose au groupe le respect d'une norme de production au détriment de la recherche du gain maximum). En 1932, la crise met fin à l'ensemble des expériences.

Ce n'est que bien plus tard vers la fin des années 30 qu'Elton Mayo rendra public ses conclusions : sur le plan de la méthode expérimentale, le simple fait de savoir que l'on fera partie d'une expérience est source de motivation. Le fait d'être l'objet d'une attention particulière est gage d'une meilleure estime de soi. Sur le plan purement psychologique, la participation à cette expérience en petit groupe a permis d'optimiser le travail d'équipe sous la supervision d'une personne bienveillante (friendly supervision).

En extrapolant ces informations datant de près d'un siècle, on peut faire un parallèle entre cette série d'expériences et le fait d'être pris en charge par un groupe de professionnels de santé bien structuré. Un patient qui se sait bien surveillé peut légitimement s'attendre à obtenir des bénéfices thérapeutiques supérieurs à la moyenne du fait des nombreux examens effectués, de l'attention particulière du personnel médical et de la confiance envers la nouvelle thérapie.

L'attente est donc un terme général qui peut être décrit et observé sous une multitude d'angles. Elle peut tout aussi bien être positive que négative et de ce fait avoir un impact non négligeable sur la psychologie du patient, modulant le facteur stress de ce dernier.

c) Modulation de l'anxiété par les attentes

La relation attente/anxiété est connue depuis plusieurs décennies maintenant. L'attente peut être un facteur modulateur de l'anxiété et vice versa.

La réduction de l'anxiété est considérée comme une variable capable de contribuer à l'effet placebo. Ce serait d'autant plus vrai dans le domaine de la douleur où l'aspect psychologique couvre une part importante de l'efficacité d'un traitement.

Parmi les premières études dans le domaine, une datant de 1969 (23) et une autre de 1971 (24) ont permis d'avancer sur le sujet. Il fut question d'étudier l'impact de l'effet placebo sur l'anxiété dite « trait », caractérisant un trait de personnalité d'un individu, et l'anxiété dite « d'état » retrouvée lors d'une situation particulièrement stressante.

Il fut donné aux sujets des placebos qu'ils croyaient être de puissants analgésiques. Aucune corrélation ne put être démontrée entre l'anxiété trait et la tolérance à la douleur après l'administration d'un placebo. En revanche, un lien fut découvert entre l'anxiété d'état et la tolérance à la douleur, au cours de la prise d'un placebo. Des résultats similaires plus récents d'une étude comparant le niveau d'anxiété avec la prise de placebos dans le syndrome du côlon irritable, ont permis d'appuyer ces conclusions (25).

Parallèlement, il est possible d'induire un effet nocebo de type « augmentation de la perception de la douleur », simplement par suggestion verbale négative. C'est ce que l'on appelle l'hyperalgésie nocebo. Ce phénomène fut notamment étudié en 2007 par un groupe de chercheurs italiens autour de F. Benedetti (26).

d) L'attitude du professionnel de santé et du milieu familial

1) La conviction du médecin :

La conviction du personnel soignant joue un rôle prépondérant dans la phase d'induction et l'efficacité de l'effet placebo. En effet, comprimés, sirops, injections ou bistouri ne sont pas indispensables à l'obtention d'un effet placebo. Ainsi un médecin de famille de Southampton, K-B. Thomas, choisit dans sa clientèle deux cents patients qui se plaignaient de vagues douleurs abdominales, de maux de tête, de douleurs lombaires, de maux de gorge, de toux ou de fatigue et pour lesquels il lui était impossible de faire un diagnostic précis. Il sépara ces patients en deux groupes, dont le premier fut l'objet d'une consultation dite « positive » : il affirma un diagnostic et les rassura vigoureusement en leur certifiant qu'ils se rétabliraient très vite. Aux patients du second groupe, il dit : « *Je ne suis pas certain de savoir ce dont vous souffrez ; si vous n'allez pas mieux dans quelques jours, revenez me voir.* » Au bout de deux semaines, 64 % des patients du premier groupe gratifié de la consultation « positive » allaient mieux contre 39 % de ceux de l'autre groupe (27).

Cet exemple est très significatif de la portée du jugement médical, de son influence sur la psychologie du patient et par ce biais, de l'évolution de son état de santé.

2) L'attitude et le statut du médecin

Il est généralement reconnu qu'une relation étroite entre le médecin et le patient peut contribuer à améliorer l'efficacité d'un traitement. On retrouve la plupart du temps une certaine empathie, un optimisme et une compétence accrue du médecin. Du côté de la personne soignée, sa motivation et sa coopération sont également des points cruciaux. C'est cette alchimie qui est capable d'influencer les attentes du patient et renforcer sa conviction quant à la profonde efficacité du traitement (28).

3) L'environnement médical :

Il semblerait que pour un traitement identique, il y ait une influence sur la composante placebo si le patient est hospitalisé par rapport à une prise en charge en ambulatoire. Divers facteurs à l'origine de ce phénomène semblent se démarquer : la conviction d'être mieux soigné si l'on est gardé en observation pendant plusieurs jours (une anamnèse poussée, l'examen physique, un toucher affectif de la famille ou du personnel médical), le soutien continu du personnel soignant à l'égard du patient. L'éloignement de ce dernier d'un certain contexte socio-familial difficile peut également être un élément favorisant la récupération et la guérison.

La prise de rendez-vous, l'attente du rendez-vous, le cadre (décoration, salle d'attente, cabinet) et la manière d'être reçu lors de la visite médicale (l'empathie et l'humanité du soignant). La manière d'annoncer un diagnostic et un pronostic, être convaincant sur le bien-fondé d'un traitement (rôle du pharmacien) peuvent influencer l'effet placebo (autant positivement que négativement). Tout cela sera revu plus en détail.

IV. La suggestion par l'hypnose

Les toutes premières applications de l'hypnose datent du 18^{ème} siècle et l'on note la mise en évidence de l'analgésie sous hypnose dès le 19^{ème}. A l'époque les chirurgiens s'étaient déjà penchés sur cette technique qui permettait de prévenir les douleurs aiguës lors d'actes chirurgicaux. L'apparition de l'éther et du chloroforme, plus radicaux, ont mis au placard cette technique pourtant efficace et passionnante.

Il semblerait pourtant qu'il y ait un regain d'intérêt quant à la pratique de l'hypnose au cours de processus opératoires tels que les interventions dentaires. Ce n'est qu'à partir des années 90, avec l'apparition de techniques d'imageries médicales très perfectionnées, que l'on a réussi à éclaircir l'origine de ce phénomène. L'utilisation du PET scan ainsi que de l'IRM a permis de mettre en évidence l'implication de certaines zones corticales et limbiques. Ces zones jouent un rôle dans la modulation du seuil de perception de la douleur ainsi que dans le contrôle de la composante affective douloureuse (29).

Il est extrêmement important de savoir que ce n'est pas tant la mise sous hypnose de l'individu qui est responsable de toutes ces modifications, mais bien la suggestion qui lui est faite parvenant par le biais du thérapeute. Ainsi, c'est parce que le thérapeute fait intégrer l'information « vous ne sentez plus rien, la douleur n'est plus perceptible » dans le cerveau du patient que ce dernier réagira favorablement sur la tolérance à la douleur.

En 1987, une étude sérieuse a répertorié les différents facteurs pouvant influencer l'hypnose analgésique (30) :

- l'hypnose, maintenue par la présence constante du thérapeute pendant toute la durée du test d'analgésie, diminue la perception et la sensation de la chaleur et de la douleur au chaud.
- l'amplitude de la réduction est plus marquée pour la composante affective (87%) que sensorielle (44%).
- les effets de l'hypnose sont plus remarquables sur la composante affective (31)

- l'analgésie est plus grande si on maintient l'état hypnotique et/ou la présence du thérapeute pendant les tests, ce qui explique la discordance des résultats entre 2 modes d'hypnose: le premier prône le maintien de l'état hypnotique pendant les soins dentaires et obtient 99% d'analgésie dentaire avec la « rapid induction analgesia »(RIA), tandis que le second pratique l'hypnose en préopératoire seulement et obtient 50% de résultats positifs.
- la composante affective de la douleur est aussi diminuée chez les sujets qui ont une faible suggestibilité.

Il y aurait cependant une différence dans l'efficacité de l'analgésie selon la suggestibilité du patient. En effet, les études produites dans les années 80 et début 90 ont montré que les sujets peu réceptifs à la suggestion n'obtenaient que des résultats faibles comparativement aux personnes très réceptives. D'autres études, moins nombreuses, n'ont trouvé que peu de corrélations entre les différents facteurs. Serait-ce la validité des tests d'hypnotisabilité qu'il faut remettre en cause ? Difficile à déterminer si l'on ne connaît pas le déroulement exact des expériences.

Une chose me semble importante : cette technique possède un potentiel absolument remarquable qu'il serait bon d'analyser, et si cela se confirme, de dépoussiérer et de mettre en avant. De nombreuses vidéos et témoignages circulent sur la toile montrant l'intervention d'hypno thérapeutes dans divers domaines. Les patients affirment entendre leur interlocuteur sans pour autant pouvoir consciemment réagir, être dans une sorte de rêve dans lequel on se sent bien. Certains patients ne se souviennent pas de l'intervention dont ils ont fait l'objet...de quoi réconcilier n'importe quel phobique ! Mais ne serait-ce pas en quelque sorte une forme de suggestion, d'attente ou de conditionnement ?

V. La personnalité du patient ?

Diverses études ont été publiées sur l'éventuelle modularité de l'effet placebo avec la personnalité du patient. Ces études n'ont pas toutes permis de déterminer les caractéristiques d'un patient placebo-répondeur. Certains répondaient très bien, d'autres non et une majorité réagissait favorablement, mais de manière intermittente. Cela tend à montrer que la réponse du placebo dépend plus de facteurs situationnels que d'une certaine prédisposition de l'individu. Tout patient peut devenir placebo-répondeur en fonction des circonstances.

Toujours est-il que de nombreuses études sont en cours pour tenter de caractériser le rôle des traits psychologiques, physiologiques et génétiques des individus et leur interaction au cours de situations générant effets placebo et nocebo (32) (33).

a) Une variabilité selon le sexe ?

Jusqu'à présent, aucune évidence concernant l'effet placebo selon le sexe n'a pu être démontrée. Une étude aurait montré une certaine variabilité lors d'une expérimentation concernant l'analgésie au cours de douleurs ischémiques. Cependant il semblerait qu'un biais du thérapeute ait pu interférer.

b) La personnalité ?

Même si certaines études n'ont pu être concluantes, d'autres ont amené quelques informations intéressantes. Ainsi il semblerait que la réceptivité aux suggestions verbales, au conditionnement soit plus élevée chez les personnes qui recherchent la nouveauté, le plaisir et la gratification.

Le Dr Petra Schweinhardt, étudie présentement l'effet placebo sur la douleur. Dans le cadre de ses expériences, elle a observé 22 étudiants de sexe masculin (dans cette étude le critère de jugement n'était pas la nature du sexe) traités avec une crème épidermique inactive destinée à soulager une douleur à la jambe provoquée par une solution saline. Résultat de l'expérience : les étudiants

qui manifestaient le plus d'ouverture à la nouveauté sont ceux chez qui la chercheuse a observé la réponse placebo la plus forte (34).

Le Dr Fuschia Sirois, professeure agrégée de psychologie à l'Université Bishop de Sherbrooke, confirme l'influence de la personnalité et des facteurs culturels dans l'effet placebo. « Les personnes agréables, extraverties, sociables et faisant confiance à leurs semblables répondent plus favorablement au placebo » (35).

Comme nous avons pu le constater, l'ouverture d'esprit aux nouvelles expériences fait aussi partie des traits de personnalité favorables aux effets placebos, mais elle vient à l'encontre des vieilles perceptions selon lesquelles les gens qui réagissent au placebo sont des êtres passifs, influençables, faciles à tromper et peu enclins à exprimer leurs émotions. Les personnes au tempérament anxieux (anxiété trait) répondent également bien aux placebos. Ce phénomène pourrait expliquer pourquoi l'effet placebo est aussi élevé dans les études sur les patients souffrant de dépression.

D.L'effet placebo, une variable quantifiable et mesurable. Application à l'analgésie

Dans l'optique de la mise sur le marché d'un nouveau médicament, il est impératif que celui-ci démontre une efficacité pharmacologique significative sur la pathologie à traiter. Depuis la fin des années 1950, il est rendu obligatoire la comparaison du principe-actif étudié avec le placebo. Ce n'est que dans ces conditions que le laboratoire souhaitant commercialiser son médicament sera en mesure d'affirmer ou d'infirmer l'activité pharmacologique de la molécule étudiée.

I. L'essai randomisé en double aveugle versus placebo, quel intérêt ?

Un essai en double aveugle, également appelé double insu est un test comprenant un groupe de contrôle où ni l'évaluateur ni le sujet ne savent quels éléments font partie du groupe de contrôle (par exemple, l'évaluateur ne sait pas s'il donne le placebo ou le *verum*, le sujet ignore s'il reçoit le placebo ou le *verum*). Les patients du groupe traité reçoivent un traitement strictement identique en apparence à celui reçu par les patients du groupe contrôle. Les patients du groupe traité sont donc indiscernables des patients du groupe contrôle. Les conditions dans lesquelles les sujets des deux groupes sont évalués doivent être rigoureusement identiques. Une différence, même légère peut avoir un impact sur les résultats finaux.

Un test randomisé est un test dans lequel les éléments sont affectés aléatoirement au groupe de contrôle ou au groupe expérimental. De cette manière, il n'y a statistiquement aucune différence au niveau des caractéristiques moyennes des patients dans chaque groupe. Ainsi, tous les facteurs pouvant interférer avec l'effet du traitement (traitement concomitant, mesure du critère de jugement, etc.) sont appliqués de façon symétrique aux deux groupes.

L'intérêt de ces essais réside donc dans le fait que l'on va minimiser les risques de biais. Ces biais pouvant être dus à l'observateur (trop de subjectivité dans l'interprétation des résultats si celui-ci sait qui prend quoi) et au patient (autosuggestion : « j'ai reçu un traitement donc je dois forcément aller mieux »).

II. Les facteurs de confusion de l'efficacité d'un traitement

a) *L'observation ponctuelle a ses limites*

L'administration d'un nouveau traitement contre le rhume a permis de guérir le patient en quelques jours. De même une étude a montré que 75% des patients ayant bu une certaine eau minérale n'avait plus de symptômes de diarrhée

après 5 jours. Est-ce légitime de parler d'efficacité thérapeutique du traitement dans ces conditions ? La réponse est bien évidemment non. Le rhume étant une maladie guérissant spontanément, les arguments avancés ci-dessus ne sont donc pas recevables. Il ne peut pas être affirmé avec certitude que la guérison est liée à l'administration du traitement car celle-ci serait arrivée spontanément.

Il y a, dans ces exemples, confusion entre l'histoire naturelle de la maladie (mise en jeu du système immunitaire par exemple) et l'attente des bénéfices du traitement. D'autres exemples qui concernent certaines douleurs telles que les maux de tête, les douleurs post-traumatiques existent. On observe également ces phénomènes pour les saignements de nez.

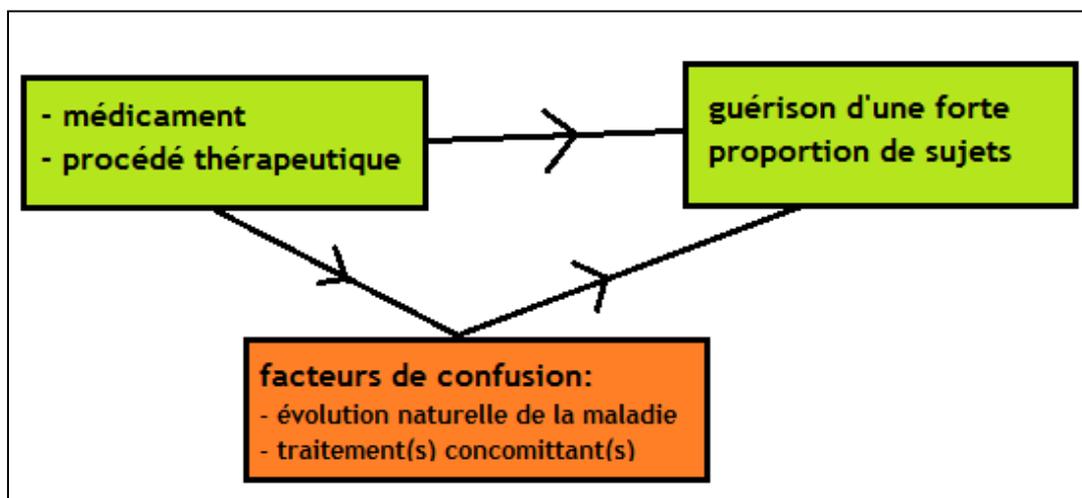


Figure 3: facteurs de confusion de l'effet d'un traitement (36)

Il est donc extrêmement délicat de dissocier l'effet d'un traitement étudié et l'effet des facteurs de confusion. D'où la nécessité d'être suffisamment rigoureux dans la mise en place et le bon déroulement d'une étude.

b) Les facteurs de confusion

Afin d'étayer les différents facteurs ci-dessous, je me suis en partie basé sur mes propres connaissances ainsi que l'article rédigé par le docteur Michel Cucherat de la faculté de médecine de Lyon (37)

1) L'évolution naturelle de la maladie

Le corps est doté d'un système immunitaire, qui, dans des conditions normales, est capable de faire face à une multitude d'agressions extérieures ou de dérèglements internes. Beaucoup de maladies évoluent spontanément dans la grande majorité des cas. Je parle, entre autres du rhume, des diarrhées passagères, du mal de gorge, d'une toux etc. C'est cette évolution spontanée qui peut être confondue avec l'effet d'un traitement et qui doit être prise en compte lors des essais cliniques.

2) La régression a la moyenne

La régression à la moyenne ou « regression to the mean » en anglais est un phénomène purement statistique mais pouvant être responsable de conclusions erronées. Elle est la cause d'un biais dit de sélection.

Ce biais apparait lorsque l'on crée un groupe de sujets (en vue d'une étude statistique concernant l'efficacité d'un nouveau traitement) dont le critère de sélection est une valeur supérieure ou inférieure à un seuil ou un intervalle restreint. Ce facteur de confusion est lié à la variabilité intra-individuelle de chaque individu et aux erreurs de mesures au moment de l'inclusion du sujet dans le groupe.

Prenons l'exemple de la tension artérielle : le critère d'inclusion d'un sujet dans le groupe d'essai est une tension supérieure à 140/90mmHg. La variabilité intra-individuelle ainsi que certains facteurs extérieurs (phénomène de la blouse blanche, prise de café etc.) peuvent, au moment de la prise de tension, modifier

de manière significative les chiffres tensionnels du patient. La personne a une tension habituelle de 130/80mmHg (mesurée par le médecin depuis des années) mais il se trouve qu'au moment de la mesure, celle-ci ait grimpé au-delà du critère d'inclusion (en l'occurrence 140/90mmHg). De même, il pourrait y avoir une surestimation liée à une erreur de mesure de l'expérimentateur.

Ainsi, plusieurs patients sont inclus à tort dans le groupe, leur valeur moyenne habituelle de tension étant inférieure à ce qui a été mesuré par l'examineur. Ceci va avoir pour conséquence de faire baisser la pression artérielle moyenne du groupe étudié au cours du temps, sans qu'il y ait véritablement d'évolution de celle-ci chez les sujets. Ce phénomène de régression à la moyenne, lié à des sujets inclus à tort dans l'essai, pourrait conclure à une efficacité du traitement étudié alors que celle-ci n'est liée qu'à une erreur statistique.

Pour limiter ce phénomène, il suffirait d'effectuer non plus une seule mesure au moment de l'inclusion, mais une moyenne de mesures sur quelques jours, ce qui aurait pour conséquence d'obtenir une valeur moyenne tensionnelle plus proche de la réalité.

3) L'effet de traitements concomitants

Si un traitement est moins efficace qu'un autre, il entraînera un plus grand nombre de patients en échec thérapeutique et donc un taux plus important de recours aux traitements concomitants. Grâce à ces traitements, les deux groupes obtiendront finalement le même résultat au niveau du critère de jugement faisant croire à l'absence de différence entre les deux traitements : le traitement le moins efficace ayant reçu le renfort de traitements concomitants. Dans un essai de supériorité où l'on cherche à montrer que le traitement étudié est supérieur à celui de référence, ce résultat n'est pas gênant. Aucune différence n'étant notée, l'essai ne pourra pas servir d'argument à l'utilisation du nouveau traitement. Par contre dans un essai dont l'objectif est de montrer l'équivalence des deux traitements, ce mécanisme sera beaucoup plus gênant. Pour éviter ce biais, les échecs thérapeutiques ou les absences d'amélioration motivant le recours à un

autre traitement doivent être pris en compte comme échec dans le critère de jugement (ce qu'ils sont réellement). Si le critère de jugement n'est pas un événement clinique, mais la valeur d'un paramètre, il devra être mesuré avant l'introduction du traitement concomitant.

4) Le biais

Un biais est la cause d'erreurs commises lors d'une étude statistique et liée à la méthodologie d'une étude. Ces biais, s'ils ne sont pas bien pris en compte, peuvent entraîner une erreur dans l'estimation des paramètres et fausser le résultat final, positivement ou négativement.

On distingue les biais de sélection et les biais de classification. Ces biais doivent être limités dès l'élaboration du protocole d'étude, ils ne peuvent pas être pris en compte au moment de l'analyse statistique. Il est donc indispensable de les apprécier avant la réalisation de l'étude.

5) L'effet placebo

L'effet placebo est lui-même un facteur de confusion dans la mesure où une étude cherche à déterminer l'efficacité pharmacologique d'un médicament ou d'un traitement. Tous les résultats ne résultant pas de l'activité pharmacologique d'une substance sont considérés comme étant des facteurs ne permettant pas de valider l'efficacité d'un traitement.

III. Cerner l'effet placebo dans l'évaluation thérapeutique d'un traitement

Le placebo est considéré comme étant une substance inerte. Cependant, il faut se rappeler qu'il est bien plus que cela, car il peut être associé à un ensemble de mots, de rituels, de symboles et de significations qui sont autant d'éléments capables d'influencer le cerveau du patient. Les composés inertes, comme les solutions salines, ont toujours été utilisés au sein des essais cliniques, randomisés et en double aveugle pour prouver l'efficacité d'une nouvelle thérapie.

Au cours d'un essai thérapeutique, l'effet placebo est considéré par les cliniciens comme un artefact et n'y accordent un intérêt que dans la comparaison avec la substance ou le traitement à étudier. Se focaliser sur le fait que le placebo est une substance inerte en soit peut être jugé comme correct dans les essais cliniques car le but principal est bel et bien de déterminer si oui ou non le principe actif agit de manière supérieure au placebo. Cependant, cela n'aide absolument pas à savoir ce que représente réellement l'effet placebo. Là se situe toute la difficulté.

Un effet placebo concret est un phénomène psychobiologique (ou psychophysiologique) qui se manifeste dans le cerveau du patient après l'administration d'une substance inerte biologiquement, d'un traitement fictif, parallèlement avec l'emploi de suggestions verbales évoquant un bénéfice thérapeutique (38).

Cependant, on ne peut attribuer tous les bénéfices d'un placebo à la seule substance inerte, dans la mesure où une solution saline, une pilule de sucre n'acquerront jamais de propriété pharmacologique par elles-mêmes. C'est, comme je l'ai toujours souligné, grâce au contexte psychologique qui englobe le placebo ainsi que le patient. Dans ce sens, il s'avère que pour un clinicien, la définition de l'effet placebo est différente de celle d'un neurobiologiste. Alors que le premier est tout particulièrement intéressé à l'activité pharmacologique quelle que soit son origine, le second se penche essentiellement sur les processus actifs siégeant au

sein du cerveau du patient. Quand on observe une amélioration de l'état de santé chez un patient, ayant pris ou subit une thérapie par placebo, on estime que cette amélioration peut provenir d'une grande variété de facteurs cités plus haut. La rémission spontanée de la maladie (cf. le rhume), la régression à la moyenne, les biais du patient et du praticien et les facteurs concomitants sont autant de variables susceptibles d'impacter le résultat final.

Si l'on souhaite réellement comprendre ce à quoi correspond l'effet placebo lors d'un essai ou d'une étude et comme cela fonctionne, il est absolument nécessaire de faire le tri de toutes ces variables et ne se préoccuper que de l'effet placebo à proprement parler.

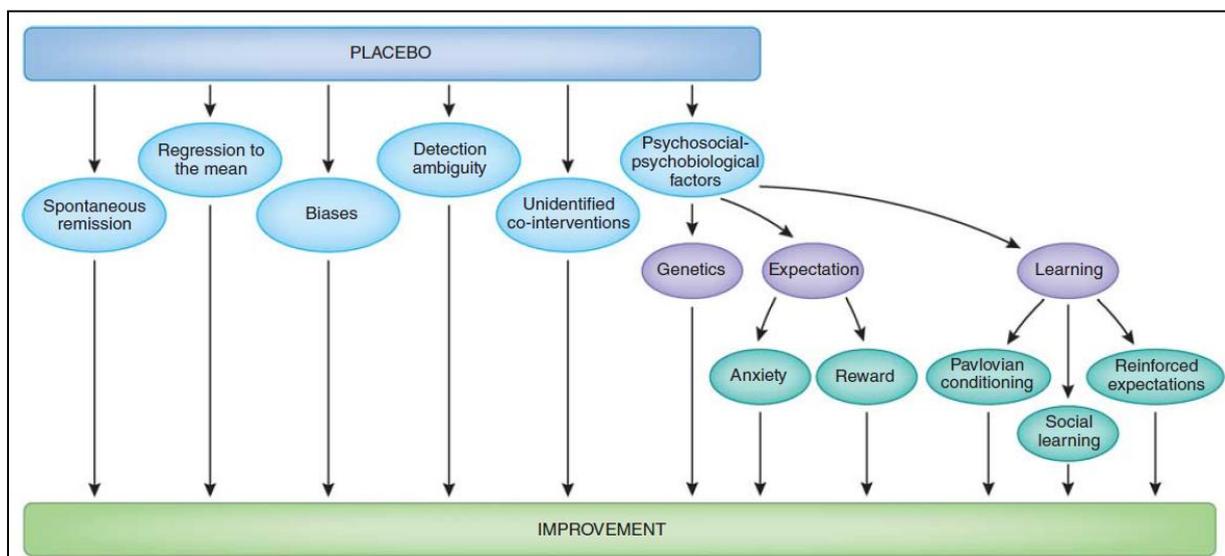


Figure 4: facteurs d'amélioration clinique suivant la prise d'un placebo (39)

Ce qui nous intéresse donc est la partie droite de la figure 5, qui concerne les processus psychosociaux et psychobiologique. Il est (très) compliqué mais possible d'éliminer les autres facteurs en procédant à une approche méthodologique extrêmement rigoureuse. Pour éliminer l'interférence liée à la rémission spontanée, il faudra par exemple comparer le groupe placebo à un groupe ne subissant absolument aucune intervention (là, les problèmes éthiques interviennent mais seront discutés dans le dernier chapitre). La méthodologie

utilisée dans les essais concernant la douleur est extrêmement importante dans la mesure où des biais peuvent apparaître si la subjectivité prend une place trop conséquente dans la mesure de l'efficacité thérapeutique. On essaiera dans ce cas d'utiliser des outils permettant une analyse la plus objective possible des résultats.

Vous comprendrez donc que la rigueur instaurée dans une étude sur l'effet placebo n'est pas sans conséquence sur sa faisabilité dans la mesure où elle oblige à faire intervenir de nombreux groupes contrôle, identiques en tout point et impliquant de très nombreux sujets.

Bien que beaucoup de facteurs influent sur l'activité d'une substance, la part de l'effet placebo, contribuant à l'efficacité thérapeutique, est substantielle. Il a été démontré dans une étude clinique concernant les médicaments influents sur la dépression, que la rémission spontanée représentait 24% de l'effet total du médicament, 51% pour l'effet placebo et seulement 25% provenant de l'activité pharmacologique même du principe actif (40), surprenant. Ces proportions sont comparables à celles que l'on peut trouver dans les études sur la douleur. La psychobiologie, dans les domaines impliquant majoritairement les fonctions psychiques, joue donc un rôle conséquent qu'il est important d'optimiser.

Les études sur l'effet placebo commencent à porter leurs fruits dans la compréhension des mécanismes et nous savons maintenant qu'il n'existe pas un, mais de nombreux effets placebo. Ces derniers impliquent des processus différents dans des pathologies et interventions thérapeutiques diverses (41). En d'autres termes, plusieurs processus peuvent avoir lieu dans le cerveau du patient mais dans des conditions différentes. Dans certains cas on retrouvera l'anxiété comme moteur de l'effet placebo, d'autres fois ce seront les mécanismes de récompense qui seront impliqués, ou même la notion d'apprentissage.

L'effet placebo est donc un concentré de concepts et idées neuroscientifiques mesurables et quantifiables par des études rigoureuses et sélectives.

IV. Etude de la variable « effet placebo » dans les essais randomisés contrôlés : cas des antimigraineux

La migraine est un sujet de choix car elle est susceptible d'être influencée par diverses actions psychophysiologiques.

Cependant il n'existe, à l'heure actuelle, que très peu d'études analysant exclusivement l'effet placebo. Toutes les études menées jusqu'à ces dernières années n'ont eu pour but d'évaluer l'efficacité d'un médicament ou d'une procédure thérapeutique antalgique. L'effet placebo a souvent pu être quantifié, mais de manière indirecte. Il est très généralement question de comparer l'efficacité d'un médicament à celle d'un placebo. Parallèlement, il est extrêmement rare de voir des études n'évaluant que l'effet placebo comparativement à un groupe contrôle ne recevant strictement aucun traitement. Dans la majorité des cas, même dans les groupes contrôle ne recevant théoriquement aucun traitement, un biais s'installe. Il y a toujours l'intervention du médecin pour évaluer l'état du patient, l'environnement dans lequel le sujet se situe, la prise en charge du personnel médical. De plus il n'existe pas, à ce jour, d'étude comparant l'évolution naturelle de la maladie au placebo et au *verum* (le médicament actif).

Ces paramètres nuisent à la quantification de l'effet placebo. Toujours est-il qu'il existe des méta-analyses (effectuées en dehors de l'hexagone) comparant les antimigraineux à la prise d'un placebo.

Par le biais de ces études, il va être possible de donner un ordre de grandeur sur la part d'effet placebo au cours d'un traitement médicamenteux pharmacologiquement efficace. Connaissant l'histoire naturelle de la pathologie migraineuse (la douleur perdurant de 4 à 72h dans la majorité des cas) ainsi que les conditions d'études (mesure de l'efficacité dans les deux heures suivant la prise du traitement), on peut légitimement éliminer le facteur de confusion correspondant à l'évolution naturelle de la maladie.

a) Des résultats hétérogènes mais significatifs

La très grande majorité des études comparatives *verum* vs placebo vise avant tout à prouver que le médicament testé sera d'une efficacité significativement supérieure à celle de la substance inerte. Si l'on prend le cas des antimigraineux tels que les triptans, on retrouve de nombreuses publications qui font état d'une efficacité certaine dans le soulagement et l'abolition de la douleur sur une période allant de trente minutes à deux heures après la prise du principe actif. Pourtant, si nous y regardons de plus près, nous nous apercevons que la différence d'efficacité entre le placebo et le *verum* n'est pas toujours si importante que cela et peut varier considérablement d'une étude à l'autre.

On retrouve donc une certaine hétérogénéité de résultats dont l'origine demeure à ce jour indéterminée. Par exemple, les études concernant un principe actif particulier (l'életriptan) menées sur des populations asiatiques ont déterminé un taux de réponse placebo sur la migraine de l'ordre de cinquante pourcents contre vingt-cinq pour les pays de l'ouest. L'une des raisons pourrait être le lieu et la manière dont fut menée l'étude dans la mesure où l'on a pu constater certaines différences de résultats selon que l'on avait affaire à un essai clinique nord-américain, asiatique ou bien européen. Les différents modes de conditionnement, les attentes, les croyances ont pu avoir un impact inégal selon le lieu.

Le passage en revue d'une multitude d'études comparant les triptans par voie orale au placebo a permis d'établir que la proportion de patients soulagés au bout de deux heures par le médicament fictif pouvait varier entre dix-sept et plus de cinquante pourcents (42). Il en va de même pour les effets nocebo (autrement dit les effets indésirables liés à la prise d'un médicament placebo), tout simplement surprenant.

En ce qui concerne la rémission complète de la crise de migraine après deux heures, les données pouvaient varier de l'ordre de cinq à près de vingt pourcents.

Au sein d'une étude portant sur des sujets Taiwanais traités par une solution nasale de sumatriptan Il fut établi une corrélation entre l'intensité de la réponse

au traitement (qu'il soit placebo ou *verum*) et le délai écoulé par rapport au moment de la prise de la solution nasale.

En voici les résultats :

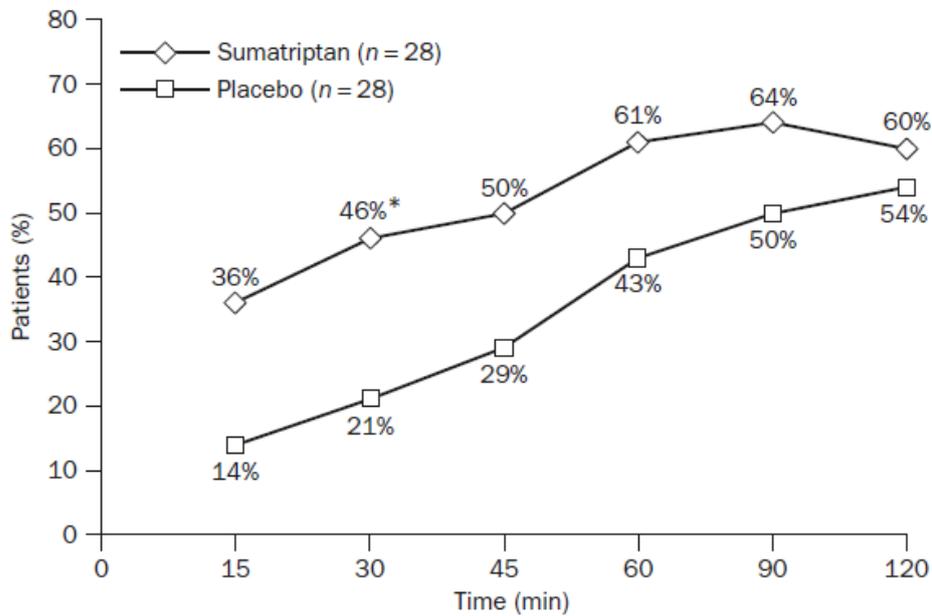


Figure 5 : pourcentage de réponse type «réduction de la douleur» au traitement placebo ou sumatriptan (43)

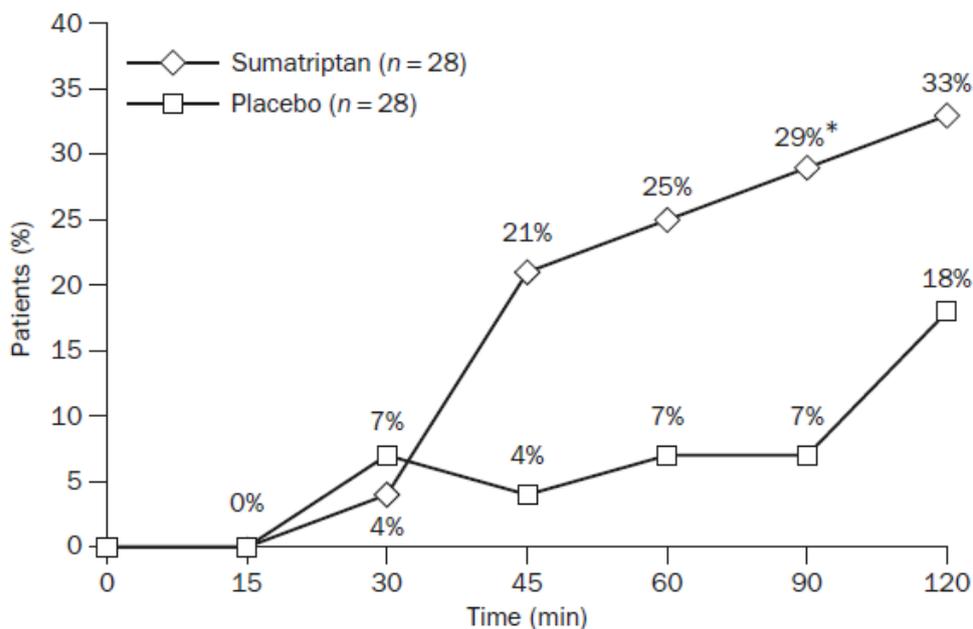


Figure 6 : pourcentage de réponse type «abolition de la douleur» au traitement placebo ou sumatriptan (43)

De par ces résultats on peut en déduire que plus de quarante pour cent des patients traités par placebo ressentent un soulagement une heure après administration du traitement et plus de cinquante pour cent après deux heures. Concernant l'abolition de la douleur, elle représente près de vingt pour cent des patients à deux heures contre trente-trois pour cent pour le groupe « *verum* ». Ces données mettent en évidence une réponse placebo particulièrement significative. Cette réponse fait partie intégrante de l'efficacité médicamenteuse.

b) L'effet placebo, une variable quasi indispensable quant à la validité d'un essai clinique

L'utilisation de placebo au sein des études cliniques devient de plus en plus controversé, particulièrement lorsqu'un traitement d'efficacité bien établie est disponible sur le marché. La déclaration d'Helsinki, révisée en 2000, déclare :

- Une nouvelle méthode (qu'elle soit diagnostique ou thérapeutique) devrait être testée face à la méthode actuellement la plus efficace. Cela n'exclut en rien l'effet placebo dans la mesure où aucune autre méthode avérée n'existe (44).

Une étude ne compare pas seulement l'efficacité d'un traitement mais également les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les différents niveaux de tolérance. Il semblerait alors effectivement judicieux d'opposer les différents paramètres mesurés, à ceux d'un principe actif déjà existant et mis sur le marché. Cependant, la comparaison avec un placebo est généralement justifiée lorsque cela n'entraîne qu'un inconfort léger et un moindre risque chez le sujet volontaire. De plus, l'utilisation du traitement placebo au sein d'une étude permettra une comparaison ultérieure par le biais d'une méta-analyse, chose difficilement réalisable si le traitement de référence servant de comparaison n'est jamais le même.

Les essais cliniques doivent être validés via des méthodes standardisées. C'est le cas depuis les années soixante où il a fallu comparer le principe actif à

l'étude face à un traitement de référence. Le placebo fut et est toujours un élément de choix aux vues de sa bonne tolérance, de son utilisation relativement simple et de son importante efficacité.

Ceci dit, en pratique, la décision de recourir ou non au placebo comme comparateur devrait aussi résulter de la prise en considération de la quantité connue d'effet des traitements de référence et de leur tolérance par rapport aux performances attendues du nouveau produit. C'est ainsi que si l'efficacité de la référence est importante (en comparaison au placebo), de même que celle escomptée du fait du nouveau traitement, un essai d'équivalence est indiqué. Si l'efficacité de la référence est modeste, de même que celle attendue pour le nouveau produit, un essai contre placebo est préférable. En revanche, si l'efficacité de la référence est modeste alors que celle prévue du nouveau traitement est importante, la comparaison du nouveau produit au placebo peut sembler déraisonnable: un essai de supériorité versus référence s'impose.

La mise sur le marché des nouveaux médicaments ne peut s'envisager, du point de vue des autorités réglementaires comme du point de vue de l'éthique, que si une démonstration convaincante de leur efficacité et de leur bonne tolérance a été produite. Cette évaluation réclame aussi une estimation de leur quantité d'effet. De telles exigences scientifiques ne sauraient se satisfaire, comme le voudrait l'éthique, du recours systématique et exclusif aux essais contre traitements de référence. Reprenons à nouveau l'étude concernant les patients Taiwanais et comparons les effets indésirables rapportés tant du côté du « vrai » que du « faux » médicament :

Table 3. Summary of reported adverse events in participants following administration of intranasal sumatriptan or placebo

	Sumatriptan (n = 29)	Placebo (n = 29)
Bitter taste	6	0
Vomiting*	4	1
Nasal discomfort	4	0
Worsening of headache	2	0
Muscle soreness	2	0
Dizziness	1	2
Weakness	1	1
Palpitations	1	1
Throat discomfort	1	1
Anxiety	0	2
Photosensitivity	1	0
Chest tightness	1	0
Epigastric pain	1	0
Diarrhea	1	0
Wet nostrils	1	0
Nasal stuffiness	1	0
Difficulty opening mouth	1	0
Syncopal attack	1	0
Fatigue	1	0
Chills	1	0
Sweating	1	0
Tremors	1	0
Cough	1	0
Bone pain	1	0
Allergy	1	0
Toothache	1	0
Scalp numbness	1	0
Nausea	0	1
Insomnia	0	1
Flushing	0	1
Tonsil inflammation	0	1
Vocal cord inflammation	0	1
Heat sensation in throat	0	1
Swelling of the head	0	1
Total number of patients reporting adverse events	19	12

*Including vomiting due to bitter taste.

Figure 7: rapport des effets indésirables chez les patients Taiwanais traités par Sumatriptan/placebo (43)

Ce tableau semble être, à mes yeux, très pertinent dans la mesure où il nous permet de connaître les effets indésirables très probablement induits par le principe actif et ceux qui sont liés à l'action « de l'esprit sur le corps », en d'autres termes à un effet placebo.

En outre, y-a-t-il lieu de sacrifier l'éthique, les droits et le bien-être des patients à la rigueur scientifique ? Pour les méthodologistes, l'interdiction du recours au placebo comme outil d'évaluation et l'obligation, pour évaluer les nouveaux produits, de n'avoir recours qu'à des comparaisons contre médicaments de référence, dont les résultats sont moins crédibles et très souvent discutables, risque d'avoir des effets délétères à moyen et long terme sur la fiabilité des produits à venir sur le marché, aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance, ce qui n'est clairement pas le but recherché par les défenseurs de l'éthique.

E. Quid de l'effet nocebo ?

I. Généralités

Il est intéressant de savoir que parallèlement à l'effet placebo, existe l'effet nocebo. Il se définit par l'apparition d'effets indésirables, de sensations désagréables au cours de l'administration d'un placebo ou d'un processus placebo. L'hyperalgésie nocebo en est un exemple :

Dans une étude menée entre autres par Benedetti et Colloca (45) (46), il fut démontré que la suggestion verbale ainsi que le conditionnement chez l'homme pouvaient induire une réponse nocebo hyperalgésique.

Pour obtenir un effet nocebo simple, il suffit d'administrer un traitement nocebo, également appelé placebo négatif.

Il est dit négatif car la suggestion associée à ce placebo est négative. Un exemple est celui de l'avertissement qui peut avoir un fort impact sur les symptômes perçus par un individu. Une étude menée au milieu des années 2000 sur les maux de tête associés aux radiofréquences des téléphones portables n'en a conclu aucun lien de cause à effet. Les avertissements répétés par les médias et relayés de toute part ont un impact considérable sur le ressenti de tel ou tel symptôme par les individus (47).

II. Les mécanismes neuronaux à l'étude :

L'effet nocebo est étudié depuis deux décennies par F. Benedetti.

Au sein d'une de ses études sur des patients opérés, il fut testé du proglumide, un antagoniste des récepteurs à la cholecystokinine (CCK) (48). Les résultats ont permis de conclure que l'hyperalgésie était contrecarrée de manière dose-dépendante, suggérant que la CCK pouvait être au moins un des médiateurs des effets nocebo douloureux. Au cours de recherches plus récentes, il a été démontré que l'anxiété était un facteur prépondérant de l'hyperalgésie nocebo (49). Le diazepam, une benzodiazépine utilisée entre autres pour calmer les angoisses, permet de réduire l'effet nocebo hyperalgésique chez les personnes anxieuses. Les deux principes actifs, diazepam et proglumide, n'ont pas d'effet antalgique à proprement parler mais agissent sur la composante anxieuse de l'effet nocebo.

Ces diverses études ont dès lors été bénéfiques pour la compréhension des mécanismes de l'effet nocebo. La découverte de l'implication de la CCK suggère un lien étroit entre les systèmes cholécystokinergiques et opioïdiques, qui peuvent être activés par des attentes opposées, analgésiques ou hyperalgésiques (50) (51).

A la fin des années 90 et au début des années 2000, des travaux ont été entrepris afin de tenter de localiser les zones du cerveau impliquées dans ce phénomène. Les études d'imagerie poussées montrent une activation du cortex cingulaire antérieur (CCA), du cortex préfrontal (CP) mais également de l'insula (nous reviendront sur ces termes plus tard) (52) (53). Dans son article sur les bases de l'effet nocebo hyperalgésique Fabrizio Benedetti développe ses recherches jusqu'à l'axe corticotrope (ou axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien), où il y remarque qu'un effet nocebo hyperalgésique (généralisé par le stress) est responsable de l'activation de l'axe adrénocorticotrope par le biais du thalamus. L'activation de cet axe entraîne la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope qui va aller stimuler les glandes surrénales responsables de la libération du cortisol dans le sang.

Notons tout de même qu'au sein de ces études, il n'y a pas eu administration de substance inerte mais uniquement des phénomènes d'attente et de conditionnement. Il est dès lors préférable de parler d'effets « nocebo-like », bien

qu'il soit probable que l'administration d'un placebo/nocebo aurait pu aboutir à ces mêmes résultats.

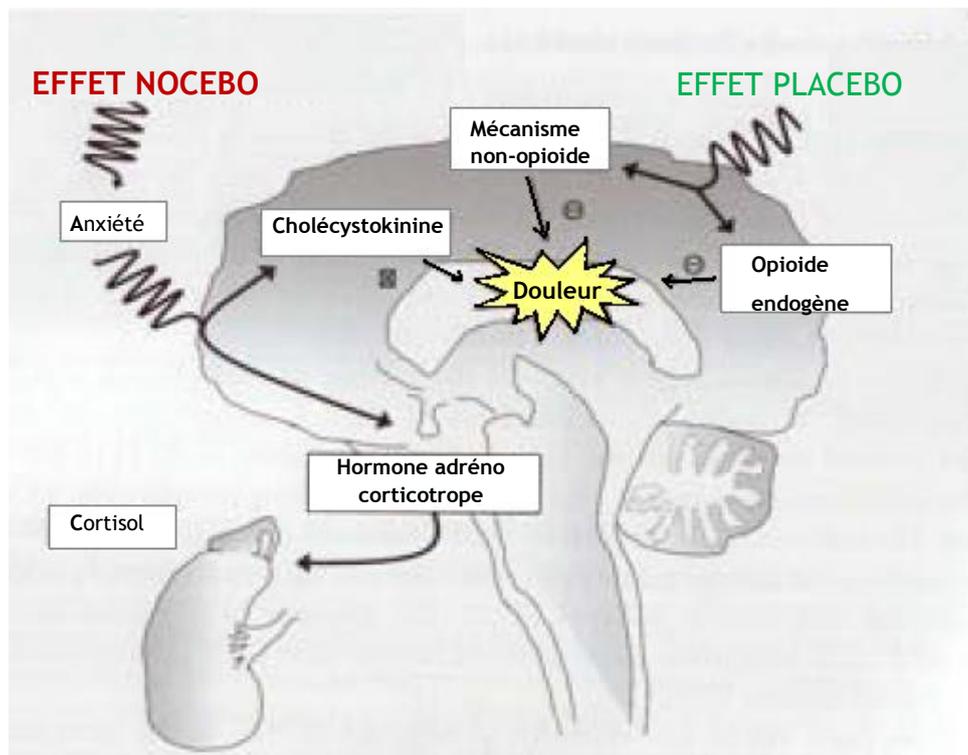


Figure 8: mécanisme hypothétique de l'effet placebo et nocebo (54)

III. Conclusion :

Les attentes ou conditionnements négatifs sont étroitement liés au concept de l'effet nocebo. Dans l'hyperalgésie nocebo, le lien entre l'activation du système cholecystokinergique et l'aggravation de la sensation douloureuse à travers le prisme de l'anxiété est bien établi. On peut dès lors suggérer qu'il existe une homéostasie entre analgésie placebo et hyperalgésie nocebo, conditionnée par les stimuli extérieurs. Cette homéostasie joue un rôle majeur dans l'aggravation ou le soulagement d'un symptôme au sein d'une thérapie.

Tout en suivant le même modèle du mécanisme placebo, il nous est dès lors possible d'aggraver un symptôme en implantant des attentes négatives dans le cerveau du patient (des questions évidentes d'éthique se posent).

II. La douleur, une perception modulée

La compréhension du chapitre qui va suivre nécessite de connaître les bases de ce que représente la douleur chez l'homme. Il est nécessaire d'avoir une connaissance des différentes définitions et termes relatifs au processus de la douleur pour bien comprendre les diverses études et analyses qui vont suivre au cours de ce chapitre.

A. Définitions.

I. La douleur :

La définition universelle et acceptée par la communauté scientifique est présentée comme telle par l'IASP (International Association for the Study of Pain) : « C'est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage ».

C'est une expérience décrite comme étant anormale et pénible, au niveau d'une partie vivante et/ou perçue comme telle par le cerveau. Elle peut être provoquée par un traumatisme (brûlure, plaie, choc, piqure) ou une maladie, mais également par un mauvais fonctionnement du système nerveux responsable de sa transmission (55).

Il faut distinguer la douleur aiguë de la douleur chronique. La première est de courte durée et est généralement due à une cause précise connue ou non. La seconde a plusieurs caractéristiques :

- elle dure depuis au moins 3 mois, malgré un traitement antidouleur
- elle persiste même si la cause de la douleur a disparu
- elle est difficile à comprendre car elle n'a pas toujours de cause visible
- elle augmente, diminue, disparaît ou réapparaît sans que l'on sache toujours expliquer pourquoi

- elle est envahissante, moralement et physiquement (56).

Dans le cas de la chronicité, l'intervention d'un spécialiste est utile et bénéfique. Il établira une prise en charge thérapeutique adaptée.

II. La douleur et la survie :

Considérée comme étant une expérience universelle au sein du règne animal, elle est observée chez diverses espèces moins évoluées telles que les gastéropodes, les mollusques ou les arthropodes.

La douleur est une composante essentielle à la survie de l'organisme. Elle joue un rôle d'alarme permettant d'indiquer à l'individu qu'une zone corporelle a été atteinte. Celle-ci va l'obliger à adopter un comportement protecteur face à un stimulus douloureux afin d'éviter toute aggravation.

La douleur est un outil permettant de suivre l'évolution d'un traumatisme et d'évaluer son niveau de gravité. Par exemple, une plaie infectée devenant peu à peu plus douloureuse signifie certainement que l'infection s'amplifie. Parallèlement, une diminution de la douleur traduit une amélioration.

Il existe de rares cas d'analgésie congénitale où l'enfant naît avec un déficit du système nerveux dans son rôle de prise en charge de la douleur. Généralement certaines fibres nerveuses sont touchées et rendent le sujet insensible ou presque aux stimuli nociceptifs. Cela se traduit par l'apparition de plaies, de traumatismes musculaires et osseux préjudiciables à la survie de l'enfant. En effet l'espérance de vie de ces personnes n'est généralement pas très élevée, preuve de l'importance physiologique de la douleur (57).

Dans certains cas, la douleur peut avoir des effets néfastes et causer une mort accélérée. Les patients ayant des douleurs importantes et chroniques perdent le sommeil, voient leur organisme s'affaiblir, tombent en dépression. Ce sont des conséquences majeures pouvant même entraîner le suicide.

III. La douleur, sensation subjective :

Il est clair que tout le monde ne perçoit pas la douleur de la même manière car celle-ci fait appel à plusieurs mécanismes dont certains dépendent de la personnalité même de l'individu. Prenons un exemple tout simple : Si nous exerçons un stimulus nociceptif d'intensité rigoureusement identique sur deux personnes de personnalité opposée, on obtiendra généralement deux réponses distinctes à la douleur. Un autre cas intéressant est celui du prisonnier de guerre. Selon certains témoignages il semblerait que la douleur ressentie pendant leur torture n'était pas la sensation la plus pénible, mais bien la préparation psychologique préalable. Si bien que le torturé redoutait d'avantage les minutes précédant son lynchage que les coups mêmes qui lui étaient assés. Un individu n'ayant pas eu cette expérience psychologique préalable aurait bien certainement redouté d'avantage la torture physique.

Il serait également judicieux de faire la distinction entre l'aspect désagréable et l'intensité d'un stimulus douloureux. En effet deux situations douloureuses d'ordre de grandeur similaire sur l'échelle visuelle analogique peuvent avoir un degré d'agréabilité sensiblement différent : se cogner la tête peut être extrêmement douloureux et désagréable et parallèlement, on souffrira moins d'une gifle alors que l'aspect désagréable sera équivalent.

Chez l'enfant, cela peut aller encore plus loin. L'expression de leur douleur peut s'apparenter à bien d'autres facteurs que la douleur physique à proprement parler. Ainsi dans une petite étude réalisée au sein de l'hôpital d'enfant Armand Trousseau à Paris (58), il avait été question pour les enfants d'évaluer préalablement leur douleur sur une échelle visuelle, puis trente-deux infirmières ont répondu à la question suivante : « pensez-vous que les enfants expriment autre chose que la douleur lors de cette évaluation ? »

Voici les résultats :

Ce que les enfants peuvent exprimer à travers l'auto-évaluation (selon les soignants)	
Peur	4
Angoisse	3
Refus du soin	1
Tristesse	1
Gêne	2
« saturation »	3
Mal-être, Douleur morale	5
Manque de maman	3
Ennui	1
Un appel	3
Ne veut pas de médicaments	1
Veut des médicaments	4
N'exprime que de la douleur physique	1

Figure 9 : Réponse des infirmières à la question « pensez-vous que les enfants expriment autre chose que la douleur lors de l'évaluation de leur douleur ? (59)

Il faut donc comprendre par ces résultats que les enfants ne seront pas soulagés seulement par les antalgiques, mais par des thérapies complémentaires.

B. Classification.

I. Douleur par excès de nociception :

Elle correspond à la transmission de messages dit « nociceptifs » par le système nerveux jusqu'au cortex. Elle est liée à une stimulation excessive des récepteurs périphériques. Cela peut concerner un tissu subissant une lésion, un choc,

l'étirement excessif d'un muscle ou d'un ligament. Elle peut être d'origine inflammatoire ou même ischémique lorsqu'un tissu n'est pas assez irrigué par la circulation sanguine.

II. Douleur neuropathique :

On l'appelle également douleur neurogène. Elle est la conséquence d'une lésion ou de la maladie d'un nerf périphérique, d'une zone de la moelle épinière ou du cerveau. Elle peut avoir diverses causes telles que le diabète, le zona, une intervention chirurgicale ayant traumatisé un nerf ou même le SIDA.

Quelle que soit la lésion qui en est à l'origine, les douleurs neuropathiques possèdent de nombreux points communs. On retrouve très souvent des sensations de brûlure, une douleur par accès à type de décharge électriques. On peut également observer des signes d'hyposensibilité ou au contraire d'hypersensibilité. Elles ont également la particularité d'être résistant aux traitements antalgiques habituels et nécessiteront l'utilisation d'antidépresseur ou bien d'antiépileptiques dans de nombreux cas.

On peut distinguer l'hyperalgésie qui représente une réponse douloureuse anormalement élevée et qui en temps normal ne devrait pas être ressentie comme telle.

L'allodynie est elle aussi une douleur neuropathique caractérisée par une réponse très douloureuse lors d'un effleurement de la peau, en s'approchant d'une source de chaleur ou lors d'un mouvement d'apparence anodine par exemple. Certaines personnes en souffrent tellement qu'elles éprouvent des difficultés à porter des vêtements, aussi légers soient-ils.

Un autre exemple est l'hyperpathie représentée par l'apparition d'une douleur au cours de stimuli répétés et habituellement non douloureux. Elle persiste généralement dans le temps après l'arrêt du stimulus.

III. Douleur psychogène :

Contrairement aux autres classes de douleurs, la douleur psychogène n'est pas diagnostiquée en tant que telle car il n'existe à priori aucune lésion anatomique susceptible d'expliquer l'apparition des douleurs. Elle serait essentiellement d'ordre psychologique, émotionnel ou comportemental.

A l'interrogatoire du patient, on retrouve fréquemment une certaine anxiété ou irritabilité. Elle pourrait être liée à un drame affectif ou socioprofessionnel. Chez ces patients, des épisodes de dépression, d'insomnie ou d'anxiété sont régulièrement retrouvés (60). Une autre caractéristique des douleurs de type psychogène est l'absence de soulagement après une prise d'analgésiques ce qui nécessite généralement l'utilisation d'anxiolytiques tels que les benzodiazépines ou autres psychotropes (les antiépileptiques par exemple). L'effet placebo pourrait représenter un axe thérapeutique intéressant dans ces cas de figure bien précis, ou l'origine des maux semble être essentiellement psychologique.

C. Les composantes de la douleur.

La perception de la douleur n'est pas uniquement le fruit de l'activation de récepteurs permettant d'apprécier la qualité, la durée ou l'intensité d'un stimulus, (qui forment ainsi sa composante sensorielle ou sensori-discriminative). Elle est également constituée de parts affectivo-émotionnelle, cognitive et comportementale qui peuvent interagir entre elles. Ce sont ces interactions multiples, propres à chaque individu, qui vont conditionner la manière dont est perçue la douleur par chacun.

I. Composante sensori-discriminative :

Comme mentionné plus haut, c'est cette composante qui correspond aux mécanismes permettant d'apprécier la qualité (brûlure, étirement, torsion...), la durée (brève, continue, récidivante...), l'intensité ou la localisation du message

nociceptif. Cependant, l'activation des fibres nociceptives responsables de la conduction du message douloureux jusqu'au cerveau n'est pas suffisante pour provoquer une douleur perceptible par l'individu. Un exemple concret est celui de la distraction : l'adolescent est en train de faire du sport et chute sur le sol. Il continue jusqu'à la fin de sa séance et s'aperçoit seulement après qu'il s'est écorché le bras.

Sur le plan clinique, l'activation nociceptive n'est donc pas suffisante pour mesurer la douleur.

II. Composante affectivo-emotionnelle :

Celle-ci est liée au vécu des situations douloureuses de la personne. Le caractère désagréable d'une douleur peut à long terme engendrer une certaine anxiété (peur d'affronter une nouvelle fois la même situation) voire une dépression. Le fait de ressentir les premières douleurs d'un cancer amènent la personne à s'inquiéter de l'évolution de sa maladie, ce qui va généralement augmenter son état d'anxiété.

Lors d'un traitement visant à soigner une pathologie impliquant la douleur chronique, cette composante ne doit jamais être épargnée. Elle doit faire partie intégrante de la prise en charge thérapeutique à visée analgésique.

Elle est en grande partie liée à une zone du cerveau appelée système limbique.

III. Composante cognitive :

Cette composante regroupe tous les processus mentaux pouvant influencer l'interprétation d'une douleur par le patient. Il s'agit de processus tels que la diversion, l'attention, l'anticipation, l'interprétation (quel sens donne la personne à cette douleur) ou la mémoire (en rapport avec des expériences douloureuses antérieures, qu'elles soient personnelles ou bien observées).

Un célèbre médecin anesthésiste (Henry K. Beecher) a démontré l'influence de la signification accordée à la maladie sur le niveau d'une douleur. Il a comparé

deux groupes de blessés, militaires et civils, qui présentaient des lésions semblables et a observé que les militaires réclamaient moins d'analgésiques. L'explication de cette différence serait que, dans les deux groupes, le traumatisme et son contexte revêtent des significations tout à fait différentes: comparativement positives pour les militaires (vie sauve, fin des risques du combat, bonne considération du milieu social, etc.), comparativement négatives pour les civils (perte d'emploi, pertes financières, désinsertion sociale, etc.) (48).

IV. Composante comportementale :

Elle représente l'ensemble des manifestations verbales et non verbales chez la personne souffrante. Cela peut aussi bien être une manifestation réactionnelle à la douleur ou bien une tentative pour la soulager.

On peut énumérer:

- Les comportements douloureux, non verbaux, visibles:
 - grimaces, expressions faciales;
 - postures;
 - prises d'antalgiques;
 - arrêt de travail, aménagement de poste de travail;
 - attitudes de contre-stimulation = masser-frotter;
 - le temps que l'on passe assis, debout, allongé, les temps de repos;
 - utilisation de cannes, de neurostimulation transcutanée.

- Les comportements douloureux verbaux, audibles:
 - gémissements, silences;
 - demande d'aide;
 - plainte;
 - parler de la douleur, de la maladie.

D. Physiologie.

La physiologie est une partie importante et nécessaire à la compréhension des prochains chapitres. La douleur, dans des conditions normales, naît d'un stimulus des récepteurs sensoriels. Ces récepteurs sont à l'origine de la transmission de l'information douloureuse à travers un réseau de neurones bien établi, et ce, jusqu'aux structures corticales situées dans le cerveau pour ensuite être perçue par l'individu. Quatre phases se distinguent alors : Les phases de transduction, de transmission, de modulation et d'intégration/perception de la douleur. C'est uniquement après cette phase de perception que l'individu réagira face au stimulus en adoptant une réaction adéquate.

I. Transduction :

On parle de transduction par le fait qu'un stimulus mécanique, thermique ou chimique se transforme via les récepteurs périphériques, en énergie électrique véhiculée via le réseau nerveux. Prenons l'exemple du récepteur cutané : lorsqu'un stimulus mécanique est déclenché (écharde, coupure, écorchure...), il s'en suit une libération de substances dites algogènes telles que les ions potassium, la bradykinine, l'histamine, la substance P et les prostaglandines pour les plus importantes. Ceci aura pour conséquence d'abaisser le seuil de détection de la douleur par les nocicepteurs. C'est pour cela que le fait d'appuyer sur une blessure nous semble exagérément douloureux.

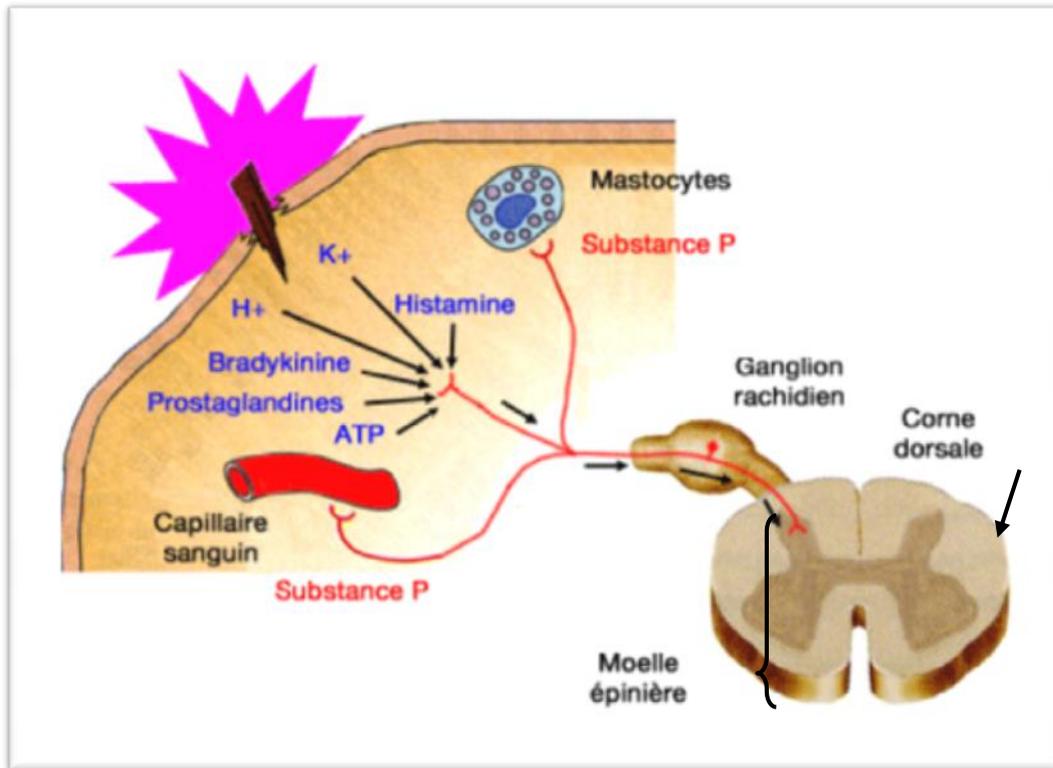


Figure 10 : transduction d'un stimulus nociceptif (62)

L'influx nerveux est véhiculé par différents types de fibres qui viennent se terminer au niveau des cornes dorsales de la moelle épinière pour faire synapse avec un second neurone. Il faut donc comprendre que ces fibres nerveuses ne sont que le prolongement de type axonal des différents récepteurs situés en surface et au niveau des organes.

On distingue trois grands types de fibres ayant des caractéristiques différentes :

- Les fibres A α et A β dont la grande majorité est appelée « mécanorécepteur ». Ces fibres sont de gros diamètre et présentent une gaine de myéline imposante. Elles conduisent l'influx nerveux rapidement et ont un seuil de réponse très bas si bien qu'elles peuvent répondre à un simple effleurement. Dans un contexte normal, ces fibres ne régissant qu'à des influx de faible intensité, ne peuvent être considérées comme étant des

prolongements de récepteurs à la douleur mais seront interprétés comme tels dans certain cas pathologiques (l'allodynie en est un exemple).

- Les fibres A δ sont myélinisées mais de calibre plus fin que les fibres A α et A β . Leur vitesse de transmission est rapide et elles sont considérées comme de vrais récepteurs à la douleur (nocicepteurs). On en distingue deux types : Les nocicepteurs mécaniques et mécano-thermiques. En temps normal ils répondent à des stimuli essentiellement mécaniques à types de piqures ou pincements et sont responsables de la première douleur ressentie.
- Les fibres C caractérisées par l'absence de myéline et d'une conduction lente des signaux. Leur diamètre est petit.

Ce sont des « récepteurs polymodaux » en rapport avec le fait qu'ils répondent à tout type de stimulus (chimique, thermique ou mécanique). Ils représentent la grande majorité des fibres nerveuses périphériques et sont en relation avec la nociception pour près de 90% d'entre eux. Quand ces fibres sont activées, la perception de la douleur apparaît plus tardivement.

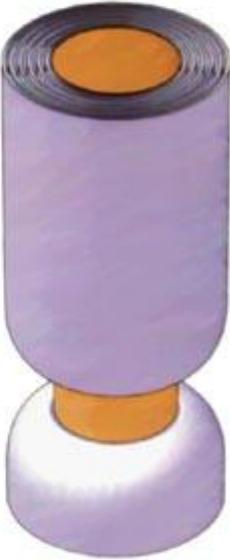
Axones sensoriels	A α	A β	A δ	C
Axones des fibres sensorielles musculaires	Groupe I	II	III	IV
				
Diamètre (μm)	13-20	6-12	1-5	0.2 - 1.5
Vitesse (m/s)	80-120	35-75	5-30	0.5-2
Récepteurs sensoriels	Propriocepteurs des muscles squelettiques	Mécanorécepteurs de la peau	Douleur, température	Température, douleur, démangeaison

Figure 11 : Les différents types de fibres (63)

II. Transmission :

Une fois l'information transmise par le récepteur, l'influx nerveux chemine le long de la fibre (on parle de neurone de premier ordre) pour arriver un niveau de la corne dorsale de la moelle épinière.

A ce niveau, un premier contact synaptique est établi avec le neurone de second ordre, dans la corne dorsale de la substance grise de la moelle épinière. Le

neurone de deuxième ordre va directement traverser la moelle « en diagonale » pour se retrouver en position ventrolatérale. L'information sera ensuite conduite jusqu'à différentes régions telles que le noyau du raphé au niveau du bulbe rachidien ou la substance grise périaqueducale. Elle sera ensuite véhiculée jusqu'au thalamus toujours par ce même neurone secondaire, comme de nombreuses stimulations sensorielles.

Un neurone tertiaire vient alors faire synapse dans les structures du thalamus pour se projeter vers les différentes régions du système limbique et du cortex somatosensoriel.

A noter que les fibres représentées dans la figure 12 sont de type A δ et C qui empruntent un chemin différent des fibres A α et A β (qui, comme mentionné plus haut, n'interviennent que très peu pour relayer un message douloureux).

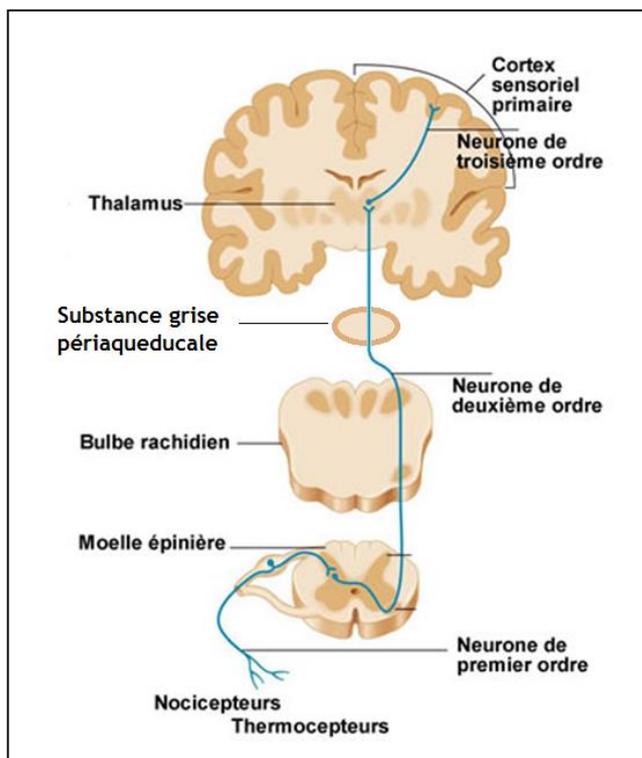


Figure 12 : La voie de la douleur à partir des fibres A δ et C (64)

III. Modulation :

a) Théorie du portillon, le gate control

La théorie du « portillon » médullaire de Melzack et Wall (65) a permis d'effectuer une belle avancée dans la compréhension des phénomènes modulateurs de la douleur. Ces auteurs ont proposé que l'inhibition d'un message nociceptif fût provoquée par des neurones afférents de gros diamètre (A β) activés par des stimulations mécaniques non nociceptives en bloquant les petites fibres nociceptives A δ et C au niveau de la substance gélatineuse de la moelle. Cependant, il a été montré que les fibres fines (A δ) peuvent également provoquer de puissantes inhibitions. En effet, bien que la stimulation électrique transcutanée (TENS) soit efficace lorsqu'elle est appliquée à des fréquences et intensités qui activent principalement les fibres A β , ces effets antalgiques sont souvent limités au segment stimulé. Des effets analgésiques plus puissants sont déclenchés en utilisant une intensité de stimulation qui produit une sensation déplaisante, mais non douloureuse (66) (67). Ceci a été conforté par une étude de méta-analyse montrant que l'intensité d'une stimulation est un paramètre critique pour obtenir une analgésie par TENS segmentaire (68).

b) Modulation bulbaire et périaqueducale

Au sein du tronc cérébral sont situées plusieurs structures impliquées dans la modulation de la douleur chez l'homme dont le bulbe rachidien et la substance grise périaqueducale (PAG).

C'est en 1969 sur une étude utilisant des rats de laboratoire que Reynolds mit en évidence que la stimulation de la PAG permettait de réaliser une intervention chirurgicale sans produit anesthésiant (69). Ainsi naissait le concept de système endogène modulant la douleur.

D'autres études sur les rats ont permis de mettre en évidence une relation entre les centres bulbaires du tronc cérébral et la substance grise périaqueducale (70). Des microstimulations bulbaires chez l'animal ont montré que des effets

antinociceptifs puissants étaient déclenchés à partir de la substance grise périacqueductale ventrale (PAG) et du bulbe rostro-ventral médian (RVM).

Les neurotransmetteurs impliqués dans ce contrôle nociceptif sont variés. On retrouve les transmetteurs biogéniques aminés tels que la sérotonine ou la noradrénaline. De plus, la présence de nombreux récepteurs aux opiacés explique la grande efficacité de dérivés opioïdes. Parmi les agonistes naturels de ces récepteurs, on retrouve les dérivés morphiniques, les β -endorphines, les dynorphines ou les enképhalines.

Il a été mis en évidence qu'une stimulation nociceptive entraînait la libération d'opioïdes endogènes de la famille de la morphine, au niveau du tronc cérébral (71). En plus de ses effets directs sur les systèmes de modulation bulbo-spinaux, la morphine interagit avec plusieurs réseaux de modulation centrale. En effet, les cibles de la morphine sont multiples et incluent de nombreuses aires corticales et subcorticales. Des études d'imagerie fonctionnelle chez l'homme ont récemment montré que les structures du système nerveux central (SNC) activées par le système opioïde μ endogène, lors d'une douleur soutenue, sont les mêmes que celles observées chez l'animal.

c) Modulation corticale

Depuis ces vingt dernières années, plusieurs études d'imagerie fonctionnelle ont permis de mettre en évidence l'étroite relation entre certaines zones du cortex, le tronc cérébral et le thalamus. Plus précisément, il a été découvert qu'un effet placebo analgésique activait le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL), le cortex cingulaire antérieur (CCA), l'hypothalamus, la PAG et la RVM (voir étude sur l'analgésie placebo (72)).

De plus, le rôle de l'attention en tant que modulateur puissant de la perception de l'intensité d'une douleur est fondé depuis les études menées début 2000 sur la douleur et l'attention (73) (74). Lorsque des sujets sont entraînés à réaliser une tâche de discrimination visuelle ou thermique, l'attente d'une stimulation douloureuse augmente son intensité, tandis qu'une distraction la réduit (75) (76).

La suggestion, l'attente et le conditionnement sont autant d'outils permettant de moduler la perception douloureuse d'un stimulus. Nous verrons que cela a son importance, plus tard, dans un prochain chapitre.

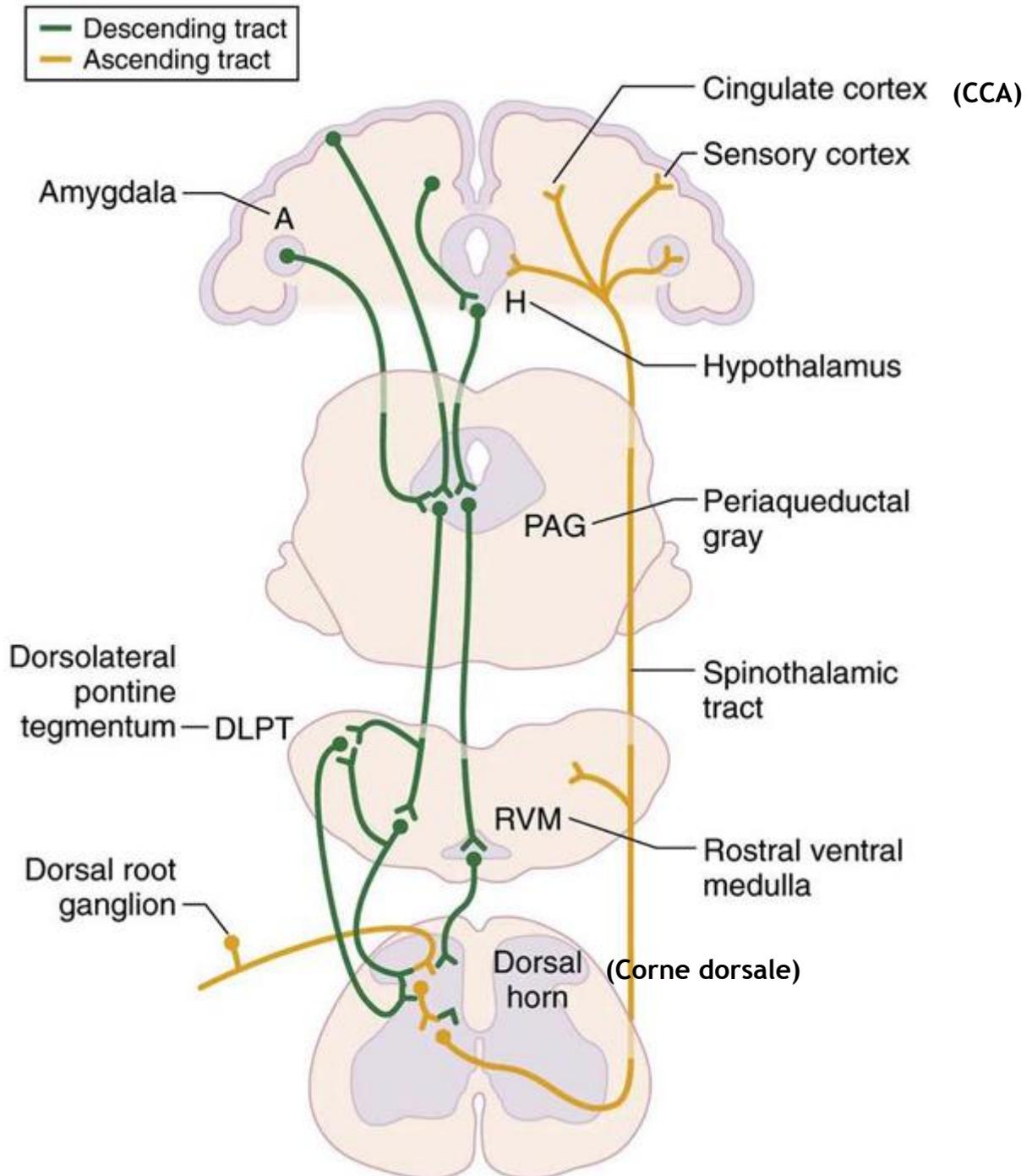


Figure 13: Schéma des principaux mécanismes de modulation centrale de la douleur. (71)

IV. Interprétation/perception :

L'aspect mental tient une place importante dans l'idée que chacun se fait de la perception douloureuse. Albert EINSTEIN disait : « *Votre perception détermine ce que vous voyez.* ». D'après cet adage, il serait possible de concevoir la douleur comme pure invention de l'esprit et le fait de se convaincre que l'on a pas mal suffirait à abolir cette sensation désagréable.

L'interprétation personnelle d'un stimulus nociceptif est le fruit d'une multitude d'expériences vues, vécues ou ressenties comme douloureuses. Nous ne connaissons pas encore tous les mécanismes à l'origine de cette perception mais nous savons d'ors et déjà qu'ils sont influencés par des facteurs psychologiques tels que la dépression, l'euphorie ou l'anxiété (77). De ce fait, chaque individu percevra la douleur d'une manière qui lui est propre et réagira en conséquence. Entre le stimulus nociceptif et les comportements de douleur s'interposent une série de réactions physiologiques ayant pour rôle de protéger l'organisme et de communiquer la manière dont on perçoit la douleur.

E. Evaluation de la douleur, les différents outils.

L'évaluation de la douleur, qu'elle soit aiguë ou chronique, nécessite la mise en place d'une stratégie visant à déterminer ses différents aspects. Quelle intensité ? Est-elle désagréable ? À quel endroit ? Autant de facteurs qui permettront de mettre en place une stratégie thérapeutique optimale. Pour cela, les professionnels de santé disposent de plusieurs outils adaptés aux caractéristiques du patient. Les plus populaires sont les échelles verbales et numériques mais il en existe d'autres telles que les échelles analogiques, les échelles descriptives et les échelles de visage.

I. Echelle enfant :

a) Echelle visuelle analogique (EVA)

Il s'agit d'une réglette très simple d'utilisation. Elle concerne les enfants de 4 à 10 ans environ. Ces derniers voient la partie où est imprimé le triangle rouge, l'autre partie est destinée au médecin. Il s'agira de pointer le curseur dans la zone qui semble correspondre au niveau de douleur ressenti.

La correspondance entre niveau d'EVA et intensité de douleur est la suivante :

- EVA entre 1 et 3 : douleur d'intensité légère
- EVA entre 3 et 5 : douleur d'intensité modérée
- EVA entre 5 et 7 : douleur intense
- EVA supérieure à 7 : douleur très intense

Pour les enfants de quatre à six ans on préférera l'échelle des visages, mieux adaptée (78).

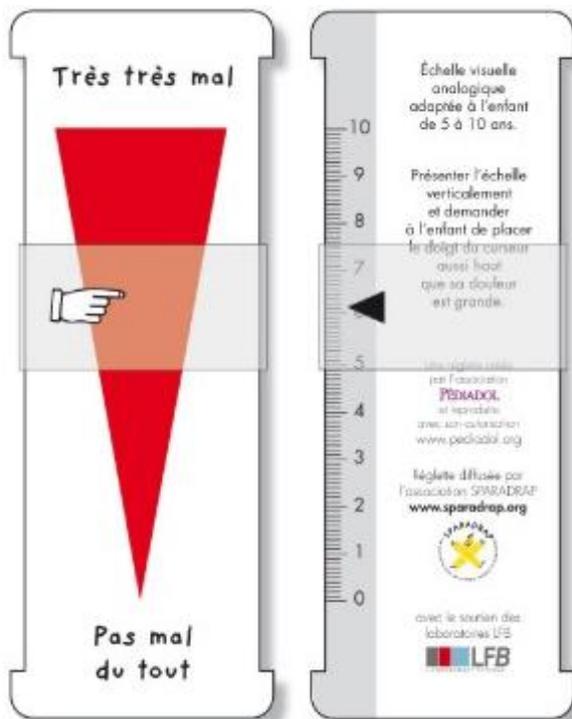


Figure 14: EVA (79)

b) Echelle numérique

Utilisée chez l'enfant et l'adolescent à partir de huit ans, il est nécessaire au préalable de donner la signification des extrémités. A zéro, pas de douleur. A dix, douleur maximale et insupportable. Son avantage est de permettre d'utiliser cette échelle sans même avoir d'outil (62). Cette échelle est également utilisable chez l'adulte.



Figure 15 : Echelle numérique (80)

c) Echelle des visages

L'avantage de l'échelle des visages est qu'elle est facilement compréhensible, dès 4 ans. Il suffit de bien expliquer à l'enfant (ou même l'adolescent) à quoi correspondent les deux visages extrêmes : A gauche, il n'y a pas de douleur. A droite, la douleur est maximale. Le professionnel de santé explique alors l'aspect graduel de la douleur pour chaque visage de gauche à droite.

Les adultes et parfois même le personnel soignant sont réticents quant à son utilisation, bien que ce soit une méthode très appréciée des enfants (81).

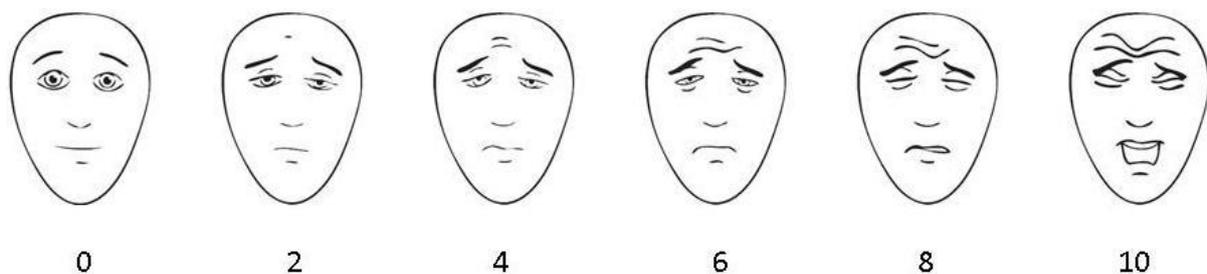


Figure 16 : Echelle des visages (82)

II. Echelle adulte :

a) Questionnaire DN4

Outre l'EVA, le praticien hospitalier pourra, dans certains cas, utiliser le questionnaire DN4. Il est employé lorsque le personnel soignant suspecte une douleur neuropathique (vu plus haut), bien plus complexe que la douleur dite « nociceptive ». Le patient devra remplir le questionnaire de manière précise afin d'obtenir un diagnostic fiable (83).

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D *et al.*, *Pain* 2004 ; 108 (3) : 248-57.

Figure 17 : Le questionnaire DN4 (84)

III. Echelle sénior :

a) Echelles comportementales « toute douleur »

On peut distinguer deux échelles proches dans leur fonctionnement : l'échelle Doloplus et l'échelle ECPA. Ce sont des échelles comportementales qui visent les personnes âgées mais surtout incapables d'avoir une discussion verbale avec le personnel soignant. Les items sont cotés de zéro à trois ou quatre amenant à un score de trente ou trente-deux suivant l'échelle utilisée.

ÉCHELLE DOLOPLUS*

Tout changement de comportement doit faire évoquer la douleur. Un score supérieur ou égal à 5/30 signe la douleur. Cependant, pour les scores avoisinant ce seuil, il faut laisser le bénéficiaire du doute au malade. Si le comportement observé change avec la prise d'antalgique, la douleur sera dès lors incriminée

* ANAES / Service des recommandations et références professionnelles / Octobre 2000

Nom
Prénom
Date
Âge

		DATES			
RETENTISSEMENT SOMATIQUE					
1/ PLAINTES SOMATIQUES	pas de plainte plaintes uniquement à la sollicitation plaintes spontanées occasionnelles plaintes spontanées continues	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
2/ POSITIONS ANTALGÉIQUES AU REPOS	pas de position antalgique le sujet évite certaines positions de façon occasionnelle position antalgique permanente et efficace position antalgique permanente inefficace	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
3/ PROTECTION DES ZONES DOULOUREUSES	pas de protection protection à la sollicitation de zones n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soins protection au repos, en l'absence de toute sollicitation	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
4/ MIMIQUE	mimique habituelle mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation mimique inexpressive en permanence et de manière inhabituelle (atone, figée, regard vide)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
5/ SOMMEIL	sommeil habituel difficultés d'endormissement réveils fréquents (agitation motrice) insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR					
6/ TOILETTE ET/OU HABILLAGE	possibilités habituelles inchangées possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet) possibilités habituelles très diminuées, toilette et/ou habillage étant difficiles et partiels toilette et/ou habillage impossibles, le malade exprimant son opposition à toute tentative	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
7/ MOUVEMENTS	possibilités habituelles inchangées possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche) possibilités habituelles actives et passives limitées (même aidé, le malade diminue ses mouvements) mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
RETENTISSEMENT PSYCHO-SOCIAL					
8/ COMMUNICATION	inchangée intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle) iminuée (la personne s'isole) absence ou refus de toute communication	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
9/ VIE SOCIALE	participation habituelle aux différentes activités (repas, animations, ateliers thérapeutiques,...) participation aux différentes activités uniquement à la sollicitation refus partiel de participation aux différentes activités refus de toute vie sociale	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
10/ TROUBLES DU COMPORTEMENT	comportement habituel troubles du comportement relationnel itératif troubles du comportement relationnel permanent troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3

Figure 18 : échelle Doloplus (85)

Echelle ECPA

Nom : Prénom : Service : Date :	SCORE TOTAL (sur 32) :
--	------------------------

I OBSERVATION AVANT LES SOINS	
<p>1° Expression du visage : REGARD et MIMIQUE</p> <p>0 : Visage détendu 1 : Visage soucieux 2 : Le sujet grimace de temps en temps 3 : Regard effrayé et/ou visage crispé 4 : Expression complètement figée</p> <p>2° POSITION SPONTANEE au repos (recherche d'une attitude ou d'une position antalgique)</p> <p>0 : Aucune position antalgique 1 : Le sujet évite une position 2 : Le sujet choisit une position antalgique 3 : Le sujet recherche sans succès une position antalgique 4 : Le sujet reste immobile comme cloué par la douleur</p> <p>* : se référer aux jours précédents ** : ou prostration N.B. : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle</p>	<p>3° MOUVEMENTS (ou MOBILITE) du patient (hors et/ou dans le lit)</p> <p>0 : Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude* 1 : Le sujet bouge comme d'habitude* mais évite certains mouvements 2 : Lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude* 3 : Immobilité contrairement à son habitude* 4 : Rareté des mouvements** ou forte agitation, contrairement à son habitude*</p> <p>4° RELATION A AUTRUI Il s'agit de tout type de relation quel qu'en soit le type : regard, geste, expression ...</p> <p>0 : Même type de contact que d'habitude* 1 : Contact plus difficile à établir que d'habitude* 2 : Evite la relation contrairement à l'habitude* 3 : Absence de tout contact contrairement à l'habitude* 4 : Indifférence totale contrairement à l'habitude*</p>
II OBSERVATION PENDANT LES SOINS	
<p>5° Anticipation ANXIEUSE aux soins</p> <p>0 : Le sujet ne montre pas d'anxiété 1 : Angoisse du regard, impression de peur 2 : Sujet agité 3 : Sujet agressif 4 : Cris, soupirs, gémissements</p> <p>6° Réactions pendant la MOBILISATION</p> <p>0 : Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une importance particulière 1 : Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation ou les soins 2 : Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins 3 : Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins 4 : Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins</p>	<p>7° Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES</p> <p>0 : Aucune réaction pendant les soins 1 : Réaction pendant les soins, sans plus 2 : Réaction au TOUCHER des zones douloureuses 3 : Réaction à l'EFFLEUREMENT des zones douloureuses 4 : L'approche des zones est impossible</p> <p>8° PLAINTES exprimées PENDANT les soins</p> <p>0 : Le sujet ne se plaint pas 1 : Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui 2 : Le sujet se plaint en présence du soignant 3 : Le sujet gémit ou pleure silencieusement dès qu'on le soigne 4 : Le sujet crie ou se plaint violemment dès qu'on le soigne</p>

Figure 19 : échelle ECPA (86)

a) Echelle comportementale « douleur aiguë »

L'échelle pouvant être utilisée est l'échelle Algoplus indiquée dans les douleurs aiguës.

L'utilisation d'Algoplus est ainsi particulièrement recommandée pour le dépistage et l'évaluation des :

- pathologies douloureuses aiguës (ex : fractures, post-op, ischémie, lumbago, zona...)
- accès douloureux transitoires (ex : névralgies faciales, poussées douloureuses sur cancer...)
- douleurs provoquées par les soins ou les actes médicaux diagnostiques.



Evaluation de la douleur

Echelle d'évaluation comportementale de la douleur aiguë chez la personne âgée présentant des troubles de la communication verbale

Identification du patient

Date de l'évaluation de la douleur/...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../.....						
Heureh.....h.....h.....h.....h.....h.....						
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
1 • Visage Froncement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé.												
2 • Regard Regard incertain, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés.												
3 • Plaintes « Aïe », « Ouille », « J'ai mal », gémissements, cris.												
4 • Corps Retrait ou protection d'une zone, refus de mobilisation, attitudes figées.												
5 • Comportements Agitation ou agressivité, agrippement.												
Total OUI	■ /5		■ /5		■ /5		■ /5		■ /5		■ /5	
Professionnel de santé ayant réalisé l'évaluation	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	

Figure 20 : échelle Algoplus (87)

IV. Echelle handicap :

a) *Echelle de San Salvador*

L'intérêt de cette échelle vient du fait que les enfants polyhandicapés n'ont que peu d'autonomie et leur perception de la douleur est parfois altérée ou démontré de manière différente d'une personne ayant toutes ses capacités physiques et mentales.

L'utilisation de la grille D.E.S.S (douleur enfant San Salvador) passe par l'utilisation de deux volets. Le premier est appelé dossier de base et doit décrire les caractéristiques de la personne handicapée : ses divers handicaps, ses moyens de communications, son expressivité. Le second est utilisé en situation douloureuse et comporte une grille de cotation avec dix items qui seront comparés avec le volet de base. Afin d'avoir un dossier de base rigoureux, il est essentiel de l'établir en concertation avec une personne connaissant bien l'enfant (ses parents, son médecin, son kiné).

F. La législation :

De nos jours, aux vues de l'évolution de certaines pathologies, de l'âge moyen de la population qui augmente, la lutte contre la douleur est devenue une part importante de la prise en charge du patient à l'hôpital ou en centre de soin.

En 2004, la loi relative à la politique de santé publique l'a inscrite dans ses cent objectifs de santé publique. La lutte contre la douleur sous toutes ses formes, chronique ou aiguë, répond à une volonté éthique et humaniste.

Il est donc du devoir du professionnel de santé de soulager la douleur chez le patient nécessiteux. Plusieurs textes législatifs, décrets et directives ont été mis en place afin d'organiser cette prise en charge.

Selon le code de la santé publique «Toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, prise en compte et traitée... » (Article L110-5).

Le décret du vingt-neuf juillet 2004 a permis d'instaurer les bases quant à l'exercice de la profession médicale visant à soulager les douleurs aiguës ou chroniques : Il est du devoir du personnel médical " De participer à la prévention, à l'évaluation et au soulagement de la douleur et de la détresse physique et psychique des personnes, particulièrement en fin de vie au moyen des soins palliatifs, et d'accompagner, en tant que de besoin, leur entourage." (Article R4311-2). De même " L'infirmier ou l'infirmière est habilité à entreprendre et à adapter les traitements antalgiques, dans le cadre des protocoles préétablis, écrits, datés et signés par un médecin. Le protocole est intégré dans le dossier de soins infirmiers."(Article R4311-8).

La loi 2002-303 du quatre mars 2002 relative au droit des malades et à la qualité du système de santé avait initié cette législation : « toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toutes circonstances prévenue, évaluée, prise en compte et traitée. Les professionnels de santé mettent en œuvre tous les moyens à leur disposition pour assurer à chacun une vie digne jusqu'à la mort » (Article L 1110-5).

De même, le code de déontologie est formel : « En toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances de son malade ». (Article 37 du décret du 6 septembre 1995, modifié le 21 mai 1997).

Le fait d'outrepasser ces lois ou de les ignorer peut conduire à des poursuites judiciaires. L'exemple ci-dessous relate l'histoire d'une personne en fin de vie n'ayant pas eu le recours aux soins mentionnés par la loi :

- **Présentation des faits :**

Une personne âgée de 87 ans est admise aux urgences pour une rétention urinaire aiguë. Ce patient est atteint d'un cancer du rein non opéré. Dans la soirée il décède.

Sa fille, présente, au cours de l'hospitalisation de son père forme une réclamation au motif qu'elle ne comprend pas pour quelles raisons son père a tant souffert. Elle sera entendue par la commission des usagers qui note l'absence de prise en charge de la douleur de son père au cours de son séjour. Elle saisit le tribunal administratif pour faute dans la prise en charge de la douleur de son père. Elle ne remet pas en question la prise en charge des soins. Sa demande porte uniquement sur les douleurs de son père non traitées.

Le tribunal administratif et la cour d'appel retiennent une faute à la charge de l'hôpital : L'absence de tout traitement antalgique est constitutive d'une faute de nature à engager la responsabilité du centre hospitalier ».

- Responsabilité médicale :

Dans cette affaire, il est mis en avant l'absence totale de prise en charge de la douleur : « Le centre hospitalier ne démontre ni l'impossibilité d'administrer à l'intéressé des antalgiques majeurs par voie veineuse ou sous-cutanée en raison de son âge et de sa tension artérielle, ni, dans cette hypothèse, l'absence d'utilité de l'administration par voie orale d'antalgiques mineurs ; que, compte tenu de l'état de souffrance et de la pathologie de Monsieur L, l'absence de tout traitement antalgique est constitutive d'une faute de nature à engager la responsabilité du centre hospitalier. »

- Verdict de la cours d'appel :

Sur l'application de l'article L 761-1 du code de justice administrative : Dans les circonstances de l'affaire, il y a lieu de condamner le centre hospitalier à verser à Mme D. L. une somme de 1 300 euros au titre des frais exposés et non compris dans les dépenses.

G. Implications des voies modulatrices de la douleur au cours d'une analgésie placebo, étude du système opioïdergique

I. Généralités

L'effet placebo et plus particulièrement l'analgésie placebo, n'ont pas encore livré tous leurs secrets. Quelques études datant de la fin des années 70 jusqu'au début des années 90 tendaient vers l'importante implication du système opioïdergique endogène (88, 89, 90,91). Ce n'est que vers la fin des années 90 que l'équipe de Fabrizio Benedetti a pu éclaircir, au moins en partie, ce phénomène complexe. Je décrirai en détail un article le concernant, enrichi ensuite par les résultats d'une étude un peu plus récente (92,93).

L'objectif de ses recherches était de déterminer si l'analgésie placebo trouvait son origine au niveau central ou prenait sa source dans des zones plus périphériques, ou éventuellement les deux. Une fois cette question élucidée, il fut nécessaire de mener à bien des investigations plus poussées afin de mettre le doigt sur les différentes structures et zones du cerveau impliquées dans la modulation de la perception douloureuse au cours d'un effet placebo. Je me concentrerai essentiellement sur les mécanismes opioïdes endogènes qui sont à l'heure actuelle, les mécanismes les plus étudiés et les mieux maîtrisés (voir annexe 1 ainsi que les pages 59 à 66). Je rajouterai également qu'il existe un mécanisme (évoqué sur la figure 22) encore mal connu et mettant en relation la sécrétion de cortisol avec l'axe corticotrope au cours d'un effet nocebo induit par une augmentation du stress (voir page 49).

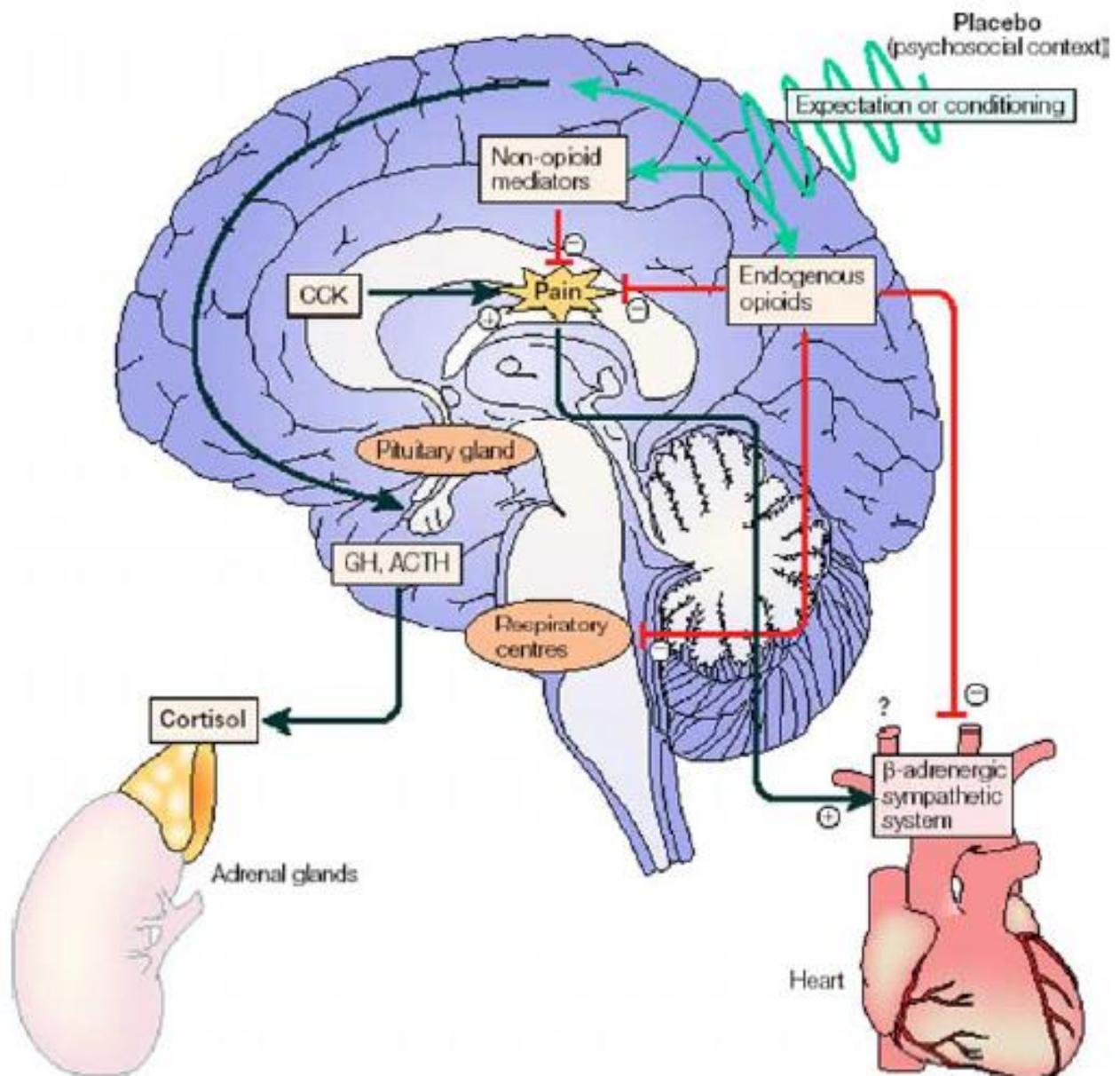


Figure 21: différents mécanismes à l'œuvre au cours d'un effet placebo. (94)

II. Quand le système opioïdérique est impliqué : compte rendu d'une expérimentation sur 173 sujets

Afin d'étudier divers paramètres, Fabrizio benedetti a constitué six groupes à partir d'un échantillon de 173 personnes, hommes et femmes étant répartis harmonieusement (92). Notre chercheur a eu recours au modèle d'étude en double aveugle de sorte que ni les sujets, ni les expérimentateurs ne savaient ce qui allait

être administré. Les sujets, mi allongés sur un lit, se voyaient au départ perfuser un sérum glucosé, avec par intermittence et selon le groupe, une injection de naloxone ou de capsaïcine (la naloxone étant un puissant antagoniste des récepteurs aux opiacés et la capsaïcine, une substance issue du piment et provoquant une douleur de type brûlure et chaleur après ingestion ou injection par activation des nocicepteurs cutanés).

Caractéristiques des sujets des différents groupes			
	Sujets (males/femelles)	Age moyen	Poids moyen
Groupe 1 (histoire naturelle)	48(26/22)	38.2	63.4
Groupe 2 (injection cachée de naloxone)	20(10/10)	36.1	63.8
Groupe 3 (crème placebo sur la main gauche)	25(13/12)	40.4	59.7
Groupe 4 (crème placebo sur la main gauche et injection cachée de naloxone)	27(13/14)	36.7	60.1
Groupe 5 (crème placebo sur main droite et pied gauche)	24(12/12)	39.0	65.2
Groupe 6 (crème placebo sur main droite et pied droit et injection cachée de naloxone)	29(16/13)	37.5	61.9

Il est à noter qu'à T0, tous recevaient une injection de capsaïcine sur les deux mains et deux pieds, en revanche l'administration du placebo ou de la naloxone différaient selon les groupes.

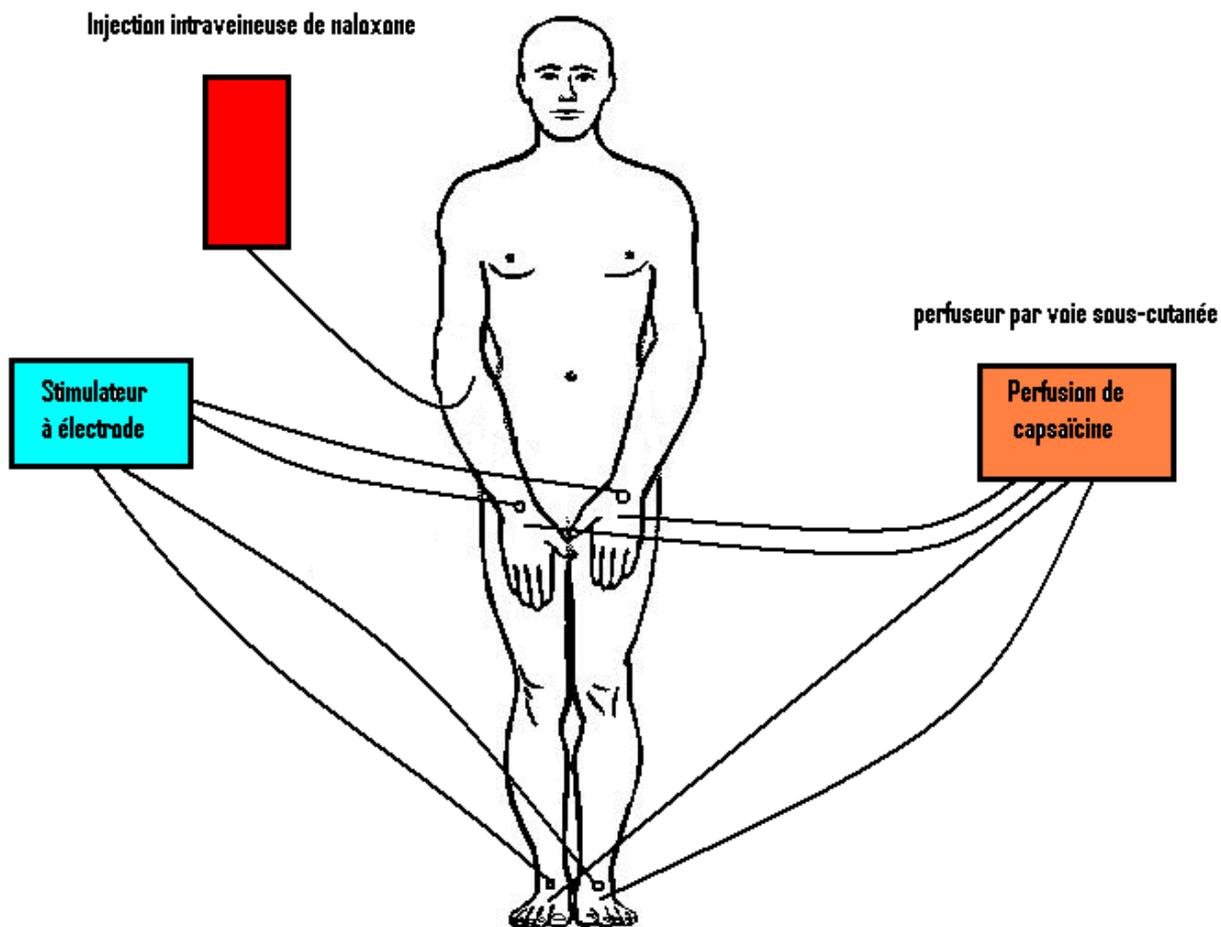


Figure 22: mode expérimental. Un perfuseur intraveineux de naloxone, quatre aiguilles sous-cutanées délivrant de la capsaïcine et quatre électrodes, indiquant, en s'activant sur l'une des quatre zones, à quel endroit du corps le sujet devra noter l'intensité de la douleur (92).

a) Résultats :

Le groupe 1 représentait le groupe témoin, où l'histoire de la maladie était étudiée sans aucune intervention extérieure mise à part l'injection de sérum glucosé. On peut d'ores et déjà remarquer en comparant les résultats du groupe 2, qui recevait au départ une injection supplémentaire de naloxone, qu'il n'y a aucune différence significative en terme de perception douloureuse. En conséquence, la naloxone n'agit donc pas directement sur la diminution du stimulus douloureux.

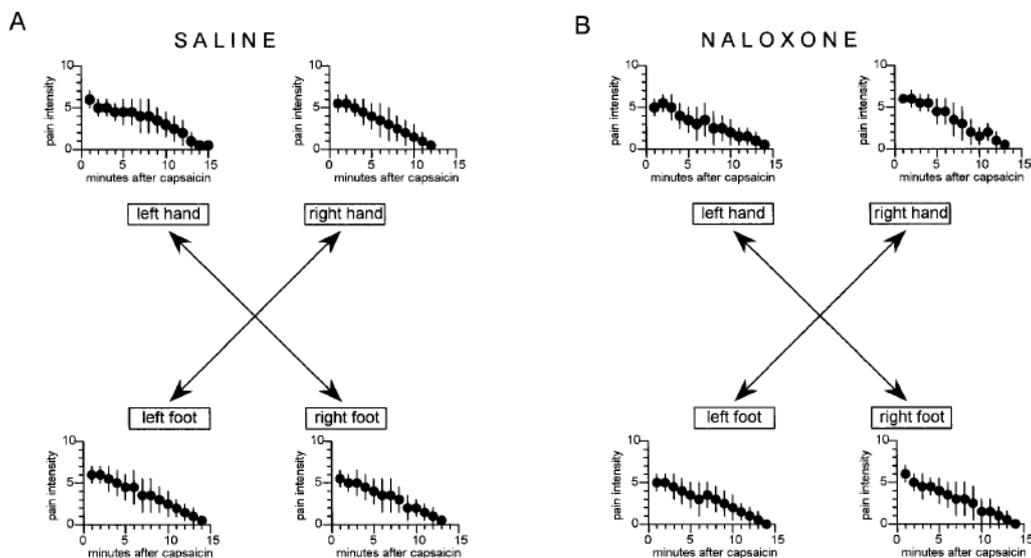


Figure 24: A, groupe 1. B, groupe 2. Aucune différence entre les différentes courbes de chaque groupe, pas d'effet de la naloxone sur l'analgésie en elle-même (92).

En se penchant sur le groupe 3 auquel on avait administré la crème placebo sur la main gauche, on remarque un net effet psychophysiologique. Les trois autres parties du corps non traitées n'ont pas suivi ces mêmes résultats. D'autre part, en comparant les groupes 3 et 4, on en déduit que la naloxone abolit totalement cet effet placebo puisque aucun signe de soulagement n'est visible chez ce dernier, quel que soit la partie du corps.

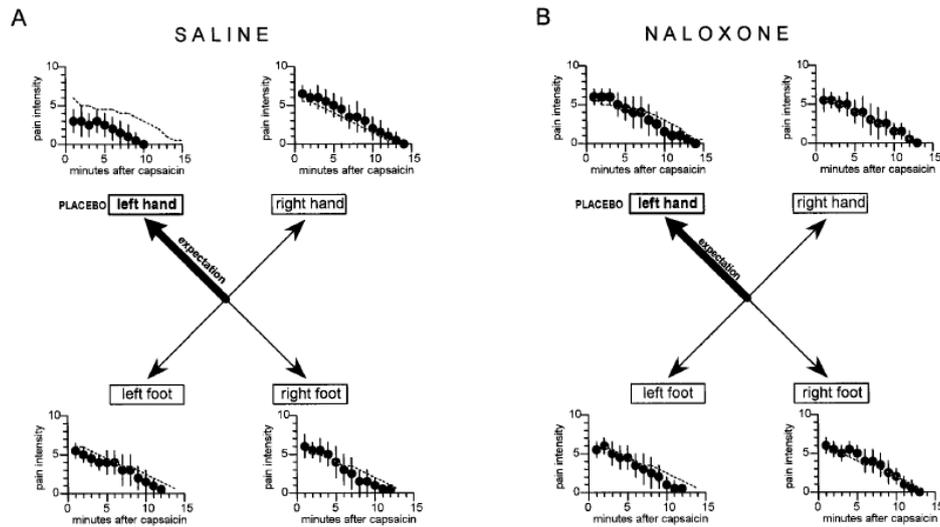


Figure 25: A, groupe 3. B, groupe 4. Résultats nets en ce qui concerne la diminution de la douleur au niveau de la main gauche, absent chez le groupe 4 (naloxone) (92)

Il est possible de faire la parallèle entre les groupes 3/4 et 5/6 dont les effets analgésiques sont nettement visibles sur la main droite et le pied gauche pour le groupe 5 mais annihilés au sein du groupe 6.

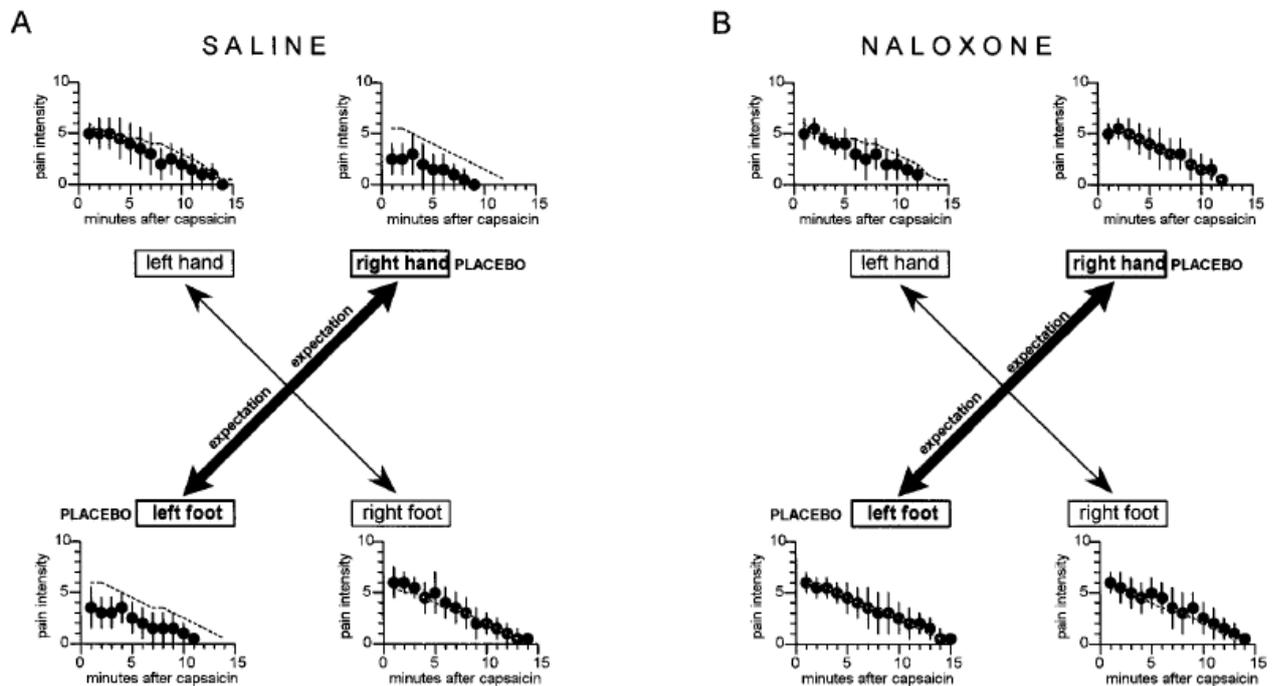


Figure 26: A, groupe 5. B, groupe 6. L'effet placebo est net et visible sur la main et le pied, absent chez le groupe 6 (naloxone) (92).

Il est à noter que cinq sujets de chaque groupe se voyaient administrer de la lidocaïne en crème, en lieu et place de la crème placebo. La lidocaïne agissant en inhibant les récepteurs calciques locaux, a des propriétés analgésiques importantes. En analysant spécifiquement les résultats de ces sujets, Fabrizio Benedetti n'a pu que remarquer l'inaptitude de la naloxone à s'opposer aux effets locaux anesthésiant de la lidocaïne. Ces résultats auront des conséquences sur la discussion des résultats à venir.

b) Conclusions :

De cette étude menée par Fabrizio Benedetti pour tenter de percer certains secrets bien gardés, ressort deux découvertes importantes avec leur lot de question qui en découlent.

Premièrement, il est donc bien possible de cibler une zone particulière du corps et d'y soumettre un effet placebo uniquement grâce au mécanisme d'attente du patient envers le traitement administré.

Secondairement, dans la mesure où la naloxone inhibe la réponse placebo, c'est bel et bien qu'une modulation de type opioïde a lieu. De plus, la réponse placebo localisée indique que le mécanisme opioïde endogène mis en cause n'agit pas sur le système nerveux dans son ensemble mais bien à travers un réseau bien spécifique, liant une attente précise à une réponse placebo bien ciblée. Ces résultats viennent enrichir ceux déjà publiés par Montgomery et Kirsch (95,96) mais se heurtent toujours à cette même interrogation. Comment un effet placebo local et spécifique peut-il être traduit en termes de mécanisme opioïde endogène général ? Une libération endogène d'opiacés à travers tout le système nerveux ne peut expliquer ces résultats si localisés, si bien qu'il apparaît l'hypothèse d'un réseau bien organisé de récepteurs opioïdiques activant d'autres sous-systèmes en lien avec l'analgésie placebo localisée.

Ce sont les progrès en imagerie médicale qui vont percer ces mystères, grâce aux travaux de notre cher Fabrizio Benedetti mais plus récemment, sans tous les citer,

à ceux de l'équipe de Falk Eippert ou même Jon-Kar Zubieta, qui ont pu détailler et cartographier avec précision les différentes structures impliquées.

III. Mise en évidence des différentes structures concernées

a) généralités

Comme je l'ai mentionné précédemment, il existe désormais une quantité d'indices suffisamment importante affirmant l'implication du système opioïdergique au cours d'un effet placebo analgésique (dans la mesure, rappelons-le, ou la naloxone est capable de réduire la tolérance à la douleur) (92,97).

Les dernières techniques d'imagerie dont notamment l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (analysant les variations du flux d'hémoglobine sanguine dans de petites zones du cerveau) ont permis d'obtenir d'excellents résultats. Ces dernières découvertes auront déterminé précisément des différentes parties activées du cerveau et du tronc cérébral au cours d'un effet placebo. S'appuyant sur les travaux réalisés par Fabrizio Benedetti et bien d'autres, plusieurs équipes ont réalisés des études extrêmement enrichissantes, apportant bien plus de clarté sur la manière dont le réseau modulant la douleur est structuré.

Il est question ci-après d'en décrire les éléments importants.

b) Un réseau neuronal de mieux en mieux cartographié

Introduction :

Les effets placebos, comme nous l'avons découvert, sont omniprésents dans la médecine moderne, pas seulement en tant que contrôle dans des essais contrôlés randomisés mais comme axes d'étude importants dans divers champs cliniques, la douleur faisant partie du sujet le plus évalué (la maladie de parkinson, dépression, fonctions immunitaires en sont d'autres mais sont moins maîtrisés) (98).

Les premières études pharmacologiques utilisant l'antagoniste opioïde « naloxone » et la tomographie par émission de positron utilisant un traceur sélectif des opioïdes μ (99) ont permis d'identifier le rôle important du système opioïde endogène à la fois dans les douleurs à l'hôpital et lors des expérimentations.

Ces premières études ont démontré un relargage d'opioïdes endogènes lors d'analgésie placebo associée à une modulation de la douleur, celle-ci reliée à des zones telles le cortex préfrontal dorsolatéral, au cortex singulaire rostral antérieur et à la substance grise périaqueducale (100).

Une autre chose importante, plusieurs études utilisant la résonance magnétique fonctionnelle et une autre utilisant le PET-scan ont démontré que les signaux placebo-induits diminuaient dans certaines régions du cerveau sensibles à la douleur comme le thalamus, l'insula et le cortex singulaire dorsal antérieur (la partie dorsale et rostrale du cortex semble donc liée à l'effet placebo) (101,102,103), ceci étant très probablement liés à la réduction de la douleur expérimenté sous placebo .

Au regard de ces observations, une hypothèse a d'abord été émise que l'analgésie placebo emprunterait le système descendant du control de la douleur, ou son activation mènerait à l'inhibition de processus nociceptifs au niveau de la moelle épinière et donc à une réponse neurale diminuée dans les régions contrôlant la douleur et simultanément une expérience douloureuse diminuée.

Ce réseau de control de la douleur inclut vraisemblablement les structures corticales comme le cortex préfrontal dorsolatéral , le cortex singulaire antérieur rostral et dorsal mais aussi, bien que les études ne soient pas toutes aussi catégoriques l'amygdale l'hypothalamus la substance grise péri aqueducale et la mœlle rostrale ventromédiane, un réseau extrêmement complexe en somme.

Tester l'hypothèse du mécanisme de control de la douleur par les voies descendantes nécessite une approche expérimentale sensible aux réponses neurales des zones codant et modulant la douleur et sensible à la neurotransmission endogène des opioïdes.

Modèle expérimental :

Ni le PET-scan ou l'IRM fonctionnelle ne satisfaisaient à ces deux conditions, car un traceur utilisé dans le PET n'est pas sensible à une augmentation ou diminution des réponses neurales. Et l'IRMf simple ne permet pas de conclure sur un éventuel événement neurochimique.

L'équipe de Falk Eippert, située à Hambourg, a donc employé l'IRMf pharmacologique dans deux groupes de sujets (48 sujets au total) l'un recevant l'antagoniste opioïde « naloxone » l'autre une solution saline. Ceci permet de comparer à la fois les réponses dites comportementales et celles dépendantes du niveau d'oxygène dans le sang (BOLD response, de l'anglais blood-oxygen-level dependent) sous un état « récepteur opioïde libre » et un état « récepteurs opioïdes bloqué »

Le modèle expérimental :

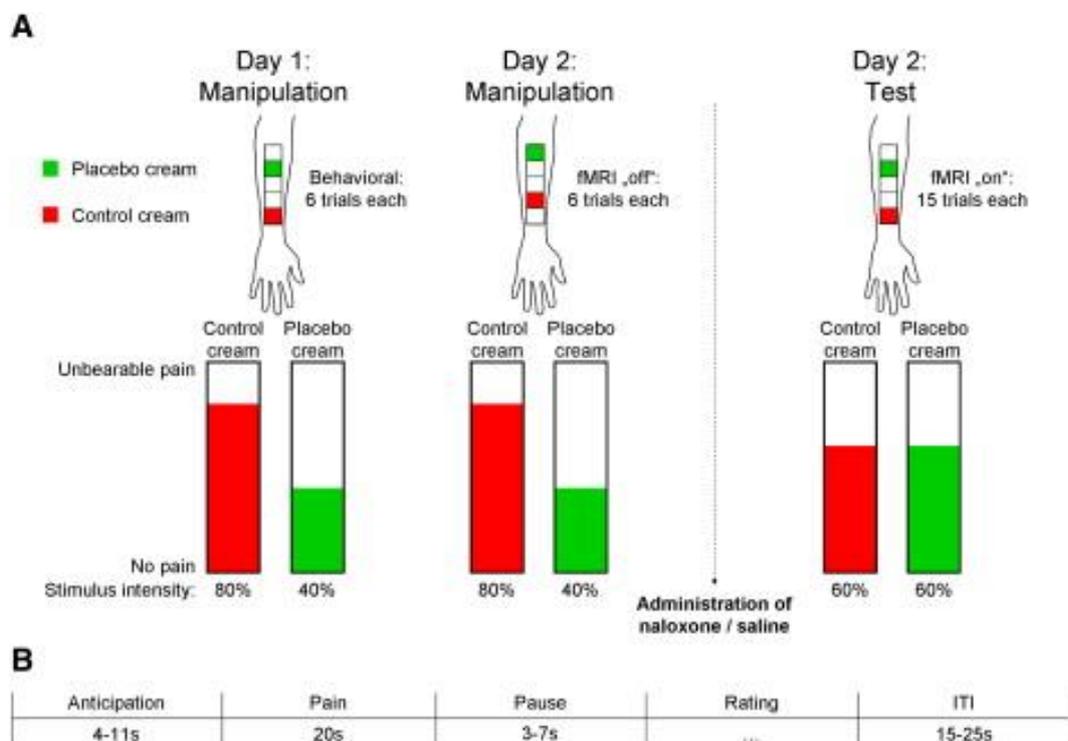


Figure 27: modèle expérimental simplifié (93)

- Elle a duré deux jours consécutifs : le premier jour concernait la manipulation uniquement, le second jour la manipulation et les tests.
- Il y a au départ deux groupes différents mais qui reçoivent le même traitement, jusqu'à la phase de test exclue

Le premier jour on applique sur l'avant-bras gauche de chaque patient une crème dite contrôle, neutre et qui servira de « contrôle », et une crème placebo.

On soumet ces sujets à une stimulation douloureuse (électrique) équivalente à 80 sur l'EVA pour la crème contrôle puis à une stimulation de 40 pour la crème placebo, pour faire croire au sujet qu'il a reçu une puissante crème analgésique, c'est le conditionnement, qui provoquera une « attente » du sujet à ce que sa douleur soit soulagée lors d'une future application de cette même crème placebo

Le deuxième jour on amène les patients à la salle d'IRM et on refait exactement le même procédé pour renforcer le conditionnement.

Avant de passer l'IRM un groupe de sujets reçoit la solution saline, l'autre la solution de naloxone.

Pour chaque patient, 15 essais sont effectués avec la crème control et 15 avec la crème placebo, mais cette fois ci en exerçant un stimulus douloureux parfaitement identique pour les deux crèmes équivalent à 60 sur l'échelle visuelle analogique ;

Chaque essai consiste en :

Une phase d'anticipation de la douleur avec une croix rouge sur l'écran de 4 à 11sec, une phase de stimulus de 20s, une pause de 37 sec, l'évaluation de la douleur, puis un « intertrial interval » ou le patient voyait une croix sur l'écran qui passait au rouge au début de la phase d'anticipation permettant au sujet de savoir que le prochain stimulus douloureux arrivait bientôt. Après chaque stimulation le sujet devait évaluer la douleur et ceci 15 fois pour chacune des deux crèmes (control et placebo)

Les résultats :

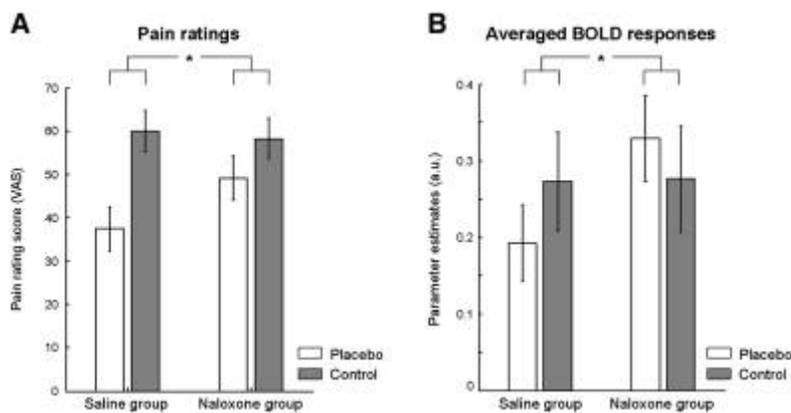


Figure 28: résultats sur l'évaluation de la douleur ainsi que la réponse BOLD moyenne (93)

Etude des effets à travers les réponses comportementales et « BOLD » :

Réponses comportementales :

L'équipe a d'abord essayé de voir si leur essai entraînait une analgésie placebo comportementale mesurable et si cet effet était réduit dans le groupe ayant reçu la naloxone.

Les évaluations de la douleur montrent que le conditionnement a produit un résultat significatif, de même, il y a clairement une différence d'effet entre les deux groupes (saline et naloxone).

Pour être plus précis, bien que l'effet placebo soit évident sur la totalité de l'échantillon (23% de réduction de la douleur pour le placebo comparé au contrôle) il fut significativement plus important dans le groupe de patient ayant reçu la solution saline comparé au groupe « naloxone » (10% de réduction)

On voit clairement sur le graphique A que la naloxone n'a eu d'effet que sur l'application du placebo et pas sur le contrôle car la douleur n'a pas ou peu changé entre le groupe salin et naloxone.

Réponses Bold :

Region	x	y	z	t Value	p Value
Table 1					
BOLD Responses (Control > Placebo) in Pain-Responsive Regions					
Early Pain: Control > Placebo					
Saline Group					
Basal ganglia	18	8	8	3.47	p < 0.001
Insula	-34	0	-6	3.18	p < 0.001
Early Pain: Control > Placebo					
Saline Group > Naloxone Group					
Basal ganglia	12	14	14	3.41	p < 0.001
Basal ganglia	18	8	6	2.86	p < 0.003
Insula	28	24	-2	2.69	p < 0.004
Late Pain: Control > Placebo					
Saline Group					
dACC	0	28	22	3.43	p < 0.001 [†]
Amygdala	28	-6	-14	3.33	p < 0.001
Insula	48	-4	16	2.96	p < 0.002
Basal ganglia	26	8	14	2.87	p < 0.003
Insula	-46	-18	0	2.83	p < 0.003
Basal ganglia	-28	10	-2	2.82	p < 0.003 [‡]
SI	22	-30	56	2.82	p < 0.003
Insula	-44	-2	4	2.80	p < 0.003
Insula	-36	2	-6	2.78	p < 0.003
Amygdala	-24	-2	-18	2.73	p < 0.004 [†]
SI	-28	-28	62	2.71	p < 0.004
Pons	2	-32	-34	2.68	p < 0.004 [†]
SI	-28	-28	50	2.65	p < 0.005
Late Pain: Control > Placebo					
Saline Group > Naloxone Group					
Thalamus	6	-16	6	3.81	p < 0.001
Insula	32	14	-6	3.45	p < 0.001
Amygdala	30	-6	-14	3.41	p < 0.001
Insula	46	18	12	3.25	p < 0.001
dACC	-4	26	20	3.14	p < 0.001*
Basal ganglia	8	14	-10	3.01	p < 0.002
dACC	4	24	22	2.99	p < 0.002
Thalamus	-12	-12	4	2.86	p < 0.003
SI	-28	-28	50	2.81	p < 0.003
dACC	8	34	18	2.79	p < 0.003
Basal ganglia	-10	10	-10	2.67	p < 0.005
SII	36	-18	26	2.64	p < 0.005
Thalamus	6	-6	2	2.64	p < 0.005*

Figure 29: résultat des réponses BOLD dans les différentes régions étudiées (93)

- Etude de la réponse BOLD dans les régions sensibles à la douleur

L'équipe a ensuite testé les réponses BOLD dans les régions reliées à la douleur pour savoir s'il y avait un lien entre les réponses comportementales et l'activité de certaines zones cérébrales.

Basés sur des essais antérieurs, la réponse BOLD induite par l'effet placebo était observée plutôt en fin de phase douloureuse, donc en phase tardive du stimulus douloureux.

Les résultats montraient bien une réduction de la réponse BOLD en phase tardive de la douleur ainsi qu'une corrélation entre l'utilisation de la naloxone et la réponse BOLD dans cette même phase tardive.

Il a fallu ensuite déterminer dans quelles zones du cerveau il était possible d'observer une diminution de la réponse BOLD traduisant un effet placebo analgésique.

==> Groupe « saline » :

Durant la phase précoce du stimulus douloureux, des effets étaient observés dans l'insula et les ganglions de la base alors que durant la phase tardive, plusieurs zones étaient activées notamment le cortex cingulaire antérieur dorsal, l'amygdale, l'insula, les ganglions de la base ou le cortex somatosensoriel.

==> Groupe « naloxone » :

Une réduction des effets placebo fut notée au niveau du thalamus, l'insula, l'amygdale le cortex singulaire antérieur dorsal, les ganglions de la base et le cortex somatosensoriel.

- Etude de la réponse au niveau des voies descendantes du contrôle de la douleur

BOLD Responses (Placebo > Control) in Pain-Modulatory Cortical Regions

Region	x	y	z	t Value	p Value
Early Pain: Placebo > Control					
Saline Group					
DLPFC	22	12	38	3.78	p < 0.001*
Subgenual rACC	16	36	-12	3.70	p < 0.001*
Pregenuar rACC	-12	38	0	3.44	p < 0.001*
DLPFC	34	12	48	3.03	p < 0.002
DLPFC	24	12	52	2.71	p < 0.004
Subgenual rACC	-16	34	-14	2.69	p < 0.004
Early Pain: Placebo > Control					
Saline Group > Naloxone Group					
DLPFC	22	16	38	3.50	p < 0.001*
Pregenuar rACC	-12	38	0	3.26	p < 0.001*
DLPFC	-30	24	28	2.95	p < 0.002
Late Pain: Placebo > Control					
Saline Group					
—	—	—	—	—	—
Late Pain: Placebo > Control					
Saline Group > Naloxone Group					
—	—	—	—	—	—

Figure 30: réponse BOLD des voies descendantes de la douleur (93)

La réponse des régions télencéphaliques qui contrôlent la douleur a aussi été étudiée (figure 31). En effet, pour avancer encore un peu plus leurs recherches, Falk Eippert et son équipe ont cherché à déterminer si les régions impliquées dans le contrôle descendant de la douleur (c'est à dire le cortex préfrontal dorso-latéral, le cortex singulaire rostral antérieur, l'amygdale, l'hypothalamus, la substance grise périaqueducule et la moelle rostrale ventro-médiane) répondraient de manière plus intense dans les conditions placebo comparativement aux conditions dites « control », et si cette différence serait diminuée par la naloxone. Ils ont obtenus des résultats différents en analysant la phase précoce et tardive du stimulus douloureux :

Phase précoce :

- activation du cortex préfrontal dorso-lateral et modulation par la naloxone
- activation de certaines zones du cortex antérieur dorsal cognitif et modulation par la naloxone
- activation de l'hypothalamus, substance grise périaqueducule et moelle rostro-ventrale (ou bulbe rostro-ventral, modulé aussi par la naloxone)

Phase tardive :

- activation de l'hypothalamus, substance grise périaqueducule et moelle rostro-ventrale, modulée aussi par la naloxone

Il y a donc une activation des zones contrôlant la douleur, de plus les niveaux d'activations sont corrélées avec l'intensité de la douleur ressentie, de manière significative au niveau de l'hypothalamus et la substance grise périaqueducule et aussi probablement dans une zone qui s'apparenterait à celle du noyau du raphé.

Ces trois régions réagissaient aussi de manière significativement supérieure dans le groupe « saline » comparativement au groupe « naloxone »

Des études précédentes (100,101) ont démontré qu'il existait une connexion renforcée entre le cortex singulaire rostral antérieur et la substance grise périaqueducule mais le but ici était de déterminer si cette connexion dépendait des récepteurs aux opioïdes et pouvait donc être modulée par la naloxone.

L'étude a montré une connexion renforcée lors de l'analgésie placebo dans le groupe « saline » alors que cette corrélation était abolie ou presque sous naloxone (figure 32).

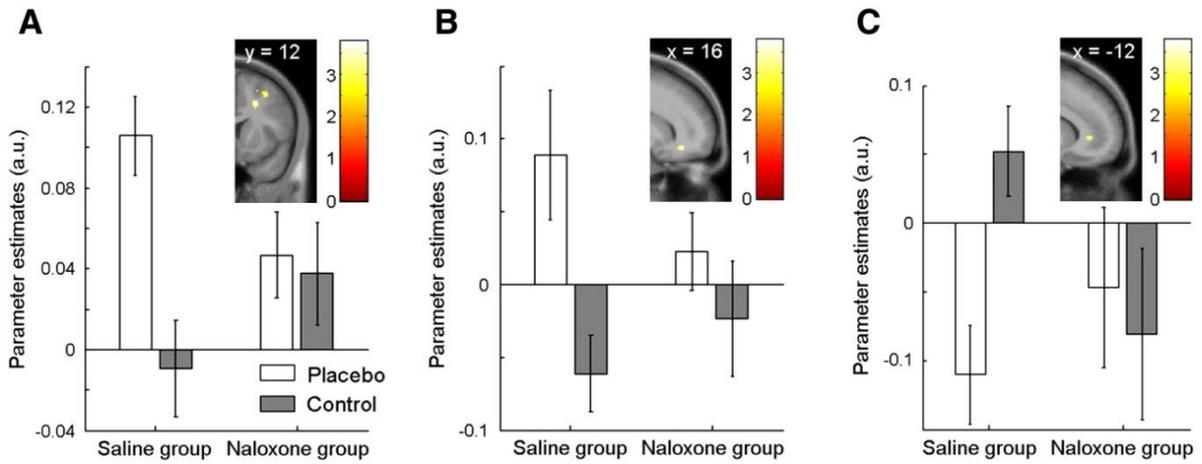


Figure 31: résultats montrant l'activation du cortex préfrontal dorso-latéral (A) et d'une partie du cortex cingulaire antérieur (B). On note également la forte désactivation d'une autre partie du cortex singulaire (c) (93)

Il fut aussi découvert que la connexion entre le cortex cingulaire antérieur et la substance grise périaqueducale se renforçait avec l'analgésie placebo-induite et diminuait sous l'effet de la naloxone (figure 33).

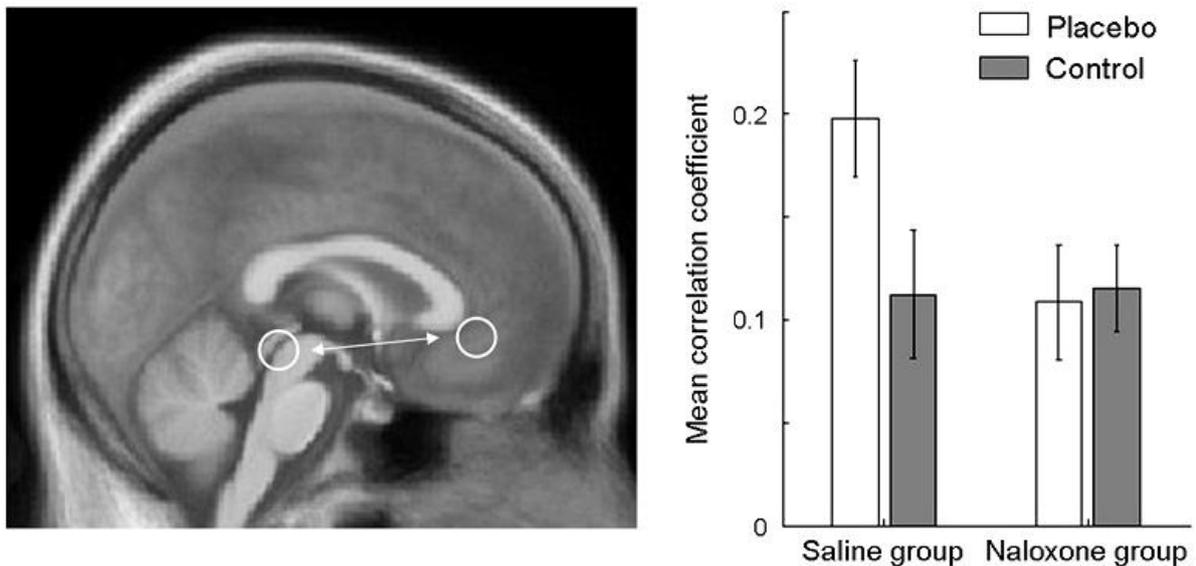


Figure 32: lien d'activation entre la substance grise périaqueducale et le cortex cingulaire antérieur (93)

IV Conclusions :

Dans la mesure où l'analgésie placebo fait très certainement intervenir une multitude de mécanismes neurobiologiques, il est tout à fait réaliste de concevoir un modèle dans lequel des interactions cortico-corticales soient à la base des effets placebo neuronaux et comportementaux observés. En outre, grâce à ces travaux, de nombreuses activations de zones diverses du cerveau ont pu être détectées : l'hypothalamus, la substance grise périaqueducale ou le bulbe rostro-ventral sont autant d'éléments qui, regroupés, constituent un réseau bien établi en rapport avec le système descendant du contrôle de la douleur, jusqu'au niveau de la moelle épinière.

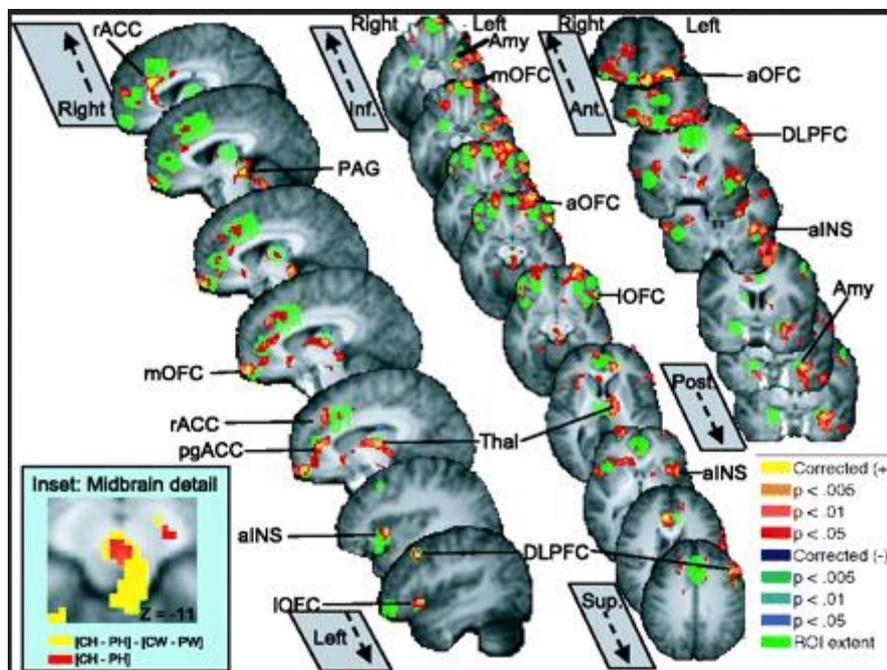


Figure 33: imagerie d'IRM montrant les nombreuses régions d'intérêt activées au cours d'un effet placebo analgésique (104)

III. Perspectives et avenir

Toutes ces observations dont je vous ai fait part au long de cette thèse tendent à marquer la fin d'une époque pendant laquelle l'effet placebo était considéré comme résultant de concepts divers comme le pouvoir de la suggestion, l'impact du conditionnement et la réduction de l'anxiété par les attentes. Il est nécessaire aujourd'hui d'aborder l'effet placebo comme un mécanisme physiologique à part entière. L'effet placebo se mesure, il est concret et tend à avoir un impact considérable tant et si bien que pratiqué de manière adéquate, il pourrait se substituer à certains traitements médicamenteux dont la balance bénéfice/risque pourrait être discutée. Cependant, cet effet peut avoir mauvaise réputation, notamment lors d'essais cliniques où l'on cherche à maximiser la réponse du médicament par rapport à celle du placebo. Selon l'angle sous lequel on se place, il faudra réfléchir au fait de vouloir ou non créer un effet psychobiologique, par le biais d'une relation modulée entre patient et docteur. Tout ceci nécessite une certaine prise de conscience du personnel de santé, ainsi qu'une méthode de travail à réévaluer. Est-ce que cette prise de conscience sur la réalité de l'effet placebo peut être perçue comme un réel outil scientifique ou est-ce que tout ceci ne risquerait-il pas d'entraîner un certain mésusage de la thérapie placebo ?

A. La relation patient/docteur

Les découvertes récentes sur l'effet placebo et ses diverses caractéristiques nous ont permis de mieux comprendre la manière dont s'exprimaient les diverses interactions au cours de la mise en place d'une thérapie par l'effet placebo. De plus, l'avancée des recherches en neurosciences nous positionne favorablement dans la compréhension des mécanismes relationnels patient/professionnel de santé. En effet, nous commençons à connaître les processus biologiques s'exerçant dans le cerveau, au cours des diverses interactions sociales auxquelles est confronté le patient. La connaissance de plus en plus détaillée des mécanismes telle que

l'empathie, les attentes, les croyances ou même la compassion, permet de nous diriger vers une méthode d'interaction sociale qui serait unique et spécifique entre le patient et le soignant.

Pour Fabrizio Benedetti, dans son article publié dans *Physiological Review* de Juillet 2012 (105), il serait intéressant de considérer cette interaction comme une caractéristique biologique et sociale de l'espèce humaine. Selon lui, toujours, le processus relationnel entre le docteur (que l'on peut également remplacer par le pharmacien dans les cas de comptoir ou de missions d'éducation thérapeutique) pourrait se diviser en quatre étapes distinctes:

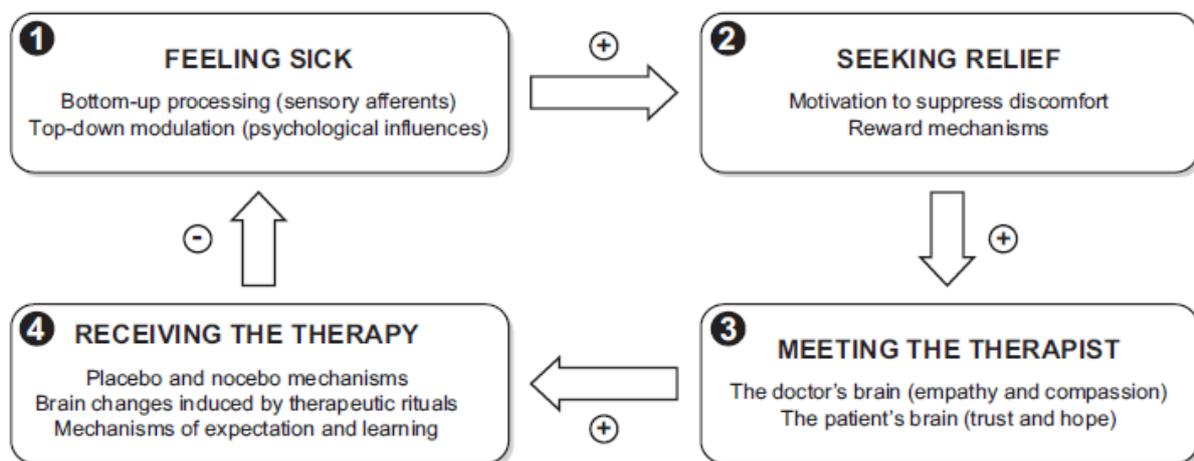


Figure 34: La relation patient/docteur en quatre étapes (105)

- *Se sentir malade*

C'est une étape dont la physiologie et la psychologie en sont les pierres angulaires. La personne peut se sentir mal d'un point de vue physique. Les différents organes vont envoyer un signal au cerveau, lui indiquant que quelque chose ne va pas. Le second point de vue est purement psychologique et à l'appréciation de l'individu, ou selon sa personnalité (une mauvaise nouvelle entraînant un certain mal être et ayant des effets psychosomatiques)

- ***Chercher le soulagement***

C'est la seconde étape selon Fabrizio Benedetti. Elle passe par un comportement physique et psychologique visant à minimiser l'impact de la maladie. Ces deux premières étapes sont clés dans la mesure où elles vont déclencher la volonté de l'individu de rechercher un thérapeute pouvant soulager ses maux.

- ***La rencontre patient/thérapeute***

C'est une étape importante au sein de laquelle va pouvoir se tisser une relation unique entre le patient et le thérapeute. Elle est présente quotidiennement au comptoir à l'officine en ce qui me concerne.

Le patient, malade, considère le professionnel de santé comme un outil à part entière. Les croyances, la confiance, l'espoir suscité en cet « outil » ainsi que la compassion et l'empathie qu'il s'y dégage, sont capables de créer une réaction physiologique unique chez le patient, permettant de générer un effet placebo thérapeutique parfois proche du médicament en termes d'efficacité.

- ***Recevoir le traitement thérapeutique***

La quatrième étape, celle du traitement thérapeutique, est primordiale puisqu'elle permet aussi de potentialiser les effets du traitement par des processus d'attentes et d'apprentissages.

Afin de bien cerner le concept relationnel entre le patient et son professionnel de santé, il est nécessaire de se pencher sur le contexte psychosocial entourant le patient.

PLACEBO AND THE DOCTOR-PATIENT RELATIONSHIP

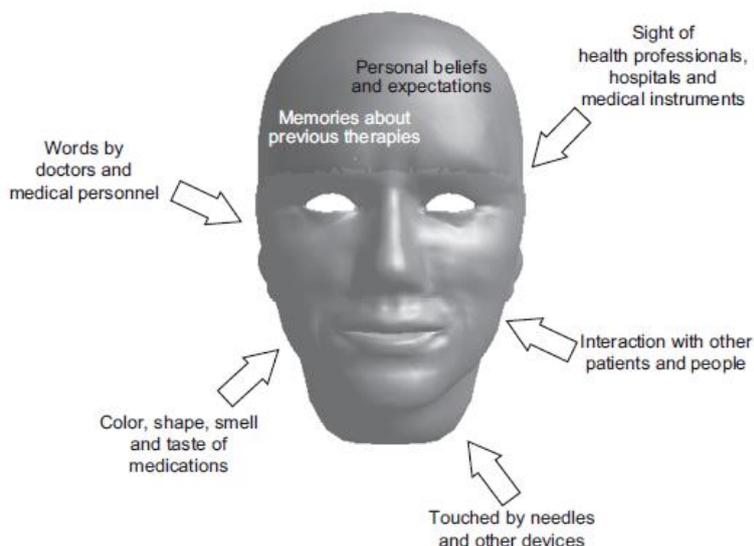


Figure 35: Context psychosocial autour du patient et de la thérapie (105)

On déduit de la figure 36 que seul un lien étroit patient/docteur peut aboutir à un effet placebo optimisé. Un grand médecin chirurgien, malheureusement décédé aujourd'hui, était très apprécié de ses patients et aidait nombre d'entre eux à surmonter certaines épreuves douloureuses, « *Il prenait du temps pour leur expliquer son travail, leur faisait parfois des dessins, les rassurait* » disait sa femme, « *Il était un super chirurgien très humain et très simple. Il m'a beaucoup aidée à surmonter la maladie* » commentait une patiente.

C'est en établissant une relation confiante et chaleureuse avec le patient, en conseillant, prescrivant et administrant un traitement avec conviction et persuasion tout en tenant compte des croyances des uns, des attentes des autres que le professionnel de santé pourra espérer produire un effet placebo particulièrement important. Cet effet s'ajoutera à l'effet pharmacologique du

traitement. Une bonne manière de prescrire ou de délivrer des médicaments ajoute énormément à la réponse thérapeutique d'un traitement.

B. Vers de nouveaux axes de travail

I. Maximiser la réponse placebo, intérêt de l'apprentissage

Les travaux de Fabrizio Benedetti, entre autres, ont donc permis d'obtenir une réponse quant à la manière d'optimiser l'effet placebo. Il explique dans un article (106) qu'en utilisant des méthodes dites « d'apprentissage » ou « de conditionnement », on peut diminuer la variabilité de l'effet placebo, augmenter son effet et sa durée d'action.

Pour se faire, un pré-conditionnement pharmacologique est nécessaire, au sein duquel une substance active est administrée au patient durant plusieurs jours pour que le corps réagisse. Cette substance active est ensuite remplacée par un produit inerte chimiquement à l'insu du patient. Il se trouve que la majorité des personnes montre une excellente réponse placebo, dans le même sens que celui de la molécule active précédemment administrée. Cela confirme le rôle clé du conditionnement par l'apprentissage.

Un exemple concret de maximisation de l'effet placebo par l'apprentissage est celui de la réponse immunitaire et hormonale.

Une part importante de la réponse placebo peut être obtenue par une simple suggestion verbale approfondie ou bien un conditionnement de type Pavlovien (voir paragraphe sur le conditionnement de Pavlov). Pour ce qui est de la réponse immunitaire ou hormonale, la nature de la suggestion ou des attentes du patient (qu'elles soient positives ou négatives) n'a que peu ou pas d'effet sur la réponse finale. En fait un processus placebo inconscient entre en compte (107). En d'autres termes, nous ne sommes pas obligés de croire en l'efficacité d'un traitement et de faire confiance en notre médecin pour obtenir une réponse positive à un

traitement placebo. F. Benedetti nous explique que les premières études réalisées sur des animaux montraient d'étonnants résultats (108). Le but était de tester l'association du cyclophosphamide (un agent immunosuppresseur) à une boisson sucrée que l'on donnait à des rats. On effectuait au préalable une immunisation en leur injectant du sang de mouton. Plusieurs jours plus tard, on effectuait la même expérience avec la boisson sucrée exclusivement.

On pouvait observer une baisse de la production antigénique ce qui indique que la boisson sucrée peut « mimer » l'action immunosuppressive du cyclophosphamide. D'autres chercheurs sont même allés plus loin en utilisant cet agent anticancéreux de manière fractionnée afin d'étudier la réaction du « greffon contre l'hôte » (GVHD) (109). Des rats se voyaient injecter trois doses faibles de cyclophosphamide successivement, ce qui produisait une bonne suppression de la réaction GVHD. Une seule dose faible n'était pas suffisante pour un effet significatif. Mais lorsque les chercheurs la complétaient par de la saccharine (dans une boisson sucrée) et qu'on l'administrait à des rats précédemment conditionnés, l'effet d'une seule dose de cyclophosphamide était comparable à celui obtenu avec trois doses successives...

Au sein d'une autre étude menée par Goebel et al (110) où il n'était plus question de rats mais d'expérimentation chez l'homme, des effets similaires ont été rapportés. Après un nombre répété d'opérations de conditionnement à l'aide de boisson sucrée et de cyclosporine A (un autre agent immunosuppresseur), on pouvait remarquer que la boisson sucrée seule induisait une réaction immunosuppressive au regard de la baisse du taux d'interleukines 2 et d'interférons gamma et aussi une baisse de la prolifération lymphocytaire. On est dans un cas de processus associatif strict, là où la suggestion verbale n'aurait que peu ou pas d'effet sur les résultats finaux.

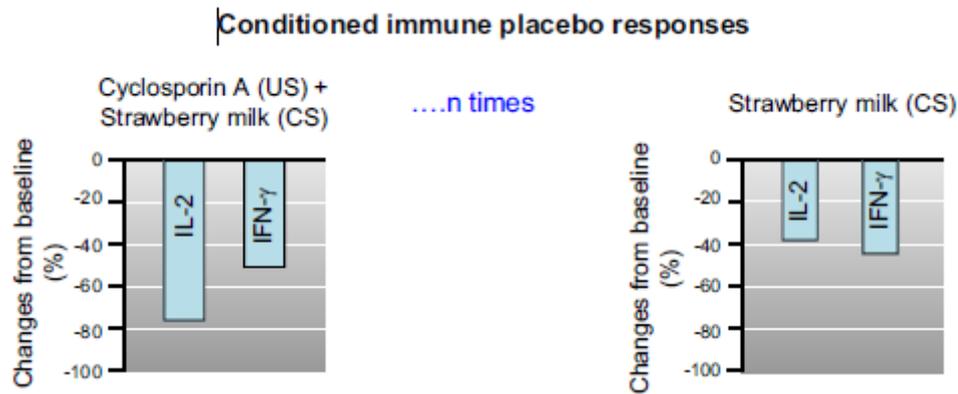


Figure 36 Réponse immunitaire placebo conditionnée (105)

Il est également possible d'optimiser l'effet placebo au niveau hormonal. D'après plusieurs études chez l'homme (111) (112), l'hypoglycémie peut être conditionnée. Les résultats étant contrastés d'une étude à l'autre (113) (114), il semblerait que cette hétérogénéité soit liée à un nombre fluctuant de phases de conditionnement. En effet, les meilleurs résultats sont obtenus après un minimum de 4 phases de conditionnement.

F. Benedetti a mené une étude assez proche, en analysant les taux de cortisol et d'hormone de croissance après administration de Sumatriptan (115). Il s'est lui-même rendu compte qu'une simple suggestion verbale ne suffisait pas à obtenir une réponse placebo significative. Il a fallu conditionner le sujet en lui administrant sur quelques jours le principe actif puis en le remplaçant ensuite par un placebo. Cette fois, il y a bien eu une augmentation du taux d'hormone et une baisse du taux de cortisol (induite généralement par administration de sumatriptan). Il est important de souligner le fait que cet effet placebo n'est pas affecté par une suggestion verbale. Que le sujet attende une baisse ou une augmentation de la sécrétion d'hormone, le résultat était le même. Cela suggère un effet placebo de type inconscient. Ce phénomène fut également observé au cours de la douleur (116).

Conditioned hormonal placebo responses

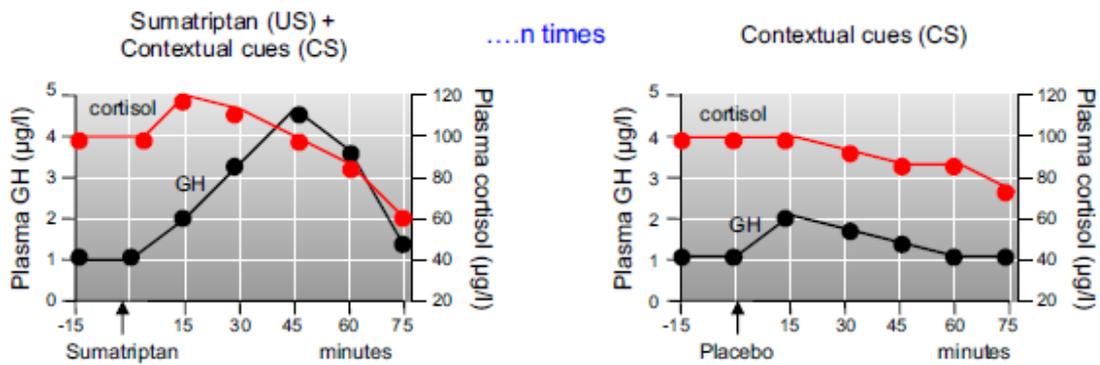


Figure 37: Augmentation du taux d'hormone de croissance et diminution du taux de cortisol au cours d'un effet placebo conditionné plusieurs fois (105)

Que ce soit à l'hôpital, dans les centres de soin spécialisés, chez le médecin ou même à l'officine, il est fort probable qu'une maximisation de l'effet placebo ne serait que bénéfique pour le patient. Comme je l'ai déjà développé ci-dessus, il est possible d'envisager un préconditionnement pharmacologique, pour lequel un principe actif serait administré pendant plusieurs jours ou semaines puis remplacé par un placebo de manière progressive ou radicale.

Il m'était venu à l'idée d'exploiter ce mécanisme après avoir reçu une formation sur l'insomnie (nous allons nous éloigner de la douleur sur quelques lignes).

Il est admis qu'après seulement quelques semaines de traitement sous Zopiclone ou Zolpidem, deux principe-actifs ayant une indication dans l'insomnie occasionnelle et transitoire, une tolérance s'installe si bien que l'effet hypnotique recherché disparaît, au profit d'un effet psychophysiologique (j'ai pris mon comprimé DONC je vais pouvoir m'endormir...). Il serait dès lors intéressant de tenter de sevrer ces personnes tant attachées à ces petits comprimés hypnotiques, en les soumettant à une expérience particulière. Pourquoi ne pas remplacer de manière progressive les comprimés actifs par des comprimés placebo de taille, forme et goût rigoureusement identiques? Ces sujets noteraient la qualité de leur sommeil quotidiennement et feraient un bilan une dizaine de semaines après. L'intérêt étant de prouver que le comprimé en lui-même et non le principe actif, est responsable de l'efficacité du traitement.

J'ai le souvenir, au comptoir de l'officine dans laquelle je travaillais, d'un patient sous Alimémazine (utilisé entre autres dans l'insomnie occasionnelle) qui s'est sevré grâce à la prise d'homéopathie. Cette personne se déclarait heureuse de s'être débarrassé de ses gouttes hypnotiques au profit de quelques granulés sucrés qui étaient selon lui, tout aussi efficaces...

J'évoquerai un dernier point important dans l'optimisation de l'effet placebo : le langage, la manière dont le thérapeute s'entretient avec son patient. La communication verbale est un facteur crucial dans la modulation de l'état psychique d'un patient. Entre « Je pense que ce médicament peut fonctionner » et « Bien sûr, rassurez-vous, ce médicament fonctionne très bien », il y a de subtiles différences qui aboutissent à une efficacité thérapeutique différente (117) .

II. Minimiser l'effet placebo : quel apport en pratique clinique ?

On peut se poser la question de l'utilité d'une telle procédure. Elle est en réalité utile lors d'essais cliniques où il y a comparaison avec un placebo. Il est clair qu'un principe actif dont l'activité intrinsèque se démarque fortement de l'activité placebo sera bien mieux considéré qu'une substance à peine plus active qu'un placebo. De même, un sujet avec une réponse placebo faible pourra être comparé de manière plus significative face au sujet prenant la substance active. Lors des essais clinique, comme je l'ai déjà évoqué plus tôt, on cherche à minimiser l'importance de l'effet placebo afin d'amplifier l'effet de la drogue. Une question se pose naturellement : comment réduire la durée et l'intensité des effets placebo ?

a) La procédure du conditionnement négatif

Prenons l'exemple d'un traitement contre la douleur. On admettra que la rémission spontanée et la régression à la moyenne sont négligeables et ne biaisent pas la comparaison. Le groupe A ayant pris la substance active a eu un taux d'abolition de la douleur de 70%. Le groupe B, n'ayant eu que le placebo, a eu un taux d'abolition de la douleur de 50%. Sur 100 personnes traitées, le *verum* est 40% plus efficace. C'est le résultat qu'on obtiendrait en conclusion.

En revanche, s'il avait été pratiqué, en amont, une procédure de réduction de l'effet placebo dans les deux groupes, par le biais d'un processus d'apprentissage négatif mais également de suggestion puisque la douleur est un domaine sensible à l'effet placebo par la suggestion, les conclusions auraient été tout autres. Admettons que grâce à divers procédés on arrive à réduire l'effet placebo à seulement 5% dans les deux groupes. On se retrouverait avec une abolition de la douleur dans le groupe A de l'ordre de 25% et de 5% dans le groupe B. C'est purement cette comparaison qui va être déterminante dans la conclusion finale et non le résultat intrinsèque du groupe A. Un quart d'abolition peut sembler faible, mais en comparaison avec les un vingtième du Groupe B, cela représente 500% d'efficacité en plus...CQDF.

sans minimisation placebo

	guéri	non guéri	rapport guérison médicament/placebo
médicament (groupe A)	70	30	1,4 soit 40%
placebo (groupe B)	50	50	

avec minimisation placebo

	guéri	non guéri	rapport guérison médicament/placebo
médicament (groupe A)	25	75	5 soit 500%
placebo (groupe B)	5	95	

Figure 38: tableau récapitulatif exprimant les différences entre une comparaison avec et sans optimisation placebo (création personnelle)

b) La suppression du rituel thérapeutique

Une excellente méthode consistant en l'administration d'un traitement à des sujets sans qu'ils ne soient au courant a déjà été pratiquée. C'est un concept qui fait surface depuis peu suite à la compréhension des phénomènes placebo. Il nous est possible d'éliminer en totalité ou presque la composante psychobiologique de

l'effet placebo simplement en administrant le principe actif à l'insu du patient, supprimant ainsi tout effet d'attente.

Cela laisse entrevoir de nouveaux modèles d'étude ou un groupe se verrait administrer le traitement « en toute conscience » alors que l'autre ne s'y attendrait pas, permettant ainsi une comparaison et une analyse plus fiable de l'efficacité réelle d'un traitement.

Dans un article publié par Fabrizio Benedetti et Luana Colloca en 2005 (118) Il fut question d'étudier deux principes actifs sur leur réelle efficacité analgésique :

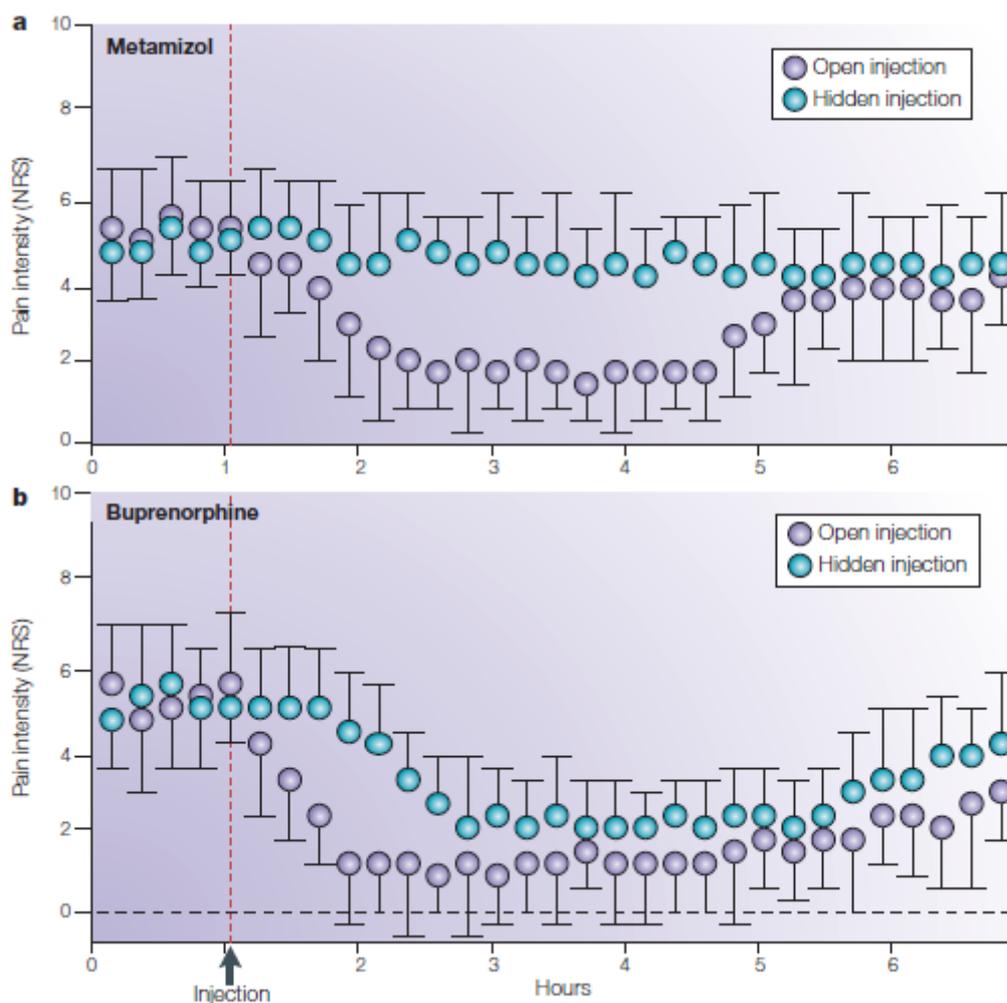


Figure 39: résultat de deux essais cliniques sur le modèle visible/caché (118)

Le graphique « a » nous montre les résultats obtenus au sein d'un groupe de dix patients testant l'efficacité du métamizol sur la douleur après une certaine opération. Un groupe allait recevoir le *verum* tout en étant prévenu du moment de l'injection et du soulagement attendu ; l'autre groupe savait qu'ils allaient recevoir l'injection, mais ignoraient quand. On constate clairement qu'une injection cachée de métamizol n'a aucun effet sur la diminution de la douleur postopératoire, ce qui prouve que l'effet analgésique obtenu dans l'autre groupe n'est qu'un effet placebo.

Si nous nous penchons sur le groupe « b » (où une dose de buprénorphine est administrée dans le but d'étudier le soulagement de la douleur après une thoracoscopie), on remarque de suite des résultats différents du graphique précédant. La différence entre l'injection cachée et visible est présente mais faible. Il y a bel et bien une analgésie au sein du groupe dans lequel se fait l'injection cachée ce qui indique que le principe actif possède une activité pharmacologique propre. On peut également remarquer que dans le groupe où l'injection était visible et connue, le soulagement de la douleur est plus rapide. On en déduit que le gros du soulagement juste après l'injection a pour origine la composante placebo et non la composante pharmacologique.

III. L'analgésie placebo, oui, mais d'autres situations existent

L'axe d'étude le plus fréquemment retrouvé et qui concerne l'effet placebo se rattache à la composante douloureuse. C'est l'axe qui pour beaucoup, est le plus adapté aux recherches de ce phénomène. Cependant, depuis quelques années déjà, les recherches autour du sujet se diversifient. En effet F. Benedetti a signé 10 articles sur le noyau sous-thalamique et la maladie de Parkinson entre 2002 et aujourd'hui. Beaucoup sont des revues, d'autres sont des articles expérimentaux qui, sans avoir trait à la douleur comme c'est le cas tout au long de mon récit, méritent d'être développés car ils apportent de nouvelles connaissances en

matière de rayon d'action de l'effet placebo. Les 3 articles présentés ci-dessous sont des articles de données expérimentales.

a) Généralités

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative à apparition tardive, idiopathique avec de rares cas génétiques. Les signes cliniques de la maladie sont d'abord principalement moteurs. Hypokinésie et bradykinésie qui évoluent en akinésie, rigidité et tremblement se manifestent quand plus de 50 % des neurones de la substance noire compacte ont dégénéré, les fonctions striatales notamment motrices étant altérées. Des études menées sur des patients et des modèles expérimentaux de la maladie chez le rongeur et le primate subhumain ont montré que l'activité électrique de neurones des ganglions de la base est changée ; les neurones du noyau sous-thalamique notamment ont des fréquences de potentiels d'action élevées ; de plus, ces neurones produisent fréquemment des bouffées ('bursts') de potentiels d'action (plusieurs potentiels d'action à forte fréquence) alors qu'ils ont des potentiels d'action réguliers dans les conditions physiologiques. Avec le temps, la dégénérescence peut s'étendre à d'autres populations neuronales et des signes supplémentaires apparaître, avec parfois une forme démentielle.

F. Benedetti a travaillé sur la maladie de Parkinson parce qu'il cherchait un modèle d'étude du placebo qui soit en dehors du cadre du traitement de la douleur.

La recherche de F. Benedetti s'est appuyée sur le fait bien établi que les patients parkinsoniens répondent favorablement à un placebo (119). Le Dr D. Guelh (Neurologie, CHU de Bordeaux) dit par exemple : 'en cas d'urgence, les patients réussissent à se lever de leur fauteuil et à se déplacer'. De plus, une étude parue dans Science en 2001 montrait par imagerie cérébrale (PET) utilisant un ligand des récepteurs de la dopamine le ¹¹C-raclopride que, bien que le système dopaminergique nigro-strié soit déficient chez les patients Parkinsoniens, les patients peuvent, malgré tout, activer une libération de dopamine dans leur

striatum à partir du système nigro-strié et palier ainsi au déficit de dopamine qui rend leur commande motrice inefficace.

b) Les données expérimentales

Le premier article de F. Benedetti concernant la maladie de Parkinson est un article portant sur 8 malades parkinsoniens porteurs d'un dispositif de stimulation intra-cérébral standard (implanté dans le noyau sous-thalamique) (120). Suivant les paramètres de stimulation choisis par le thérapeute, les performances motrices peuvent être améliorées ou diminuées. L'équipe avait choisi successivement, 1) de diminuer l'intensité de stimulation, - ce qui devait entraîner une baisse de la performance motrice -, puis 2) de l'augmenter, - ce qui devait entraîner une amélioration. La performance motrice était mesurée par la vitesse du mouvement de la main droite. Cependant, les patients furent répartis en 2 groupes (groupes appelés 'bon' et 'mauvais' dans l'article). Le protocole consistait à expliquer aux patients du groupe 'bon' que les paramètres choisis allaient produire peu de changement puis une nette amélioration, alors que le thérapeute expliquait aux patients du groupe 'mauvais' que les paramètres choisis allaient produire une grande diminution de leurs performances puis une petite amélioration. Les résultats montraient que les 2 groupes avaient des performances différentes sur une échelle de temps de l'ordre de la minute, la vitesse de la main étant plus élevée de 60% pour le groupe 'bon' que pour le groupe 'mauvais' dans la phase où l'intensité de stimulation était baissée (figure 41).

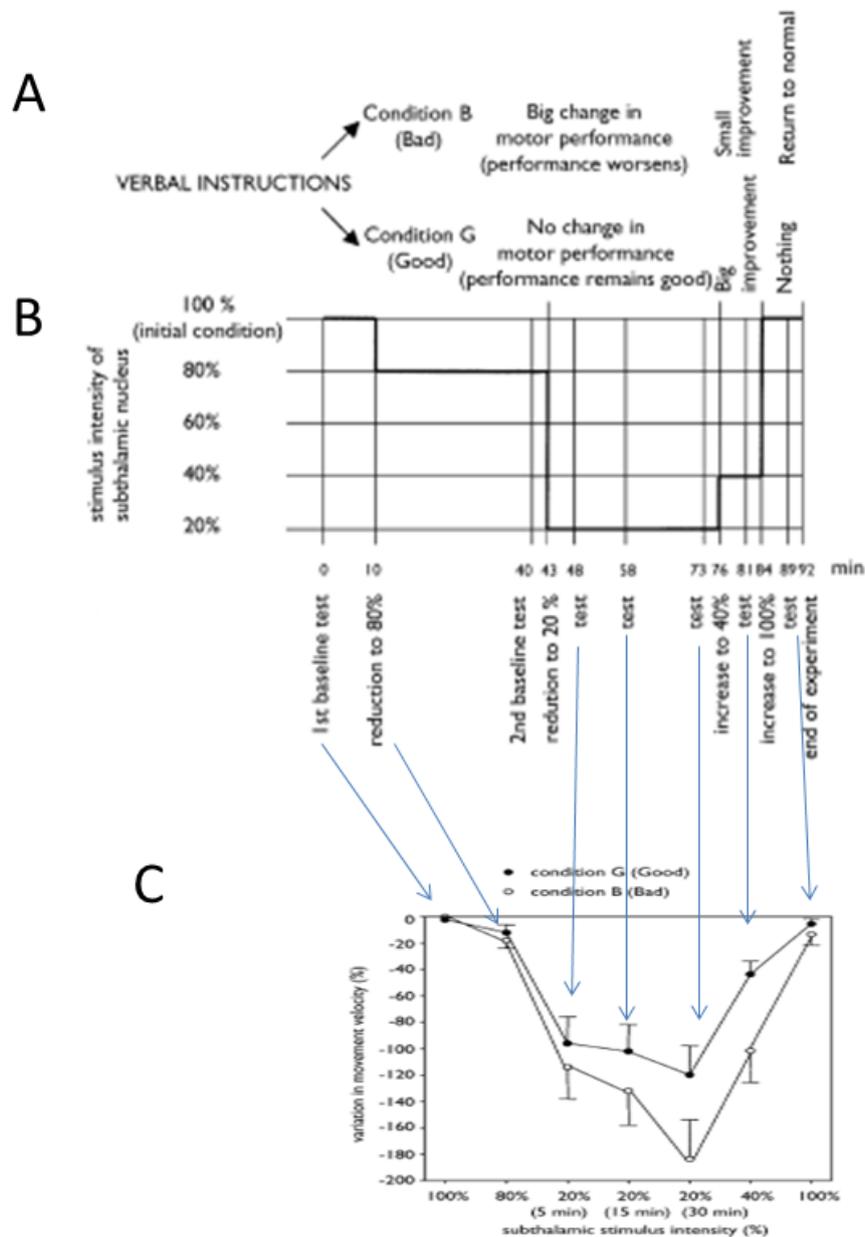


Figure 40 : A, groupes. B, protocole de variation de l'intensité de stimulation cérébrale profonde. C, mesure de la vitesse de la main droite de patients parkinsoniens (120)

L'expérience montrait donc que le savoir du patient sur son traitement en modifiait l'issue. L'interprétation de l'équipe était que l'espoir d'une performance influence la performance. Et la conclusion suggérait que, comme dans le placebo, un thérapeute doit prendre en compte ses instructions et attitude pendant son

interaction avec un patient. Finalement, l'article souhaitait que la recherche se penche, dans le futur, sur les mécanismes biologiques à l'origine de cet effet.

Le second article de F. Benedetti s'attaquait à cette question et fut publié dans la revue *Nature Neuroscience* en 2004 (121). En effet, cette étude est la première étude de l'effet placebo menée au niveau de neurones uniques.

L'article a été le premier à montrer que l'effet placebo affecte une population spécifique de neurones. L'équipe a enregistré l'activité électrique de neurones dans le noyau sous-thalamique à gauche et à droite, au bloc opératoire, lors de l'implantation d'électrodes pour la stimulation cérébrale chez 11 patients. En accord avec la physiopathologie classique de la maladie, les patients montraient la triade symptomatique (rigidité, tremblement, akinésie). La mesure était faite dans des conditions où les potentiels d'action produit par chaque neurone étaient identifiés, et environ 10 neurones par patient et par côté (dans les noyaux sous-thalamiques droit et gauche) furent testés. Les contrôles étaient de 2 types : les enregistrements se faisaient d'abord dans le noyau sous-thalamique droit, puis le placebo était injecté et les enregistrements se faisaient dans le noyau sous-thalamique gauche ; un groupe de 12 patients fut aussi étudié avec le même protocole à l'exception de l'injection de placebo. Les neurones sous-thalamiques de tous les patients avaient une fréquence élevée de battement et de nombreux neurones produisaient des potentiels d'action groupés en 'burst', ce qui est une donnée classique pour des patients parkinsoniens.

Le placebo était une injection de solution saline, accompagnée de la suggestion que l'état allait s'améliorer. Elle était précédée d'injections répétées d'apomorphine un agent antiparkinsonien, pour rendre l'effet placebo plus robuste. La rigidité d'un bras ainsi que la fréquence de décharge des neurones a été mesurée et leur mode de décharge (régulier, burst) a été déterminée, en même temps que leur compétences motrices évaluées à l'aide de l'échelle UPDS (Unified Parkinson's Disease Scale).

L'expérience a montré que tous les patients ne répondent pas au placebo dans ces conditions. Seuls 6 patients montrèrent des changements. Chez ces patients sensibles au placebo, cependant, l'effet du placebo était corrélé à l'évaluation positive du patient ('je me sens mieux', 'je veux me lever') et à une baisse de la rigidité du bras, ainsi qu'à une diminution de la fréquence de décharge des neurones du noyau sous-thalamique et du nombre de neurones 'en burst' chez 5 d'entre eux (figure 42).

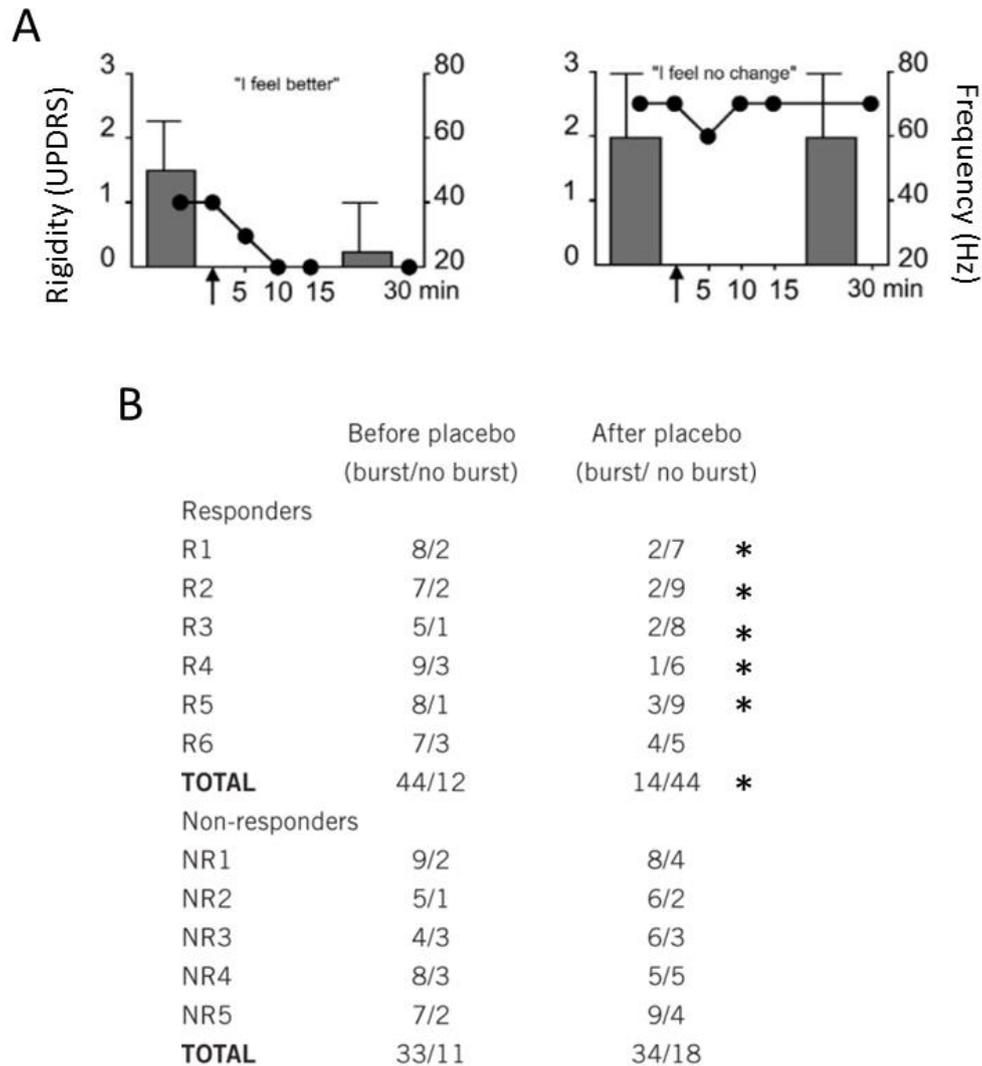


Figure 41 : A, illustration des effets d'un placebo sur la rigidité d'un bras, sur la fréquence des neurones sous-thalamiques et sur sa cotation par l'échelle UPDRS (gauche) ; chez un autre patient, le placebo est sans effet sur ces 3 paramètres (droite). B, proportion de neurones en bouffées ('burst') sur le nombre total de neurones enregistrés dans le groupe de patients soumis au placebo. (121)

Ces résultats sont similaires à ceux de la prise de médicament anti-parkinsonien. L'effet placebo était donc mis en évidence au niveau de neurones uniques dans une population cérébrale spécifique. L'étude confirmait les données physiopathologiques obtenues chez les patients et les modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson : l'état 'parkinsonien' est caractérisé par une fréquence de battement élevée et de des potentiels d'action groupés en 'burst', l'état physiologique ou 'traité' étant caractérisé par des potentiel d'action réguliers et à fréquence faible.

Cette étude fut étendue à un noyau de sortie des ganglions de la base, la substance noire réticulée et au thalamus, qui traite les informations issues des ganglions de la base avant de les envoyer au cortex (122). Le placebo agit dans ces structures de manière comparable à un médicament anti-parkinsonien ou un agoniste dopaminergique. Le placebo peut donc modifier l'activité électrique des principaux noyaux impliqués dans un acte moteur.

c) Conclusion :

Si l'effet placebo dans la douleur est médié par des mécanismes opioïdiques, il est médié par des mécanismes différents au cours de la maladie de Parkinson. De la Fuente-Fernandez et son équipe (20) a montré que de la dopamine est produite dans la substance noire. La disparition de l'effet placebo au cours de la maladie de Parkinson s'explique quand la maladie est totale. Cependant, lorsque des neurones dopaminergiques sont présents en quantité suffisante, un effet placebo est alors possible et permet d'améliorer de manière significative les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Le champ d'action de l'effet placebo est vaste et celui de la maladie de Parkinson mérite d'être étudié plus amplement.

IV. L'éthique dans tout ça?

Afin de clore cette vaste discussion autour de l'effet placebo, j'aimerais développer l'aspect éthique sur lequel on peut légitimement débattre. Il me semble dès lors très important de bien recadrer la problématique du placebo et de l'effet placebo.

Nous savons que le placebo est défini comme une substance inerte administrée pour ses effets psychobiologiques sur le malade. Toute la difficulté réside dans le fait de faire croire au patient que le « faux médicament » qu'il prend possède de réelles propriétés pharmacologiques. Il s'agirait dès lors de faire croire quelque chose que l'on sait être faux. Nous sommes donc confrontés à un mensonge, or, qui dit mensonge dit possibilité de jugement moral. D'après Skrabanek et McCormick (123) les effets favorables de l'effet placebo ne porteraient que sur les symptômes et non la maladie en elle-même. On serait dès lors tenté de répondre : « oui une telle prescription est éthique si l'on veut agir sur un symptôme » et « non elle ne l'est pas si l'on souhaite traiter la maladie ».

Pourtant, si l'on pose la question du mensonge au patient, dans le but et uniquement dans le but de soigner, on risquerait d'être confronté à diverses attitudes. Certains seraient tentés d'être trompés afin de guérir « à moindre frais physiologique » (124) c'est-à-dire en ne ressentant que peu ou pas d'effets indésirables liés aux « vrais » médicaments. D'autres sont en revanche très réticents à l'idée d'être trompé ou abusé. Le facteur culturel pourrait bien être un facteur modulant ces attitudes.

Il faut également bien garder à l'esprit que l'effet placebo n'est pas que celui du médicament prescrit ou injecté, mais il découle également d'une relation interhumaine complexe brillamment décrite par Fabrizio Benedetti dans son article paru en Juillet 2013 (105) et recentrant l'effet placebo au sein de la relation patient/docteur. Il y argumente l'influence majeure ou non de la présence du professionnel de santé dans l'efficacité de la prescription, majorée par l'effet placebo, qui peut mimer voire supplanter l'effet spécifique d'un traitement.

Il y explique notamment que la meilleure compréhension des mécanismes activés dans le cerveau des patients pouvait permettre d'établir une nouvelle approche de la relation patient/docteur. Avec ces nouvelles connaissances des mécanismes psychobiologiques, les professionnels de santé peuvent « voir » directement comment leurs mots, attitudes et comportements peuvent impacter le cerveau de leur patient. En espérant que cette « nouvelle vision » puisse booster l'empathie, la compassion et l'attitude positive du personnel médical et également apporter un plus en pratique clinique. Un aspect très positif de l'effet placebo en somme.

Je terminerais sur le fait que les attitudes des patients à l'égard du placebo sur superposent aux aspects éthiques ou non de leur usage tant et si bien que certains s'alignent sur le principe et d'autres sur le résultat. La position du principe consisterait à dire qu'hormis les essais thérapeutiques, le placebo ou l'effet placebo n'a pas sa place ailleurs, par respect pour le patient. Celle du résultat se fonderait sur le fait qu'il n'y a pas tromperie s'il y a des résultats. Dans leur livre, Skrabanek et McCormick évoquent un passage paru dans « The Lancet » : Pourquoi est-ce une tromperie d'administrer un placebo alors qu'une large part des thérapeutiques actuelles ne donne pas de meilleurs résultats ? Quand les résultats sont identiques, qu'est-ce qui est préférable et plus éthique, la crédulité d'un médecin généreux ou le scepticisme de celui ou la prescription est sans effet pharmacologique ? »

Que ce soit parmi les professionnels de santé ou les patients, deux attitudes se démarquent face à l'utilisation du placebo et de son effet qui en découle, celle du principiste contre celle de l'utilitariste. Entre l'éthique et le pragmatisme, il faudra faire son choix.

Bibliographie

1. Benedetti F., *Placebo effect: understanding the mechanisms in health and disease*: Oxford Univ.Press, 2008.
2. Lemoine Patrick, *le Mystère Placebo*, 1996. Editions Odile Jacobs
3. Jérôme, St. *Vulgate*. 2002.
4. Motherby G., *A New Medical Dictionary*. Londres : s.n., 1785.
5. Hooper R., *Quincy's Lexicon-Medicum. A New Medical Dictionary*. 1811.
6. Feinstein A.R., *Clinical Epidemiology. The Architecture of Clinical Research*. 1985.
7. Diehl H.S., Baker A.B., Cowan D.W., *Cold vaccines. An evaluation based on a controlled study*. . 1938.
8. Gensini GF, Conti AA, Conti A. *Past and present of what will please the lord: an updated history of the concept of placebo*. *Minerva Med.* 96(2):121-4., 2005.
9. Benedetti F., *how the doctor's words affect the patient's brain*. 2002.
10. BEECHER Henry.K., *The powerful placebo*. *JAMA*, 159, 1603,1955.
11. DIMOND EG, KITTLE CF, CROCKETT JE. *Comparison of internal mammary ligation and sham operation for angina pectoris*. *Am J Cardiol.*;5:483-6.1960.
12. [COBB LA](#), [THOMAS GI](#), [DILLARD DH](#), [MERENDINO KA](#), [BRUCE RA.](#), *An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technique*. [N Engl J Med.](#);260(22):1115-8. 1959
13. Kirsch I., *How expectancies shape experience*. washington, DC, 1999.
- 14.<https://socioarchi.wordpress.com/2014/01/04/orange-mecanique-ou-lexperience-du-behaviorisme/>
15. https://fr.wikipedia.org/wiki/Bo%C3%AEte_de_Skinner
16. Amanzio M. et Benedetti F., *Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning activated specific subsystems*, [J Neurosci](#). 1999.
17. Colloca L. et Benedetti F. *Placebo analgesia induced by social observational learning*, *Pain*. 2009.

18. Pollo A., amanzio M. ,. *Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance*, Pain. 2001.
19. De la Fuente Fernandez R. *The placebo effect in neurological disorders*, Lancet Neurol 2002.
20. De la Fuente-Fernandez R., Ruth T.J., Sossi V., et al.. *Expectation and dopamine release : mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease*, Science . 2001
21. Asquin Bernard. *Choc émotionnel et maladie, Conférence donnée par Bernard Asquin au congrès de l'Institut Paracelse*. 2007.
22. The Hawthorne effect. <http://www.economist.com/node/12510632>
23. McGlashan T.H., Evans F.J., Orne M.T., *The nature of hypnotic analgesia and placebo response to experimental pain*, Psychosom Med. 1969.
24. Frank JD. *Therapeutic factors in psychotherapy*, [American journal of psychotherapy](#) 4(2):350-361 1971.
25. Vase L., Robinson M.E., Verne G.N., Price D.D., *Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms*, [Pain](#). 2005.
26. Colloca L. et Benedetti F., *Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain*, [Curr Opin Anaesthesiol](#). 2007.
27. Thomas K-B. *General practice consultations: is there any point in being positive?*, [Br Med J \(Clin Res Ed\)](#). 1987.
28. Frank J. D., *Persuasion and healing: a comparative study of psychotherapy*, The British Journal of Psychiatry. 1961.
29. Rainville P. et al. *Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex*, Science. 1997.
30. Price D.D., Barber J. *An analysis of factors that contribute to the efficacy of hypnotic analgesia*. 1, Journal of Abnormal Psychology, vol.96, 1987.
31. Crawford H.J., Gur R.C., Skolnick B., Gur R.E., Banon D. *Effects of hypnosis on regional cerebral blood flow during ischemic pain with and without suggested hypnotic analgesia*. International Journal of Psychophysiology, 15, 181-195, 1993.

32. Revue du rhumatisme. Volume 68, n° 1, pages 74-79 (janvier 2001)
33. <http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20160429.OBS9520/pas-egaux-devant-le-placebo.html>
34. Petra Schweinhardt, David A. Seminowicz, Erik Jaeger, Gary H. Duncan, and M. Catherine Bushnell The Anatomy of the Mesolimbic Reward System: A Link between Personality and the Placebo Analgesic Response., *The Journal of Neuroscience*, 15 April 2009, 29(15): 4882-4887; doi: 10.1523/JNEUROSCI.5634-08.2009
35. Fuschia Sirois Towards an Integrated, Person-Centered Model of the Placebo Effect, Volume 5, Issue 3, Pages 164-165, May 2009.
36. www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/methodologie.ppt
37. <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/groupe%20control.htm>
38. Price D.D., Finniss D.G. et Benedetti F. *A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought*, [Annu Rev Psychol.](#) 2008.
39. Benedetti F., Carlino E., Pollo A., How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology*. 2011.
40. Kirsch I. et Sapirstein G., *Listening to Prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication Prev Treat.* 1998.
41. Enck P., Benedetti F. et Schedlowski M. *New insights into the placebo and nocebo responses Neuron.* 2008.
42. Geraud G., Olesen J., Pfaffenrath V., Tfelt-Hansen P., Zuppig R., Diener H.C., Sweet R., Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. *Cephalalgia*, 20(1):30-8, 2000 Feb.
43. Wang S.J., Fuh J.L., Wu Z.A., Intranasal sumatriptan study with high placebo response in Taiwanese patients with migraine. *J Chin Med Assoc*, 70(2):39-46, 2007 Feb.
44. wikipedia. *declaration d'Helsinki extract*. Helsinki : s.n., 1964.
45. Benedetti F., Colloca L. et Sigaud M., *The rôle of learning in nocebo and placebo effects*, [Pain.](#) 2008.
46. L.Colloca et F.Benedetti. *Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain*. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

47. Oftedal G., Straum A., Johnsson A. *Mobile phone headache: a double blind, sham controlled provocation study*. s.l. : cephalalgia, 2007.
48. Benedetti.F et Amanzio.M. *The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin*. s.l. : Prog Neurobiol, 1997.
49. Benedetti.F, et al., *The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect*. s.l. : J Neurosci, 2006.
50. Hebb.A., Poulin.J.F. et Roach.SP. *Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: interactive influence on pain, cognition and emotion*. s.l. : Prog neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005.
51. Benedetti.F. *Cholecystokinin type A and type B receptors and their modulation of opioid analgesia*. s.l. : News Physiol Sci, 1997.
52. Sawamoto N., Honda M. et Okada T., *Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study*. s.l. : J Neurosci, 2000.
53. Lorenz J., Hauck M. et Paur R.C., *Cortical correlates of false expectations during pain intensity judgments- a possible manifestation of placebo/nocebo cognitions*. s.l. : Brain Behav Immun, 2005.
54. Tracey I. Getting the pain you expect: Mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med* ;16:1277-83, 2010.
55. Douleur. [En ligne] [Citation : 30 04 2013.] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Douleur>.
56. De la douleur aigue à la douleur chronique. [En ligne] agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie, 30 04 2013. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/effets-secondaires/douleur/douleur-aigue-chronique>.
57. Marchand Serge. *Le phénomène de la douleur, comprendre pour soigner*. s.l. : MASSON, pp. 13-15, 2009.
58. Boisgontier Élise, *La douleur de l'enfant, quelles réponses ?* Paris : s.n., 2013.
59. <https://www.pediadol.org/Des-difficultes-d-auto-evaluation,120.html>

60. Douleurs psychogènes. *Douleurs sans frontières*. [En ligne] 02 05 2013. <http://www.douleurs.org/encyclopedie-Douleurs-psychogenes>.
61. Placebo et effet placebo. *Douleur et analgésie*. 2004.
62. <http://www.vetopsy.fr/sens/systeme-somatosensoriel/douleur/transduction-nociceptive.php>
63. <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/neuro/douleur/html/taille.htm>
64. <http://www.corpshumain.ca/Touche.php>
65. Melzack R. et Wall P.D. *pain mechanisms: a new theory*, [Science](#). pp. 971-979, 1965.
66. Anderson S.A., *Pain control by sensory stimulation*. Advances in Pain Research and Therapy, Vol. 3, pp. 569-585, 1979.
67. Melzack R., *Acupuncture and related forms of folk*. s.l. : Churchill Livingstone, pp. 691-700, 1984.
68. Deslile D. et Plaghki L., *La neurostimulation électrique transcutannée est-elle capable de modifier la perception de la douleur? une méta analyse*, *Doul. et Analg.* 115-122, 1990.
69. Reynolds D.V., *Surgery in the rat during electrical analgesia*. Science, pp. 444-445, 1969.
70. Mayer D.J., Wolfle T.L., Akil H., Carder B., Liebeskind J.C., *Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat*, Science, pp. 1351-1354, 1971.
71. Fields H.L., Basbaum A.I., Heinricher M.M., *Central nervous system mechanisms of pain modulation*, *Textbook of Pain* 2005.
72. Eippert F. et al., *activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia*. 63, *Hambourg : s.n., Neuron*, pp. 533-543, 2009.
73. Peyron R., Laurent B., Garcia-Larrea L., *Functionnal imaging of brain responses to pain. A review and metaanalysis*, *Neurophysiol*, pp. 263-288, 2000.
74. Villemure C., Bushnell M.C., *cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain*, *pain*. 195-199, 2002.
75. Miron D., Duncan G.H., Bushnell M.C., *Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain*. 1989, *Pain*, pp. 345-352.

76. Tracey I., Ploghaus A., Gati J.S. et al., *Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans*, *Neuroscience*, pp. 2748-2752, 2002.
77. Grennwald H.P., Interethnic differences in pain perception. *Pain*, 44, pp. 157-163, 1991.
78. *Pediadol*. La douleur de l'enfant . *Pediadol*. [En ligne] www.pediadol.org.
79. <http://www.sparadrap.org>
80. <http://tpe-2011-la-douleur.e-monsite.com/pages/l-age-un-facteur-d-inegalites/l-enfant-l-adolescent.html>
81. Hicks C.L. et al, *The faces pain scale-revised: toward a common metric in pediatric pain measurement*. *Pain*, pp. 173-183, 2001.
82. <http://pediadol.org/Echelle-des-visages-FPS-R.html>
83. Bouhassira D. et al., *Pain*. 2004.
84. http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/les_antiepileptiques_a_action_antalgique_273042/article.phtml?tab=images
85. <http://www.institut-upsa-douleur.org/iudtheque/outils-evaluation-de-la-douleur/echelles-seniors/echelle-doloplus>
86. <http://varautismeetmedical.e-monsite.com/pages/espace-medical/echelles-de-douleurs/echelle-ecpa.html>
87. <http://www.institut-upsa-douleur.org/iudtheque/outils-evaluation-de-la-douleur/echelles-seniors/echelle-algoplus>
88. Levine J.D., Gordon N.C., Fields H.L., The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 2:654-657, 1978
89. Grevert P., Albert L.H., Goldstein A., Partial antagonism of placeboanalgesia by naloxone. *Pain* 16:129 -143, 1983.
90. Levine J.D, Gordon N.C., Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature* 312:755-756, 1984.
91. Benedetti F., Amanzio M., Maggi G., Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet* 346:1231, 1995.
92. Benedetti F., Arduino C., Amanzio M., Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci*, 1999b

93. Eippert F., et al. *activation of the opioïdergic descending pain control system underlies placebo analgesia*. 63, Hambourg : s.n., Neuron, pp. 533-543, 2009.
94. Fabrizio Benedetti, Helen S. Mayberg, Tor D. Wager, Christian S. Stohler, and Jon-Kar Zubieta. Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect. *The Journal of Neuroscience*, 25(45): 10390-10402; doi: 10.1523/JNEUROSCI.3458-05, 2005.
95. Montgomery G.H., Kirsch I., Mechanisms of placebo pain reduction: an empirical investigation. *Psychol Sci* 7:174 -176, 1996.
96. Montgomery G.H., Kirsch I., Classical conditioning and the placebo effect. *Pain* 72:107-113, 1997.
97. Benedetti F., The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 64:535-543, 1996.
98. Benedetti, F., Mayberg, H.S., Wager, T.D., Stohler, C.S., and Zubieta, J.-K, Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J. Neurosci*, 25: 10390-10402, 2005.
99. Zubieta J-K., Bueller, J.A., Jackson, L.R., Scott, D.J., Xu, Y., Koeppe, R.A., Nichols, T.E., and Stohler, C.S, Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J. Neurosci*, 25: 7754-7762, 2005.
100. Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K.M., and Ingvar, M. Placebo and opioid analgesia-imaging a shared neuronal network. *Science*, 295: 1737-1740, 2002.
101. Wager, T.D., Rilling, J.K., Smith, E.E., Sokolik, A., Casey, K.L., Davidson, R.J., Kosslyn, S.M., Rose, R.M., and Cohen, Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *J.D. Science*, 303: 1162-1167, 2004.
102. Price, D.D., Craggs, J., Verne, G.N., Perlstein, W.M., and Robinson, M.E, Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain*, 127: 63-72, 2007.
103. Bingel U., Lorenz J., Schoell E., Weiller C., and Büchel C., Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*, 120: 8-15, 2006.

104. Tor D. Wager, David J. Scott and Jon-Kar Zubieta, Placebo effects on human μ -opioid activity during pain. New York, NY, (received for review October 26, 2006), March 15, 2007.
105. Benedetti F., *Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship*. s.l. : Physiol Rev, 2012.
106. . Benedetti. F., *The patient's brain: The neuroscience behind the doctor/patient relationship* s.l. : Oxford Univ. Press, 2010.
107. Vits S., et al. *Behavioural conditioning as the mediator of placebo responses in the immune system*. s.l. : Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2011.
108. Ader R. et Cohen R., *Behaviourally conditioned immunosuppression*. s.l. : Psychosom Med, 1975.
109. Whitehouse MW., Levy. L. et Beck F.J., *Effect of cyclophosphamide on a local graft vs host reaction in the rat: influence of sex, disease and different dosage regiment*. s.l. : Agents action 3, 1973.
110. Goebel, MU, et al., et al. *Behavioural conditioning of immunosuppression is possible in humans*. s.l. : FASEB J, 2002.
111. Stockhorst, U, et al., et al. *Classical conditioning of insulin effects in healthy humans*. s.l. : Psychosom Med, 1999.
112. Stockhorst, U, steingruber, HJ et Scherbaum, WA. *Classically conditioned responses following repeated insulin and glucose administration in humans*. s.l. : Behav Brain Res 110, 2000.
113. Fehm-Wolfsdorf G., Beermann. U., *Failure to obtain a classical conditioned hypoglycemia in man*. s.l. : Seattle: Hogrefe & Huber, 1993.
114. Fehm-wolfsdorf G., Gnadler M. et Kern. *Classically conditioned changes of blood glucose level in humans*. s.l. : Integr Physiol Behav, 1999.
115. Benedetti. F., et al. *Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor and hormonal placebo/nocebo responses*. s.l. : J of Neuroscience, 2003.
116. JENSEN K.B. et Kaptchuk. T.J., *Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses*. s.l. : Proc Natl Acad Sci USA, 2012.

117. **Benedetti F.** *How the doctor's words affect the patient's brain.* s.l. : Eval Health Prof, 2002.
118. **Benedetti F. et Colloca L.** *Placebos and painkillers: is mind as real as matters.* s.l. : Nat Rev Neurosci, 2005.
119. **Benedetti F., Lanotte M., Colloca L., Ducati A., Zibetti M., Lopiano L.,** Electrophysiological properties of thalamic, subthalamic and nigral neurons during the anti-parkinsonian placebo response. *The Journal of physiology* 587:3869-3883, 2009.
120. **Pollo A., Torre E., Lopiano L., Rizzone M., Lanotte M., Cavanna A., Bergamasco B., Benedetti F.** Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. *Neuroreport* 13:1383-1386, 2002.
121. **Benedetti F., Colloca L., Torre E., Lanotte M., Melcarne A., Pesare M., Bergamasco B., Lopiano L.** Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nature neuroscience* 7:587-588, 2004.
122. **Benedetti F., Lanotte M., Colloca L., Ducati A., Zibetti M., Lopiano L.,** Electrophysiological properties of thalamic, subthalamic and nigral neurons during the anti-parkinsonian placebo response. *The Journal of physiology* 587:3869-3883, 2009.
123. **Skrabanek, Mc Cormick,** *Idées folles idées fausses en medecine* éditions broché, septembre 1992
124. **Fainzang S.** *Médicaments et société, le patient le médecin et l'ordonnance,* Paris, coll. Ethnologies-Controverses, 2001.

Liste des figures

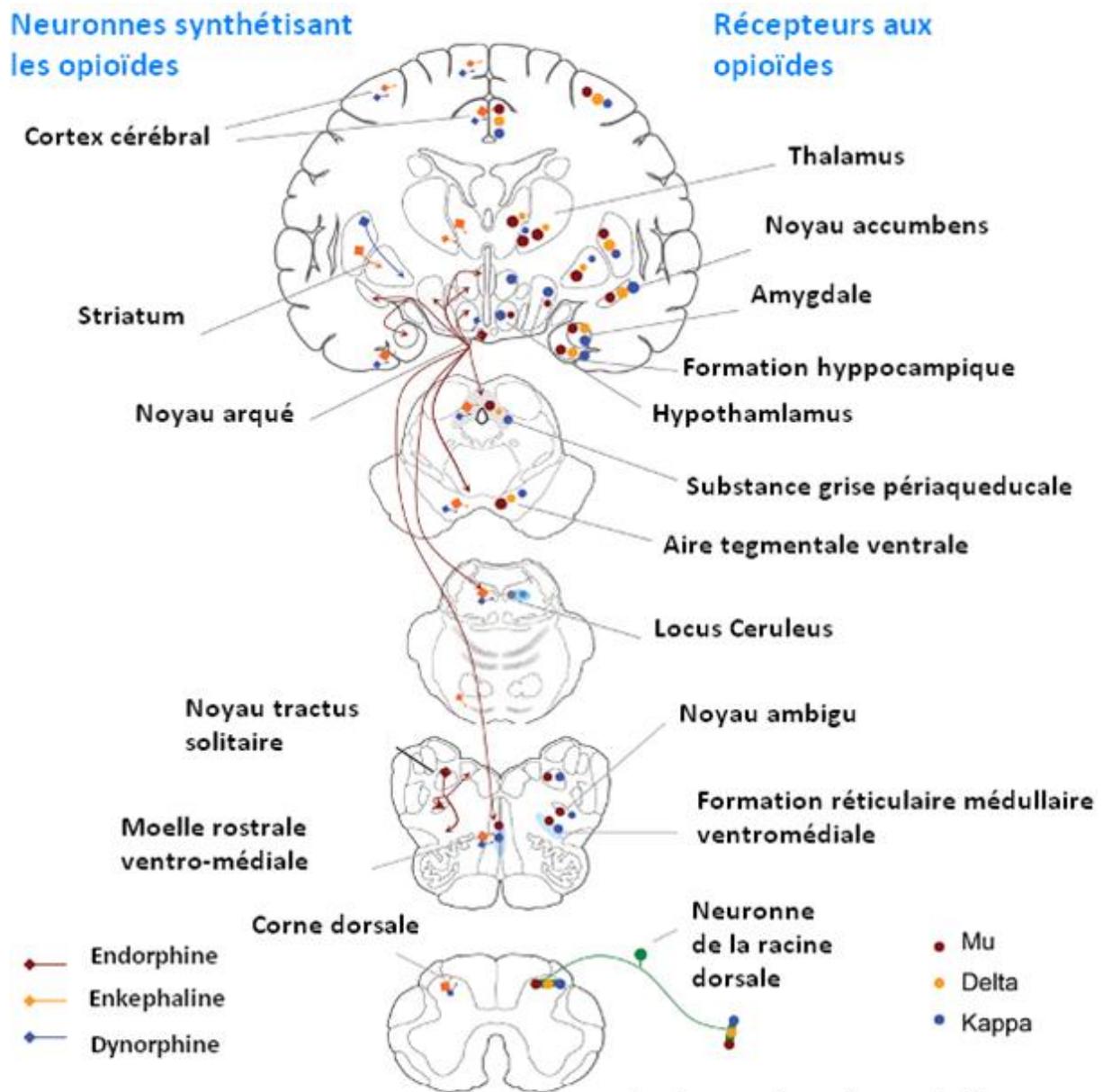
Figure 1: expérience de Pavlov (14).....	18
Figure 2: boîte de Skinner (15).....	19
Figure 3: facteurs de confusion de l'effet d'un traitement (36).....	34
Figure 4: facteurs d'amélioration clinique suivant la prise d'un placebo (39).....	39

Figure 5 : pourcentage de réponse type «réduction de la douleur » au traitement placebo ou sumatriptan (43)	43
Figure 6 : pourcentage de réponse type «abolition de la douleur » au traitement placebo ou sumatriptan (43)	43
Figure 7: rapport des effets indésirables chez les patients Taiwanais traités par Sumatriptan/placebo (43)	46
Figure 8: mécanisme hypothétique de l'effet placebo et nocebo (54)	49
Figure 9 : Réponse des infirmières à la question « pensez-vous que les enfants expriment autre chose que la douleur lors de l'évaluation de leur douleur ? (59) .	54
Figure 10 : transduction d'un stimulus nociceptif (62)	60
Figure 11 : Les différents types de fibres (63).....	62
Figure 12 : La voie de la douleur à partir des fibres A δ et C (64).....	63
Figure 14: Schéma des principaux mécanismes de modulation centrale de la douleur. (71).....	66
Figure 15: EVA (79)	68
Figure 16 : Echelle numérique (80).....	69
Figure 17 : Echelle des visages (82)	69
Figure 18 : Le questionnaire DN4 (84)	71
Figure 19 : échelle Doloplus (85)	73
Figure 20 : échelle ECPA (86)	74
Figure 21 : échelle Algoplus (87)	75
Figure 22: différents mécanismes à l'œuvre au cours d'un effet placebo. (94).....	80
Figure 23: mise en place du mode expérimental. Un perfuseur intraveineux de naloxone, quatre aiguilles sous-cutanées délivrant de la capsaïcine et quatre électrodes, indiquant, en s'activant sur l'une des quatre zones, à quel endroit du corps le sujet devra noter l'intensité de la douleur (92).	82
Figure 24: A T0 tout le monde suivait le même modèle expérimental, en revanche a T-15' et T-10' chaque groupe recevait un traitement et une manipulation différente (92).....	83

Figure 25: Aucune différence entre les différentes courbes de chaque groupe, pas d'effet de la naloxone sur l'analgésie en elle-même (92).	84
Figure 26: résultats nets en ce qui concerne la diminution de la douleur au niveau de la main gauche, absent chez le groupe 4 (naloxone) (92)	85
Figure 27: Observation identique au groupe 3 et 4 ou l'effet placebo est net et visible sur la main et le pied, absent chez le groupe 6 (naloxone) (92).	85
Figure 28: modèle expérimental simplifié (93)	89
Figure 29: résultats sur l'évaluation de la douleur ainsi que la réponse BOLD moyenne (93)	91
Figure 30: résultat des réponses BOLD dans les différentes régions étudiées (93)..	92
Figure 31: réponse BOLD des voies descendantes de la douleur (93)	94
Figure 32: résultats montrant l'activation du cortex préfrontal dorso-latéral (A) et d'une partie du cortex cingulaire antérieur (B). On note également la forte désactivation d'une autre partie du cortex singulaire (93)	96
Figure 33: lien d'activation entre la substance grise périaqueducale et le cortex cingulaire antérieur (93)	96
Figure 34: imagerie d'IRM montrant les nombreuses régions d'intérêt activées au cours d'un effet placebo analgésique (104)	97
Figure 35: La relation patient/docteur en quatre étapes (105).....	99
Figure 36: Context psychosocial autour du patient et de la thérapie (105).....	101
Figure 37 Réponse immunitaire placebo conditionnée (105)	104
Figure 38: Augmentation du taux d'hormone de croissance et diminution du taux de cortisol au cours d'un effet placebo conditionné plusieurs fois (105)	105
Figure 39: tableau récapitulatif exprimant les différences entre une comparaison avec et sans optimisation placebo (création personnelle).....	107
Figure 40: résultat de deux essais cliniques sur le modèle visible/caché (118) ...	108
Figure 41 : A, groupes. B, protocole de variation de l'intensité de stimulation cérébrale profonde. C, mesure de la vitesse de la main droite de patients parkinsoniens (120)	112

Figure 42 : A, illustration des effets d'un placebo sur la rigidité d'un bras, sur la fréquence des neurones sous-thalamiques et sur sa cotation par l'échelle UPDRS (gauche) ; chez un autre patient, le placebo est sans effet sur ces 3 paramètres (droite).B, proportion de neurones en bouffées ('burst') sur le nombre total de neurones enregistrés dans le groupe de patients soumis au placebo. (121) 114

Annexe 1



A noter que la naloxone inhibe principalement les récepteurs mu et dans une moindre mesure les récepteurs kappa

Adapté en français de l'article original (voir 15)